

Síndrome coqueluchoide y tosferina

Coqueluchoid syndrome and whoesteer

Dania Lidia Vega-Mendoza^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-3082-1104>

Carlos Dotres-Martínez¹ <https://orcid.org/0000-0003-0355-6461>

Gilda Toraño-Peraza² <https://orcid.org/0000-0002-2797-8549>

Odalys Valdés-Ramírez³ <https://orcid.org/0000-0001-9352-488X>

Brian Arturo Mondeja-Rodríguez⁴ <https://orcid.org/0000-0001-6196-3570>

¹Hospital Pediátrico Docente “Juan Manuel Márquez”. Servicio Neumología. La Habana, Cuba.

²Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”, Laboratorio de Microbiología. La Habana, Cuba.

³Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”, Laboratorio de Virología. La Habana, Cuba.

⁴Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente (CITMA), Departamento de NanoBiomedicina, Centro de Estudios Avanzados. La Habana, Cuba.

* Autor para la correspondencia: daniavega@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El síndrome coqueluchoide es una causa frecuente de ingreso y no siempre se descarta a la *Bordetella pertussis* como su origen.

Objetivo: Identificar la etiología infecciosa en niños ingresados con síndrome coqueluchoide/coqueluche y su relación con el estado de la vacunación.

Métodos: Estudio descriptivo, transversal, en 120 niños hasta 10 años de edad con diagnóstico de síndrome coqueluchoide ingresados en el Servicio de Neumología del Hospital Pediátrico “Juan Manuel Márquez”, entre enero 2010 y septiembre 2012. Se evaluó la edad, sexo, evolución, resultados de reacción en cadena de la polimerasa y cultivo para virus, bacterias y micoplasmas en muestras obtenidas al ingreso, procesadas en el Instituto de Medicina Tropical, además, cumplimiento de vacunación antipertussis. Las variables cualitativas se describieron mediante frecuencias absolutas y porcentajes; para evaluar la relación tos ferina e incumplimiento de la vacunación se empleó la prueba *Ji* cuadrada con un nivel de significación de $p \leq 0,05$.

Resultados: Predominaron los menores de un año (69,2 %) y el sexo femenino (55%). *Bordetella pertussis* se aisló en 71 casos (59,2 %); más frecuente en menores de 6 meses (59,7 %) y en niños con vacunación incompleta (80 %), pero no fue significativa la diferencia con los casos no *pertussis* ($p=0,214$). Existió coinfección con virus y micoplasmas (54-76 %). La etiología viral predominó en los restantes 49; rinovirus fue el más representado en general. Falleció una recién nacida con neumonía por *B pertussis*.

Conclusiones: Ante un síndrome coqueluchoide debemos siempre tener presente la posibilidad de tos ferina, sobre todo en niños pequeños con vacunación incompleta.

Palabras clave: síndrome coqueluchoide; tos ferina; *pertussis*; *Bordetella pertussis*.

ABSTRACT

Introduction: Coqueluchoid syndrome is a frequent cause of admission and *Bordetella pertussis* is not always ruled out as its origin.

Objective: Identify the infectious etiology in children admitted with coqueluchoid/coqueluche syndrome and its relationship with vaccination status.

Methods: A descriptive, cross-sectional study was conducted in 120 children up to 10 years of age diagnosed with coqueluchoid syndrome admitted to the Pulmonology Service of "Juan Manuel Márquez" Children's Hospital between January 2010 and September 2012. Age, sex, evolution, polymerase chain reaction results and culture for viruses, bacteria and mycoplasmas were evaluated in samples obtained at admission, processed at the Institute of Tropical Medicine ; in addition to the compliance with anti-pertussis vaccination. Qualitative variables were described by absolute frequencies and percentages; to evaluate the ratio of whooping cough and non-compliance with vaccination, the Ji square test was used with a significance level of $p \leq 0.05$.

Results: Children under one year of age (69.2%) and female sex (55%) predominated. *Bordetella pertussis* was isolated in 71 cases (59.2%); it was more frequent in children under 6 months (59.7%) and in children with incomplete vaccination (80%), but the difference with non-pertussis cases was not significant ($p= 0.214$). There was co-infection with viruses and mycoplasmas (54-76%). Viral etiology predominated in the remaining 49; rhinovirus was the most represented overall. A newborn died with *B. pertussis* pneumonia.

Conclusions: In the face of a coqueluchoid syndrome we must always keep in mind the possibility of whooping cough, especially in young children with incomplete vaccination.

Keywords: coqueluchoid syndrome; whooping cough; *pertussis*; *Bordetella pertussis*.

Recibido:19/01/2021

Aceptado: 10/10/2021

Introducción

Síndrome coqueluchoide, pertusoide o tosferinoso, son los términos empleados para denotar los signos y síntomas indistinguibles de la tos ferina o coqueluche, cuando no se puede demostrar la presencia de *Bordetella pertussis*.⁽¹⁾

El síndrome coqueluchoide puede tener diversas etiologías y estas pueden ser tanto infecciosas como no infecciosas. Dentro de las infecciosas encontramos a: *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Bordetella holmesii*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Ureaplasma urealyticum*, rinovirus, bocavirus, metapneumovirus, adenovirus, virus sincitial respiratorio (VSR), virus parainfluenza 1, 3, 4; virus influenza. Causas no infecciosas son: reflujo gastroesofágico, asma bronquial, aspiración de cuerpos extraños, aspiración de sustancias tóxicas, fibrosis quística, compresiones bronquiales, hiperreactividad bronquial, entre otras.^(1,2,3)

A pesar de que existen buenas coberturas de vacunación, la tos ferina, también conocida como *pertussis*, se considera una enfermedad reemergente, con brotes cada 3 a 4 años^(1,4) y es causa de muerte en neonatos vulnerables y en lactantes con esquemas de vacunación incompletos.^(2,5,6,7)

La tos ferina es un padecimiento altamente contagioso producida por *Bordetella pertussis*. En las últimas seis décadas, su incidencia disminuyó más de 75 % por la vacunación universal, pero su morbilidad está entre 90 y 100 % de los contactos no vacunados. La tos ferina afecta a casi 24 millones de niños menores de 5 años cada año y causa 160 000 muertes en este grupo de edad,^(8,9) con una incidencia máxima en lactantes de hasta 6 meses de edad.^(10,11)

La fuente de infección está dada por las secreciones respiratorias de personas infectadas. El mecanismo de transmisión es el contacto directo y el período de contagiosidad es principalmente durante la etapa catarral y el principio de la paroxística.^(2,5) Los signos y síntomas varían con la edad del paciente, el estado de vacunación, la existencia de una infección previa con *B pertussis*, el tratamiento con antibióticos y la coinfección con otros microorganismos.^(3,4,7,12,13) Los cuadros producidos por otras bordetellas: *B parapertussis* y *holmesii* son esporádicos y de menor severidad.⁽¹²⁾

El período de incubación es de 6 a 20 días, generalmente 7 a 10 días. El cuadro clásico dura entre 6-10 semanas y se han descrito 3 fases clínicas:^(1,2,4,7,8,14,15,16)

Fase catarral: es la de mayor contagiosidad y tiene una duración de 7 a 14 días. Se presenta como una infección respiratoria alta con rinorrea, odinofagia y tos. Generalmente el curso es afebril.

Fase paroxística, quintosa o coqueluchoide de intensidad variable: para las crisis leves, tos que no produce rubicundez ni cianosis; crisis moderada cuando se produce rubicundez y crisis severa cuando se produce cianosis. Estos accesos de tos quintosa están seguidos por una inspiración ruidosa o gallo y a continuación la expulsión de flemas o contenido gástrico; pueden presentarse hemorragias de diversa localización y convulsiones. La fiebre y la dificultad respiratoria son muy poco frecuentes y su presencia nos obliga a descartar sobreinfecciones o coinfecciones. Normalmente, entre las crisis de tos, el niño se encuentra asintomático. En los niños menores de 3 meses, prematuros, no vacunados, el cuadro puede ser atípico, con episodios de apnea y tos sin gallo. En los adolescentes es característica la tos persistente, por más de 21 días, no siempre quintosa.

Fase de convalecencia: la tos comienza a disminuir de forma progresiva, pero puede persistir de 2 a 6 semanas. La OMS establece como caso confirmado de tos ferina por clínica aquel paciente con cuadro de tos de más de 2 semanas de duración que se acompañe de paroxismos, estridor o vómito posterior, sin otra causa aparente y sin prueba de laboratorio confirmatoria.⁽¹⁾ La confirmación se realiza mediante el cultivo de aspirado o hisopado nasofaríngeo y la detección de ADN de *B. pertussis* mediante la reacción de la cadena de polimerasa (PCR). La detección directa del antígeno mediante anticuerpos fluorescentes y la demostración serológica (ELISA y aglutinación) tienen menos sensibilidad y especificidad.^(8,17) En la actualidad el PCR constituye la técnica más eficiente y útil para el diagnóstico.⁽⁷⁾

La prevención se realiza mediante vacunas. En Cuba se utiliza la vacuna anti-*pertussis* de células completas a los 2, 4 y 6 meses de edad combinada con otras vacunas (vacuna pentavalente que contiene toxoide antitetánico, toxoide antidiftérico, toxoide anti-*pertussis*, vacuna contra hepatitis B y vacuna conjugada anti-*haemophilus influenzae* tipo B) con un refuerzo a los 18 meses (toxoides antitetánico, toxoide antidiftérico, toxoide anti-*pertussis* y vacuna conjugada anti-*haemophilus influenzae* tipo B).⁽¹⁸⁾ Existen vacunas acelulares con menor inmunogenicidad pero que pueden ser administradas en etapas posteriores de la vida por ser menos reactogénicas.⁽⁷⁾

El tratamiento se realiza con macrólidos, los que disminuyen la intensidad y duración del cuadro si se administran en la etapa catarral; su administración en la etapa paroxismal no mejora el cuadro pero disminuye la transmisión.⁽¹⁾

El incremento en la morbilidad de pacientes pediátricos que son atendidos en el Hospital Pediátrico “Juan Manuel Márquez” con diagnóstico de síndrome coqueluchoide, así como la reemergencia de la tosferina en

nuestro ámbito epidemiológico, nos motivó a realizar este trabajo, con el objetivo de identificar la etiología infecciosa en niños ingresados con síndrome coqueluchoide/coqueluche y su relación con el estado de la vacunación.

Métodos

Se realizó un estudio descriptivo, prospectivo, de corte transversal de todos los pacientes con diagnóstico clínico de síndrome coqueluchoide, ingresados en el Servicio de Neumología del Hospital Pediátrico “Juan Manuel Márquez” (HJMM) durante el periodo enero 2010 y septiembre 2012 y que reunían los siguientes criterios de inclusión: edades desde un mes hasta 10 años y cuyos padres dieran su consentimiento informado. Como criterios de exclusión se consideró a los pacientes que presentaran una enfermedad crónica o con sospecha de etiología no infecciosa. Para el estudio se tomó como fuente de información el formulario que se les llenó a los padres y la historia clínica.

Se estudiaron las variables: edad, sexo y etiología según agentes infecciosos aislados. La vacunación anti-*pertussis* se registró según declaración familiar y revisión del carné de vacunación. De acuerdo a la edad del niño, esta se evaluó con incumplimiento del programa de vacunación vigente en Cuba, si las dosis administradas excedían los 30 días posteriores a la fecha de vacunación recomendada. Se identificaron además las complicaciones y la mortalidad según causas.

Al ingreso se les realizó exudado nasofaríngeo para identificar virus, y exudado nasal profundo para identificar *B. Pertussis*, otras bacterias y hongos.

Se tomaron dos muestras por paciente, introduciendo un segundo hisopo en la otra fosa nasal. El primer hisopo se introdujo completamente en un tubo con el medio de transporte *Regan-Lowe*, y el segundo hisopo en un tubo con suero fisiológico estéril.

Se identificó cada tubo con los datos del paciente y se mantuvo a 4 °C hasta su procesaron.

Las muestras se transportaron en el medio *Regan-Lowe*. El tiempo de la toma de muestra y la siembra inicial no superó las cuatro horas. De no ser posible, se refrigeraron las muestras, sin congelar.

Las muestras se enviaron al Laboratorio de Referencia Nacional de Bacteriología y Laboratorio de Virología en el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”, donde se procesaron, se les realizó cultivo y PCR.

Todos los pacientes recibieron azitromicina a las dosis recomendadas,⁽⁷⁾ posterior a la toma de muestra para estudios microbiológicos. Todas las variables incluidas en el estudio fueron cualitativas y se agruparon en números absolutos y porcentaje. Para evaluar la relación tos ferina e incumplimiento de la vacunación se

empleó la prueba *Ji* cuadrada con un nivel de significación de $p < 0,05$. Se empleó el programa estadístico SPSS versión 16.0, Chicago Inc, EE. UU.

En esta investigación se aplicaron los principios de la ética médica, se les pidió el consentimiento informado a los padres para participar en el proyecto. El Comité de Ética de la Investigación del Centro aprobó el estudio y la información obtenida fue guardada de forma confidencial y utilizada únicamente con fines científicos y docentes.

Resultados

Se estudiaron los 120 niños ingresados por síndrome coqueluchoide que reunían los criterios de inclusión; se encontró un ligero predominio del sexo femenino (58,3 %). La mayoría de los pacientes eran lactantes (83-69,2 %) y de ellos las tres cuartas partes tenían menos de 6 meses (62-74,7 %) (Tabla1).

Tabla 1 - Distribución de los pacientes con síndrome coqueluchoide, según edad y sexo

Grupo de edad (años)	Sexo		Total No.(%)
	Masculino No.(%)	Femenino No.(%)	
<1	35 (29,2)	48 (40,0)	83 (69,2)
1-4	12 (10,0)	12 (10,0)	24 (20,0)
≥5	3 (2,5)	10 (8,3)	13 (10,8)
Total	50 (41,7)	70 (58,3)	120 (100,0)

Se confirmó tos ferina en 71 pacientes para 59,2 %, con más frecuencia en lactantes, sobre todo en menores de 6 meses (59,7 %). La prueba de PCR fue más eficiente para identificar *B. pertussis* que el cultivo (Tabla 2).

Tabla 2 - Distribución de los pacientes con síndrome coqueluchoide según aislamiento microbiológico de *B pertussis*

Grupo de edad	Total estudiados	Pacientes con aislamiento de <i>B. pertussis</i>			
		Cultivo	PCR +	Total	% del total de casos por grupo de edad
≤ 6 meses	62	14	29	37*	59,7
7-11 meses	21	4	7	7*	33,3
1-4 años	41	8	20	24*	58,5
≥5 años	6	0	3	3	50,0
Total	120	26	57	71*	59,2

*En 12 pacientes se aisló *B. pertussis* por ambos métodos: cultivo y PCR.

B. pertussis se presentó de forma aislada en 17 pacientes, en los 54 restantes aparecen como coinfección 33 virus (16 rinovirus, 5 bocavirus, 4 parainfluenza, 3 VRS, 2 metapneumovirus, 2 adenovirus y un caso con influenza B). En otros 21 pacientes coinfectados destaca el aislamiento de 18 micoplasmas. En los pacientes donde no se identificó *B. pertussis* predominó la etiología viral. En general el rinovirus fue el más representado en ambos grupos. También se reportaron coinfecciones (micoplasmas y virus, otras bacterias y virus) (Fig.).

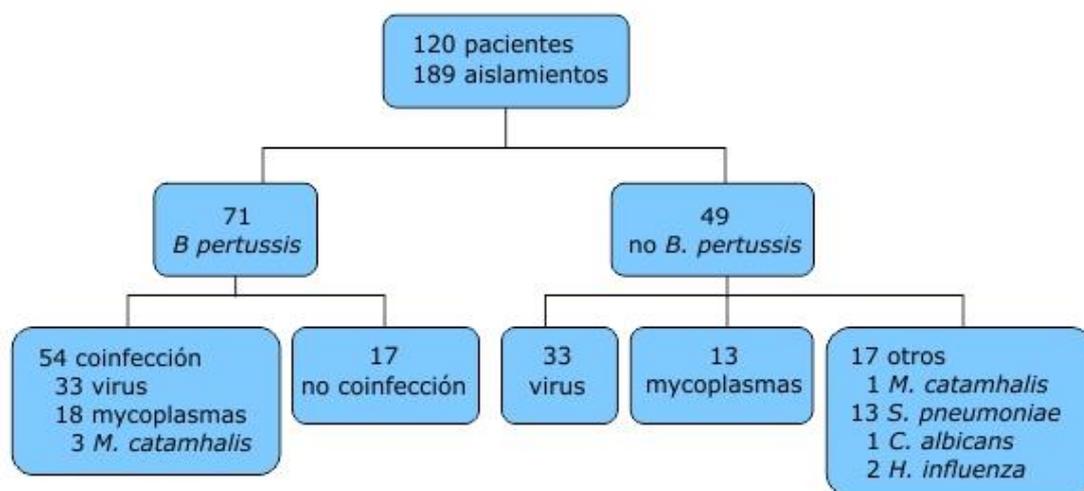


Fig. - Distribución de pacientes con síndrome coqueluchoide según aislamiento microbiológico.

En la tabla 3 se observa que 80 % (57 de 71) de los pacientes en los que se confirmó *B. pertussis*, no habían completado las 3 o 4 dosis(en lactantes y preescolares respectivamente), correspondientes al esquema de

vacunación en el momento del diagnóstico del síndrome coqueluchoide. Predominaron los menores de 6 meses.

Tabla 3 - Distribución de 71 pacientes con aislamiento de *B pertussis* según cumplimiento del esquema de vacunación anti-pertussis

Grupo de edad	Una dosis o menos	2 dosis	Esquema completo	Total
≤ 6 meses	28	9	-	37
7 a 11 meses	-	7	-	7
1 a 4 años	-	13	11	24
≥ 5 años	-	-	3	3
Total	28	29	14 (19,7 %)	71

En los 120 niños estudiados se detectó una cobertura vacunal incompleta en 80 % de los casos con predominio de los niños en quienes se aisló *B. pertussis*, pero las diferencias no fueron estadísticamente significativas (Tabla 4).

Tabla 4 - Distribución de los 120 pacientes con síndrome coqueluchoide según etiología y estado de vacunación anti-pertussis

Etiología del síndrome coqueluchoide	Vacunación incompleta N= 120		p
	Sí: n=96(80 %)	No: n=24 (20 %)	
<i>B. Pertussis</i>	59 (61,5 %)	12 (50,0 %)	0,214
Otros agentes infecciosos	37 (38,5 %)	12 (50,0 %)	

Se presentaron complicaciones en 30 pacientes (25,0 %), predominaron el cuadro obstructivo bronquial en 18 (15 %) y la neumonía en 9 (7,5 %). Las menos frecuentes fueron otitis media aguda, miocarditis y la muerte, en un paciente cada uno (0,8 %). El paciente fallecido fue una niña de 26 días de nacida, que perece por bronconeumonía, en la cual se aisló *B pertussis* por cultivo y PCR.

Discusión

De forma similar a los resultados que se presentan, la literatura describe mayor afectación en los primeros meses de la vida.^(1,2,4,6,7,19,20)

En una investigación realizada en Colombia, la edad de los casos osciló entre 0 y 48 meses; 67 % de los casos confirmados eran menores de tres meses.⁽²¹⁾ En el año 2004, de los 442 casos notificados de coqueluche en Río Grande del Sur, Brazil, 229 (67 %) eran menores de un año.⁽²²⁾

En los primeros meses de la vida el niño aún no está protegido por la vacunación y es biológicamente muy vulnerable; los cuadros clínicos son más graves, es la edad en la que ocurren la mayoría de las complicaciones y se realizan la mayor parte de las hospitalizaciones.^(4,7,10,19)

En los últimos años se ha destacado el papel de los adolescentes y los adultos jóvenes en la epidemiología de la enfermedad,^(5,17,20) ya que por lo general presentan una infección leve y poco sintomática y sirven de fuente de contagio a lactantes que, por ser muy pequeños, no han recibido las dosis de vacuna necesarias para tener protección contra *B pertussis*.^(1,18)

En EE. UU., año 2015, 55% de los casos de tos ferina eran mayores de 10 años y solo 13% eran lactantes.⁽¹³⁾ Este cambio en la epidemiología se plantea que pudiera deberse al cambio de vacuna (de células completa por acelular), a la pérdida de inmunidad con el tiempo, al rechazo de la población a la vacunación, la existencia de individuos no diagnosticados que constituyen reservorios en la comunidad o cambios en el genoma del microorganismo, entre otros factores).^(1,15) Se invoca además la emergencia de otros patógenos como *Bholmesii*, que no puede ser prevenido por vacunas acelulares ya que expresa diferentes antígenos.⁽¹²⁾ También debe tenerse en cuenta que este es un estudio hospitalario, los niños mayores, con cuadros generalmente ligeros, se atienden ambulatoriamente, no existe sospecha de tos ferina, por lo que están poco representados y pudiera existir subdiagnóstico en este grupo etario, como publican otros autores.^(9,13)

La tos ferina sigue siendo una enfermedad grave, especialmente en el grupo de lactantes menores. Otros autores también registran vacunación incompleta,^(5,15,19) e incluso casos con vacunación completa (3 dosis y refuerzo) y ocurrencia de *B pertussis*.⁽¹⁹⁾

Cuba tiene una cobertura anti-*pertussis* de 100% en los años 2011 y 2012,⁽²³⁾ aunque los lactantes más vulnerables, comienzan a ser inmunizados a partir de los dos meses. Aunque pudiera existir un sesgo, ya que no siempre se pudo revisar el carné de vacunación oficial, en ocasiones la vacunación se retarda por cuadros infecciosos banales, situación que debe alertarse en la atención primaria de salud. En países que disponen de vacuna acelular, se recomienda como estrategia preventiva la vacunación de la madre durante el embarazo (a partir de las 16 semanas) y del resto de los familiares en el hogar.⁽⁹⁾

Un estudio que compara niños vacunados con los dos tipos de vacunas disponibles, plantea inferiores tasas de tos ferina cuando se administra la vacuna de células completas. Esto pudiera estar relacionado con la respuesta inmune, ya que la vacuna de células completas activa a los linfocitos T auxiliares tipo 1(Th1) con una respuesta más robusta de interferón γ requerido para establecer la inmunidad celular y el rápido aclaramiento de microorganismos, mientras que las vacunas acelulares inducen una respuesta Th2.⁽¹³⁾ En general las vacunas acelulares son menos inmunogénicas, pero tienen la ventaja de que pueden ser administradas en etapas posteriores de la vida.⁽⁷⁾

La mayoría de los estudios publicados registran bajos aislamientos de *B. pertussis*,^(17,20) lo cual contrasta con casi 60% en el presente estudio. Esto pudiera deberse al momento de la toma de muestra, que se realizó tempranamente y previo al uso de macrólidos. Tanto la PCR como el cultivo disminuyen su rendimiento después de las tres primeras semanas del inicio de los síntomas;⁽⁷⁾ también se afecta con el uso de antibióticos y la técnica utilizada.⁽¹⁾ Estos estudios son costosos y no siempre disponibles, lo cual también contribuye al subdiagnóstico.⁽¹⁾

La gran cantidad de otros agentes infecciosos aislados, sobre todo virus y micoplasmas, modifican el cuadro clínico de la tos ferina o dan lugar a un síndrome coqueluchoide con más cuadros de sibilancias, fiebre y otros síntomas,^(3,15) aunque no fue objetivo del estudio profundizar en la relación clínico etiológica.

La neumonía es la complicación más notificada, sobre todo en lactantes^(1,10,24) y es la causa más frecuente de mortalidad en niños con tos ferina. *B. pertussis* desencadena un proceso inflamatorio en cascada, que produce vasoconstricción pulmonar aguda con afectación de la circulación pulmonar, exacerba la hipoxemia, todo lo cual conduce a la hipertensión pulmonar y en muchos casos a la muerte.⁽¹⁹⁾

Ante un lactante pequeño con cuadro coqueluchoide que no podemos descartar la tos ferina, se recomienda el uso de azitromicina, que en etapa temprana disminuye la intensidad o frecuencia de los paroxismos y en fases posteriores no varía el curso de la enfermedad, pero puede disminuir la contagiosidad del sujeto.^(1,24)

Este estudio, para nuestro conocimiento, es el primero en Cuba que estudia exhaustivamente la etiología del síndrome coqueluchoide. Aunque tiene la limitación de que no pudo ser publicado en una fecha cercana a su culminación, sus resultados contribuyeron a alertar a los gerentes de salud y adoptar una guía de acción nacional para el uso temprano de azitromicina en menores de 6 meses y en todos los cuadros moderados y severos, ante la imposibilidad de recursos para identificar o descartar *B. pertussis* temáticamente. Un estudio más reciente pudiera identificar cambios en la epidemiología de la tos ferina, con tendencia al incremento de casos y en la edad de aparición, tal como plantean muchos autores.^(4,7,13,15) Otro aspecto limitante lo constituye

la no identificación de los signos clínicos que caracterizaron los cuadros producidos por virus y micoplasmas, que pudieran apoyar a los pediatras en la evaluación clínica de los niños con síndrome coqueluchoide.⁽³⁾

Se concluye que ante un síndrome coqueluchoide debemos siempre tener presente la posibilidad de tos ferina, sobre todo en niños pequeños con vacunación incompleta.

Se recomienda, por tanto, insistir en no retardar la vacunación en las primeras etapas de la vida y usar tempranamente la azitromicina en niños con síndrome coqueluchoide.

Referencias bibliográficas

1. Dotres-Martínez C, Vega-Mendoza D, Toraño-Peraza G, Álvarez-Carmenate M, Broche-Morera A. Síndrome coqueluchoide y tos ferina. Rev. cuban. med. gen. integr. 2012 [acceso 19/02/2021];28(4):725-34. Disponible en: https://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252012000400015&lng=es
2. Cevallos-Bustamante B, Hernán A, Campos-Tejada VM. Características clínico epidemiológica del síndrome coqueluchoide en pacientes hospitalizados en el servicio de pediatría en el Hospital Regional Docente de Cajamarca, en el periodo 2018. Cajamarca: Universidad Nacional, Facultad de Medicina Humana, Escuela Académico Profesional de Medicina Humana; 2019 [acceso 19/02/2021] Disponible en: https://alicia.concytec.gob.pe/vufind/Record/RUNC_92d38f29a458cae03eb7edbd4b15f4fb
3. Long SS. Pertussis (*Bordetellapertussis* and *Bordetellaparapertussis*). En: Kliegman RM, Stanton B, StGeme JW, Schor NF, editors. Nelson. Tratado de Pediatría, 20a ed. España: Elsevier;2016. p.1377-82.
4. Bottero D, Gabrielli M, Aispuro PM, Regidor V, Hozbor D. Pertussis, historia, hechos y situación actual. Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana 2019 [acceso 11/08/2021];53(3):343-52. Disponible en: <https://www.redalyc.org/journal/535/53562084014/html/>
5. O. P. D. Salud. Manual de procedimientos para la atención del Síndrome coqueluchoide/tos ferina. Tlaxcala: TLX Construir juntos. México: Gobierno de Estado de Tlaxcala; 2017 [acceso 15/08/2021] Disponible en: https://www.saludtlax.gob.mx/documentos/organizacion/ManualesProcedimientos/6_MANUAL%20DE%20PROCEDIMIENTOS_ATENCION_DEL_SINDROME_COQUELUCHOIDE.pdf
6. Pérez Zárate, NP, Rodríguez-Borroel M, Jaime-Guzmán JJ, Reyes- Estrada CA, Gutiérrez-Hernández R. Tendencia epidemiológica de pacientes pediátricos zacatecanos con síndrome coqueluchoide positiva para tosferina. IBN SINA. 2017 [acceso 19/02/2021];6(2). Disponible en: <https://revistas.uaz.edu.mx/index.php/ibnsina/article/view/28>

7. Grande-Tejada AM. Actualización en tosferina. Rev Pediatr Aten Primaria. 2016 [acceso 15/08/2021];18(supl.25): Disponible en: https://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1139-76322016000500007
8. World Health Organization. Pertussis vaccines: WHO position paper August 2015. Vaccine. 2016;34(12):1423-5. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2015.10.136>
9. Yeung KHT, Duclos P, Nelson EAS, Hutubessy RCW. An update of the global burden of pertussis in children younger than 5 years: a modelling study. Lancet Infect Dis 2017;17:974-80. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30390-0](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30390-0)
10. Masseria C, Martin CK, Krishnarajah G, Becker LK, Buikema A, Tan TQ. Incidence and burden of pertussis among infants less than 1 year of age. Pediatr Infect Dis J 2017;36(3):e54*61. DOI: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001440>
11. Gopal DP, Barber J, Toeg D. Coqueluche, tos convulsa, pertussis.. BMJ 2019 [acceso 26/01/ 2021];364-401. DOI: <https://doi.org/10.1136/bmj.401>
12. Mir-Cros A, Codina G, Martín-Gómez MT, Fàbrega A, Martínez X, Jané M, *et al.* Emergence of *Bordetella holmesii* as a causative agent of Whooping Cough, Barcelona, Spain. Emerg Infect Dis 2017;23(11):1856-9 DOI: <https://doi.org/10.3201/eid2311.170960>
13. Daniels HL, Sabella C. *Bordetella pertussis* (Pertussis). Pediatr Review. 2018;39(5): 247-57. DOI: [10.1542/pir.2017-0229](https://doi.org/10.1542/pir.2017-0229)
14. Mahecha-Valencia LM, Vizcaíno A, Cifuentes D, Cano T, Ariza Y, González-Ángel LA, *et al.* Lo que debemos saber los terapeutas respiratorios. Bogotá: Fundación Universitaria del Área Andina; 2019 [acceso 26/01/2021]. Disponible en: https://digitk.areandina.edu.co/bitstream/handle/areandina/3498/2019_11_12_TerapeutasRespiratorios_v2.pdf?sequence=1
15. Centers for Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 13 ed. Supplement. Washington D. C. Public Health Foundation: CDC; 2017 [acceso 26/01/2021]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/supplement.pdf>
16. Liang Y, Salim AM, Wu W, Kilgore PE. Chao Yuanfang: imperial physician of the Sui dynasty and a nearly pertussis observer? Open Forum Infect Dis. 2016;3:ofw017. DOI: <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001440>
17. Siriyakorn N, Leethong P, Tantawichien T. Adult pertussis unrecognized public health problem in Thailand. BMC Infect Dis. 2016;16:25. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2020.04.024>

18. Galindo-Sardiñas MA. Inmunizaciones. En: Prieto D, ed. Pediatría. Diagnóstico y tratamiento. 3ra ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016. p. 90-92.
19. Torres RSLA, Santos TZ, Torres RAA, Pereira VVG, Fávero LAF, Filho ORM, *et al.* Resurgence of pertussis at the age of vaccination: clinical, epidemiological, and molecular aspects. J Pediatr (Rio J). 2015;91(4):333-8 DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpmed.2014.09.004>
20. Fernández-Cano MI, Armadans-Gil L, Martínez-Gómez X, Campins-Martí M. Incidence of whooping cough in Spain (1997–2010): an under reported disease. Eur J Pediatr. 2014;173:721–6. DOI: [10.1007/s00431-013-2228-8](https://doi.org/10.1007/s00431-013-2228-8)
21. Astudilla M, Estrada VE, de Soto MF, Ángela L. Infección por *Bordetella pertussis* en contactos domiciliarios de casos de tosferina en el suroriente de la ciudad de Cali, Colombia 2006-2007. Colomb Med. 2011 [acceso 26/01/2021];42(2). Disponible en: https://www.scielo.org.co/scielo.php?pid=S1657-95342011000200007&script=sci_abstract
22. Trevizan S, Duarte SE. Epidemiological profile of pertussis in Rio Grande do Sul State, Brazil: a study of the correlation between incidence and vaccine coverage. Cad Saúde Publica. 2008 [acceso 27/07/2021];24(1). Disponible en: https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0102-311X2008000100009&script=sci_arttext&tlng=pt
23. Ministerio de Salud Pública de Cuba. Dirección Nacional de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuarios Estadísticos de Salud. La Habana: Minsap; 2013 [acceso 20/02/2021]. Disponible en: <http://www.sld.cu/sitios/dne/>
24. Montes de Oca-Melián A. Tos ferina. Pediatr Integ. 2018 [acceso 20/02/2021];12(6): 254–63 Disponible en: <https://www.pediatriaintegral.es/publicacion-2018-09/tosferina/>

Conflicto de intereses

El trabajo no se ha enviado a otra publicación con anterioridad, y todos los autores están de acuerdo con los contenidos expresados en el artículo.

No hay conflicto de intereses.

Contribuciones de los autores



Dania Lidia Vega Mendoza: conceptualización, curación de datos, análisis formal, investigación, creación de la metodología, redacción del borrador original, redacción-revisión y edición.

Carlos Dotres Martínez: conceptualización, análisis teórico, Recursos de información (tratamiento de la bibliografía), revisión del borrador original y del resultado final.

Gilda Toraño-Peraza: investigación, metodología, recursos, validación, visualización.

Odalys Valdés Ramírez: curación de datos, adquisición de fondos, administración del proyecto, supervisión.

Brian Armando Mondeja-Rodríguez: curación de datos, investigación, recursos, validación, revisión del borrador original.