



**Organización
Panamericana
de la Salud**

Oficina Regional de la
Organización Mundial de la Salud

Epidemiología y estrategias
de prevención y control de la
TOS FERINA
en Costa Rica

EPIDEMIOLOGÍA Y ESTRATEGIAS
DE PREVENCIÓN Y CONTROL
DE LA TOS FERINA EN COSTA RICA

COSTA RICA
FEBRERO, 2009

CIC 448
MFW 1035
0.1

614.47 Costa Rica, Ministerio de Salud
M8375m Epidemiología y estrategias de prevención y control de la tos
ferina en Costa Rica. —San José, Costa Rica: El Ministerio, 2009.

32 p.; 28 X 21 cm

ISBN 978 9977-62-069-5

1. Epidemiología. 2. Tos ferina. 3. Costa Rica. I. Ministerio de
Salud II. Título

El presente documento fue elaborado por:

Dra. María L. Ávila-Agüero, Ministra de Salud de Costa Rica

Dra. Ana Morice, Viceministra de Salud de Costa Rica

Dr. Rolando Ulloa Gutiérrez, Servicio de Infectología, Hospital Nacional de Niños Dr. Carlos Sáenz Herrera

Dra. Grettel Chanto Chacón, Centro Nacional de Referencia de Bacteriología, INCIENSA

Dra. Hilda Ma. Bolaños Acuña, Centro Nacional de Referencia de Bacteriología, INCIENSA

Dra. Elena Campos Chacón, Centro Nacional de Referencia de Bacteriología, INCIENSA

Dra. Hilda Salazar Bolaños, Dirección de Vigilancia de la Salud, Ministerio de Salud

Dr. Roberto Del Águila, Organización Panamericana de la Salud, Costa Rica

CONTENIDOS

Presentación.....	7
1. Introducción.....	9
2. Epidemiología de la tos ferina.....	10
2.1 Agente.....	10
2.2 Manifestaciones clínicas.....	10
2.3 Transmisión.....	11
2.4 Frecuencia.....	11
2.5 Inmunidad natural.....	12
2.6 Diagnóstico.....	12
3. Vacuna contra tos ferina.....	13
3.1 Tipos de vacuna.....	13
3.2 Eficacia y seguridad.....	13
3.3 Estrategias de inmunización.....	14
4. Tos ferina en Costa Rica.....	15
4.1 Coberturas de vacunación.....	15
4.2 Incidencia de la tos ferina.....	16
4.3 Ciclicidad y estacionalidad.....	17
4.4 Grupos de riesgo.....	18
4.5 Brote de tos ferina: 2006-2007.....	20
4.6 Vacunación post parto: estrategia "capullo".....	25
5. Consideraciones finales.....	25
5.1 Epidemiología.....	25
5.2 Vigilancia epidemiológica.....	26
5.3 Prevención y control.....	27
6. Referencias bibliográficas.....	28

PRESENTACIÓN

Las estrategias de control y eliminación de enfermedades inmunoprevenibles son un pilar fundamental de la salud pública en Costa Rica. La vacunación es una herramienta esencial de prevención, pero dado que los recursos son limitados, la toma de decisiones relativa a la introducción de nuevas vacunas debe estar sustentada en el conocimiento de la carga de las enfermedades y el costo/efectividad de las intervenciones. Este ha sido un elemento indispensable para actualizar nuestro esquema nacional de vacunación.

Uno de los temas que en el ámbito de las enfermedades inmunoprevenibles ha sido motivo de preocupación, análisis y evaluación en nuestro país es la tos ferina. Lo anterior debido a que a finales del año 2000, se notó un aumento en la gravedad de los pacientes que eran hospitalizados con el diagnóstico de síndrome tosferinoso en el Hospital Nacional de Niños. En esa época no se disponía de técnicas de laboratorio sensibles como la reacción en cadena de polimerasa. A partir de entonces se trabajó en el fortalecimiento de las capacidades diagnósticas, tanto clínicas como de laboratorio, así como en la vigilancia epidemiológica. En los años 2006-2007, nos enfrentamos a un nuevo brote, del cual se analizó las tendencias y el comportamiento, evidenciándose un desplazamiento de los grupos de riesgo hacia la población de neonatos y lactantes pequeños. Al igual que lo ocurrido en otros países, este hallazgo sugiere que el contagio de esta población resulta de la transmisión de la *Bordetella pertussis* a través de adolescentes y adultos.

Ante esta situación y dada la disponibilidad de vacunas efectivas fue necesario evaluar y plantear nuevas estrategias de vacunación en respuesta al perfil de riesgo de esta enfermedad. La evidencia reforzó la importancia de incorporar a la familia y la comunidad para proteger pequeños segmentos de población que son, precisamente, los grupos más vulnerables. De ahí surgieron las bases del programa de control de la tos ferina en el país, como una respuesta de la salud pública ante un hecho concreto que estaba causando una importante morbi-mortalidad.

El conocimiento generado a partir de la recopilación de datos, revisión de literatura y discusiones de los equipos técnicos se presenta en este documento, que resume nuestra estrategia de control y prevención de la tos ferina.

Deseo destacar los valiosos aportes de las diferentes instituciones que participaron en este proceso de análisis y toma de decisiones. El apoyo de reconocidos expertos internacionales, como lo son el Dr. James Cherry y el Dr. Scott Halperin ha sido invaluable, compartieron muy generosamente con nosotros su tiempo, sus conocimientos y la experiencia acumulada en sus países respectivos.

El reconocimiento para el equipo del Hospital Nacional de Niños, representado por los Servicios de Infectología, Medicina 4, Cuidados Intensivos y Laboratorio Clínico, gracias a su aporte, compromiso y afán investigativo fue posible alertar sobre el cambio de patrón de esta enfermedad infectocontagiosa.

Sin el invaluable aporte al diagnóstico y la vigilancia basada en laboratorio que realizan los Centros Nacionales de Referencia del Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA) y sus redes en los servicios de salud, este trabajo no estaría completo.

Un especial reconocimiento al trabajo conjunto de los profesionales de epidemiología, estadística e inmunizaciones del Ministerio de Salud y la Caja Costarricense de Seguro Social.

Los hospitales de Alajuela, Heredia y Cartago se unieron como sitios centinela colaborando a completar el perfil epidemiológico y clínico de los pacientes hospitalizados en sus centros.

A la Organización Panamericana de la Salud, por sus aportes y apoyo en este proceso.



Dra. María Luisa Ávila-Agüero
Ministra de Salud de Costa Rica

1. INTRODUCCIÓN

La tos ferina es una enfermedad infecciosa causada por la bacteria *B. pertussis*. La vacuna contra esta enfermedad está disponible desde los años veinte y se incorporó en la rutina de los programas de inmunización infantil de muchos países desde mediados de 1940.

Aunque teóricamente se podría considerar que la tos ferina es una enfermedad "erradicable", pues el hombre es el único reservorio y existe una vacuna disponible, la inmunidad que resulta tanto de la infección natural como de la inmunización, se pierde con los años. Por lo anterior, la vacunación contra tos ferina en la infancia provocó un desplazamiento de la enfermedad hacia los neonatos y lactantes que no han completado el esquema de inmunización y hacia los adolescentes y adultos que han perdido la inmunidad.

Debido a la reactogenicidad de la vacuna elaborada con células enteras, no se recomienda su administración en los adolescentes ni en adultos. A partir del 2005 se aprobó una vacuna combinada que puede aplicarse en individuos de 11 a 64 años de edad, ofreciendo una alternativa de inmunización a estos grupos. Esta preparación contiene, además del componente de la vacuna pertussis acelular (Tdap), toxoide tetánico y toxoide diftérico reducido, inmunizando al adulto contra el tétanos y la difteria.

La administración de Tdap en adolescentes y adultos tiene el propósito de reducir el número de portadores y la exposición de grupos de alto riesgo, como neonatos y lactantes pequeños, así como evitar la diseminación de la enfermedad entre el personal de los servicios de salud. La opción que brinda esta vacuna plantea oportunidades a las estrategias de vacunación tradicionales, pues los países podrán analizar, en base a su situación epidemiológica y a criterios de priorización, nuevos esquemas de inmunización, sean universales o selectivos.

Un reto que enfrentan los países, dadas las dificultades del diagnóstico y vigilancia de la tos ferina, es la disponibilidad de información confiable sobre su epidemiología y grupos de riesgo, limitación que se acentúa en las naciones en vías de desarrollo.

Este documento presenta el comportamiento epidemiológico de la tos ferina en Costa Rica durante las últimas décadas, para lo cual se analizaron diversas fuentes de información disponibles en el país como notificación obligatoria, egresos, mortalidad y laboratorio.

Además, aprovecha la experiencia que el país ha logrado en los últimos años hacia el mejoramiento del diagnóstico de esta enfermedad para describir el brote que se inició en el año 2006. Finalmente, comparte de manera preliminar la experiencia de vacunación con Tdap en mujeres durante el post parto inmediato (estrategia capullo), como una alternativa para elevar la inmunidad materna en el corto plazo, disminuir las probabilidades de adquirir la enfermedad y por lo tanto reducir el riesgo de contagio a neonatos y lactantes menores.

2. EPIDEMIOLOGÍA DE LA TOS FERINA

2.1. Agente

El principal agente etiológico de la tos ferina es la bacteria *B. pertussis*, un cocobacilo Gram negativo productor de toxinas que lesionan el tejido epitelial respiratorio y provoca efectos sistémicos, incluyendo linfocitosis elevada. Es un patógeno de la mucosa, por lo que no produce invasión sistémica, ni tiene fase bacterémica.

Existen otras especies de *Bordetella*: *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica* y *B. holmesii* que también son patógenas y provocan un cuadro clínico que, aunque más leve, es similar al que produce la especie *B. pertussis*. Las vacunas contra la tos ferina disponibles en la actualidad confieren inmunidad únicamente contra *B. pertussis*.

2.2. Manifestaciones clínicas

El cuadro clínico de la tos ferina se caracteriza por tres fases: catarral, paroxística y convalescente. Sin embargo, las manifestaciones clásicas de la enfermedad reportadas en la era pre vacunal, difieren mucho en adultos o personas que han perdido parcialmente la inmunidad, o en neonatos y lactantes pequeños que presentan cuadros más graves y elevada letalidad.

En adultos, la fase catarral dura de 1 a 2 semanas, con coriza, tos intermitente y fiebre moderada o leve. La fase paroxística puede prolongarse hasta 6 semanas, con tos espasmódica que provoca vómitos y estridor inspiratorio. Durante la convalecencia, los síntomas se reducen paulatinamente persistiendo de 2 a 6 semanas, pero pueden prolongarse por meses¹.

Por las características, severidad y duración de las manifestaciones, las personas con tos ferina, especialmente los infantes, con frecuencia consultan en forma repetida y requieren de hospitalización. Además, dada la persistencia de las manifestaciones respiratorias, la enfermedad genera pérdida de días laborales, uso variado de medicamentos y visitas repetidas a los servicios de salud.

La letalidad y tasa de complicaciones es elevada si la infección ocurre en lactantes. En Estados Unidos (EEUU) se reporta que un 19% de los casos y 92% de las defunciones asociadas a tos ferina ocurren en menores de 12 meses. De las 100 defunciones reportadas en EEUU durante 2000-2004, un total de 76 ocurrieron en recién nacidos. Se reporta que los lactantes menores de 12 meses tienen una elevada tasa de complicaciones: 62.8% se hospitalizan, 55.8% sufren apnea, 12.7% neumonía, 1.5% convulsiones y 0.8% fallecen².

En nuestro medio Avila-Agüero y colaboradores,³ reportan en una casuística de 187 casos de tos ferina, hospitalizados, la presencia de tos en el 100%, cianosis en 78%, vómitos en 59% y apneas en 28%. Este grupo de pacientes tenían en promedio 76 días, con un rango de 19 días a 9 meses. La mortalidad fue del 1%.

2.3. Transmisión

La tos ferina es una enfermedad altamente contagiosa que se transmite de persona a persona por medio de gotitas que se diseminan a través de la tos o estornudos. El período de incubación es de 7 a 10 días (rango: 5 a 21 días). El período de mayor contagiosidad se presenta durante la fase catarral y al inicio de la fase paroxística, pero puede mantenerse por 6 semanas o más.

Un estudio prospectivo de seguimiento de controles susceptibles demostró que la tasa de infección es de 0,4% a 2,7% al año, con una incidencia anual estimada en 370 - 450 casos por 100.000 habitantes.⁴ Las tasas de ataque de contactos cercanos susceptibles expuestos a los casos de tos ferina son de 80 a 90%. La enfermedad puede tener patrones de presentación diferentes dependiendo de la edad, inmunidad residual resultante de enfermedad o vacunación previa y uso temprano de antibióticos.

Diversos estudios tendientes a determinar las fuentes de contagio de los neonatos y lactantes pequeños han identificado el origen de la transmisión en un 48% de los casos. Dentro de esa proporción, en un 55% el contagio resulta de la transmisión por parte de los padres, en particular la madre, seguido por los hermanos (16%), tías y tíos (10%), amigos y primos (10%), abuelos (6%) y responsables del cuidado diario (2%).⁵ La transmisión de la infección mediante contactos casuales comunitarios se reporta como un mecanismo de contagio en un 20 a 47% de los casos.⁶

Se ha documentado la existencia de portadores asintomáticos de *B. pertussis*.⁷ Se estima que por cada caso que cumple la definición de caso de infección primaria sintomática, ocurren 5 infecciones asintomáticas o inaparentes.⁸ Se estima que la posibilidad de contagio a través de portadores asintomáticos es menor pues no tienen tos. Este tipo de transmisión puede explicar, en alguna medida, la ocurrencia de casos de tos ferina para los cuales no se identifica un contacto.

2.4. Frecuencia

Durante la era pre vacunal, la tos ferina era una enfermedad común de la infancia, con tasas de incidencia que oscilaban de 100 a 250 casos por 100.000 habitantes. Más del 90% de los casos ocurrían en menores de 10 años de edad y los ciclos epidémicos se presentaban cada 2 a 5 años.⁹

En la década de los cuarenta, la introducción de la vacuna de células enteras contra la enfermedad provocó una reducción acelerada de la incidencia. Estados Unidos reporta que el número de casos de 1960 (n=15.000, tasa= 8 por 100.000 habitantes) descendió a menos de 5000 casos al año, alcanzando una cifra de 2.900 casos anuales y una tasa de 1 por 100.000 habitantes durante el periodo 1980-90.¹⁰

A partir de los ochenta se detectó un incremento de casos con una mayor afectación de los niños menores de 1 año. Entre 1985 y 2000, el 39% de los casos ocurrieron en niños menores de 1 año y 54% en menores de 5 años en EEUU.

Desde los años noventa el incremento en la incidencia de tos ferina ocurrió a expensas de casos en mayores de 10 años, con tasas de ataque de 176 por 100.000 habitantes durante periodos epidémicos.¹¹ En un brote ocurrido en 1996 en Vermont, EEUU, se observó que 69% de los afectados tenían ≥ 10 años de edad y 23% eran personas de 20 años y más. En alguna medida, el incremento de casos puede ser resultado de la mejora en el diagnóstico de la tos ferina y el reconocimiento del cuadro clínico de esta enfermedad en el adolescente y adulto.

A nivel mundial, se estima que cada año ocurren 20 a 40 millones de casos de tos ferina; 90% de los cuales se dan en países en vías de desarrollo, que son los que enfrentan las mayores tasas de complicaciones y mortalidad.¹³

2.5. Inmunidad natural

Estudios de seroprevalencia en poblaciones "no vacunadas" indican que antes de los 19 años de edad, la mayoría de la población (95%) contrajo la infección por *Bordetella pertussis*.¹⁴ Esta situación, unida a las diferencias en las definiciones de caso de tos ferina y a las dificultades en la especificidad del diagnóstico de laboratorio, hizo creer que la inmunidad producida por la infección natural por *B. pertussis* permanecía por toda la vida.¹⁵

Debido a que el cuadro clínico de la tos ferina en el adulto no presenta las manifestaciones clínicas típicas de la enfermedad descritas durante la infancia, muchos casos no se diagnostican. Sin embargo, estudios prospectivos indican que un 33% de los casos de tos ferina en adultos, que nunca fueron vacunados, tienen el antecedente de haber tenido tos ferina en la infancia.¹⁶

Estudios de simulación mediante modelos matemáticos han estimado que, en 1940, toda la población enfermaba de tos ferina durante la infancia, 9% sufría más de un episodio y que el adulto experimentaba un promedio de 2,6 episodios de tos ferina durante el transcurso de la vida.¹⁷

2.6. Diagnóstico

Un aspecto de gran importancia para activar la vigilancia y mejorar el control de la tos ferina, es que el clínico considere su diagnóstico en todo caso de tos prolongada, tanto en niños como en adolescentes y adultos. En este sentido, los métodos de laboratorio son una herramienta de apoyo de gran valor, dadas las dificultades para establecer un diagnóstico clínico diferencial.

Para el diagnóstico de laboratorio existen varios métodos que difieren en cuanto a su sensibilidad, especificidad y oportunidad, incluyendo el cultivo de secreciones y aspirado nasofaríngeo en medios selectivos (Regan Lowe/Bordet Gengou), la inmunofluorescencia directa (IFD), la reacción en cadena polimerasa (PCR) y la serología.¹⁸

El cultivo es el estándar de oro y 100% específico, sin embargo, la bacteria es difícil de aislar pues requiere de condiciones de transporte y crecimiento que hacen este método muy tedioso. La probabilidad de aislamiento es mayor durante la fase catarral. Se reporta una sensibilidad de 80-90% del cultivo en condiciones óptimas, pero en la práctica el rango es de 30 a 60%, dependiendo de la fecha y método de toma de la muestra, tratamiento previo de antibióticos o antecedente de vacunación.

La IFD es poco recomendada debido a su baja sensibilidad y especificidad.¹⁹ La detección del ADN bacteriano por PCR ha mejorado en gran medida la sensibilidad, sin embargo, la especificidad se puede alterar como resultado de la contaminación. El análisis serológico empleando inmuno-ensayos enzimáticos puede ser de utilidad en el diagnóstico de casos detectados en fases tardías, particularmente en adolescentes y adultos en los que la bacteria permanece menos tiempo en la nasofaringe.²⁰

3. VACUNAS CONTRA TOS FERINA

3.1. Tipos de vacuna

Debido a la severidad y letalidad de la tos ferina durante la infancia, la vacuna de células enteras, licenciada desde 1944, tuvo un impacto muy positivo en la incidencia de la enfermedad.

La búsqueda de una vacuna menos reactogénica llevó a la producción de vacunas acelulares, que contienen una o más proteínas purificadas de *B. pertussis*, incluyendo el toxoide pertussis, la hemaglutinina filamentosa, la pertactina y aglutinógenos fimbriales. Esta vacuna está disponible, al igual que la elaborada con células enteras, en forma combinada, al incluir los toxoides tetánico y diftérico (Tdap).²¹

La seguridad e inmunogenicidad de estas vacunas acelulares permitió incorporarla en los programas de control como un refuerzo aplicado en adolescentes y adultos. En la actualidad solamente están aprobadas por el Food and Drugs Administration (FDA) dos vacunas Tdap para aplicar en adolescentes y adultos. La vacuna BOOSTRIX® (Glaxo Smith Kline) inicialmente licenciada para aplicar en adolescentes y a finales del 2008 el FDA avaló su uso como refuerzo en adultos. La otra vacuna, denominada ADACEL® (Sanofi Pasteur) está indicada para aplicación en personas entre los 11-64 años.

En síntesis, la evidencia indica que la proporción de niños susceptibles en países con coberturas de vacunación $\geq 70\%$ es 10% al año de la aplicación, 60% a los 5 años y 100% a los 15 años.²² Por ello, interesa incursionar en nuevas estrategias de vacunación costo/efectivas, sean selectivas o universales, que protejan a los grupos de riesgo.

3.2. Eficacia y seguridad

La tasa media de eficacia de la vacuna de células enteras contra tos ferina (DPT) se estima en 92%, pero varía según el número de dosis.²³ Para un esquema de 3 dosis, es de 79% a los 7-18 meses y 90% con 4 dosis a los 19-47 meses de edad. Aunque esta vacuna se puede emplear en adultos, no se recomienda debido a la elevada incidencia de eventos adversos.

Los resultados de estudios de eficacia de la vacuna acelular varían dependiendo del número de componentes: 67-70% para 1-2 componentes, 80 a 84% para 3-5 componentes y de la definición de caso de tos ferina que han empleado los estudios. En general, las vacunas de células enteras son más efectivas que las acelulares que contienen dos componentes y su eficacia es similar a las elaboradas con 3-5 componentes.²⁴

La frecuencia de reacciones en el sitio de inyección (enrojecimiento, dolor y tumefacción) es elevada (hasta 50% en el caso de vacunas de células enteras). Fiebre y otros efectos sistémicos leves son también comunes en los niños. Eventos más severos, como convulsiones y episodios hipotónicos con hiporespuesta son poco frecuentes (1 caso por cada 1.750 dosis administradas). Las manifestaciones secundarias a la vacunación son menos frecuentes cuando se aplica la vacuna acelular.

Se reporta que la inmunidad inducida por vacunas acelulares permanece por varios años y que la eficacia se mantiene aún con niveles bajos de anticuerpos. Ello sugiere que la inmunidad de la mucosa y células T juega un rol importante, pero se deben realizar otras investigaciones que permitan comprender, con mayor precisión y certeza, los mecanismos de protección a esta enfermedad.²⁵

3.3. Estrategias de inmunización

Ante la situación actual de la tos ferina, se han planteado diversas estrategias de inmunización tales como: vacunación universal de adultos, vacunación selectiva de nuevas madres, familiares y contactos cercanos de los recién nacidos (estrategia capullo), inmunización de personal de salud, adición de otro refuerzo en la edad escolar o adolescentes, entre otros.^{26,27}

La vacunación, además de proteger a la persona que se vacuna, ejerce un efecto "rebaño" y por lo tanto, reduce la transmisión de la bacteria en la población "no vacunada" o que no ha completado el esquema de inmunización. La vacunación de adolescentes en Canadá, redujo la incidencia de tos ferina en el menor de un año.²⁸ En Australia, la introducción del refuerzo a los 4 años de edad, redujo las hospitalizaciones por tos ferina en niños menores de 3-4 meses, pero no produjo ningún cambio en los de 0 a 2 meses de edad.²⁹

Durante la era pre vacunal se creía que la protección inmunitaria materna no era efectiva contra tos ferina. Sin embargo, estudios seroepidemiológicos realizados en esa época indican que la elevada incidencia de tos ferina en recién nacidos es resultado de la reducida inmunidad materna, pues se ha encontrado que solamente un 14-34% de las gestantes tienen niveles detectables de anticuerpos protectores.³⁰

Actualmente existe consenso que la vacunación contra tos ferina durante el embarazo confiere protección a través de la transmisión transplacentaria de anticuerpos. Su efectividad dependerá de la edad gestacional de vacunación y la elevación de IgG fetal, por lo que los estudios coinciden que el mejor momento para vacunar es el tercer trimestre de embarazo. Aún así, no se ha emitido una recomendación para su uso de manera rutinaria durante brotes. La vacunación en la madre durante el post-parto inmediato permite la elevación de anticuerpos de 2 a 3 semanas post-inmunización, reduciendo el riesgo de infección en la madre y por ende la transmisión al recién nacido. Otro beneficio es la transmisión pasiva de anticuerpos IgA a través de la leche materna durante los primeros meses de vida que protege contra patógenos respiratorios e intestinales.³²

Una de las controversias al respecto de la inmunización materna es el potencial efecto supresor que los anticuerpos transferidos en forma pasiva ejercen en la respuesta inmune del lactante. Se reporta que los niños con niveles elevados de anticuerpos a la toxina pertussis no responden adecuadamente cuando reciben la vacuna de células enteras.³³

Sin embargo, se ha encontrado que la concentración de anticuerpos transplacentarios en recién nacidos declina a las 6 semanas y a la edad de 2 a 6 meses no tienen anticuerpos detectables.³⁴ Por lo tanto, teóricamente no tendría interferencia con la respuesta inmune del niño a las primeras dosis del esquema de vacunación. La vacunación de madres ofrece varias ventajas³⁵ pues, adicionalmente a lo mencionado anteriormente, continuará protegida durante futuros embarazos.

Los refuerzos con vacuna acelular aplicados después de la infancia elevan la inmunidad de rebaño y reducen la circulación de la bacteria, provocando un descenso de la incidencia en niños menores de 6 meses y adultos no vacunados.

Las decisiones relativas a las diferentes estrategias se han basado en estudios económicos. La carga de la enfermedad por tos ferina indica que el costo es importante para los servicios de salud y la sociedad. Un estudio que evaluó 107 casos de tos ferina determinó lo siguiente: la duración de la enfermedad fue 21 días (rango: 12-37 días), requirió de 3 consultas al médico (rango 1 a 15) para establecer el diagnóstico y se prescribieron antibióticos en 91% de los pacientes, adicionalmente a otros medicamentos para aliviar la sintomatología. Un 28% acudieron a servicios de emergencias y 28% requirieron hospitalización.³⁷

Los costos elevados en adolescentes y adultos son resultado de la pérdida de días laborados, sea por enfermedad e incapacidad para estudiar o trabajar, o para cuidar al niño enfermo en caso de los padres y hermanos. Se reporta que, en promedio, el adulto enfermo por tos ferina pierde 6 a 8 días de trabajo.³⁸ Un estudio que determinó el costo/efectividad de diferentes esquemas de vacunación, estimó que la vacunación de padres podría reducir el número de casos, muertes y Años de Vida Ajustados por Discapacidad (DALYs) en un 38.6, 38.2 y 38.3% respectivamente. La muerte asociada a tos ferina es el factor que, en mayor medida (92%) contribuyó al peso de los DALYs.³⁹

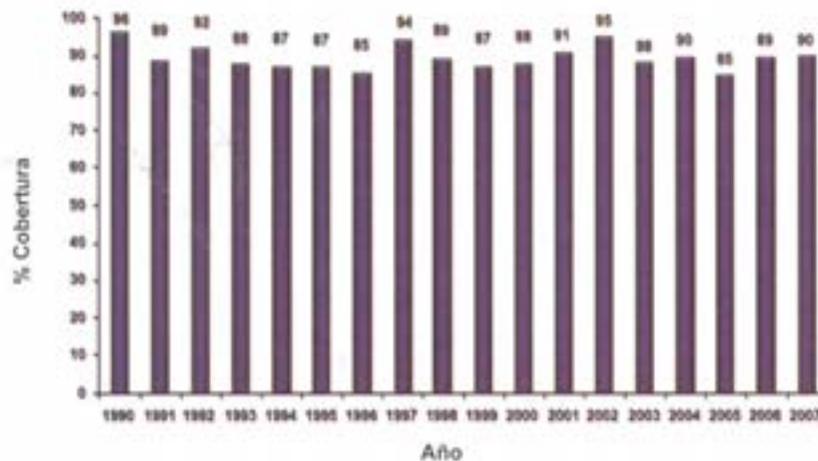
4. TOS FERINA EN COSTA RICA

4.1. Coberturas de vacunación

Desde el año 1950, Costa Rica introdujo la vacuna triple bacteriana (difteria- tos ferina-tétanos), en un esquema de tres dosis DPT3 (2, 4 y 6 meses). A partir de 1974, incorporó dos dosis adicionales, aplicadas a los 15 meses y 4 años de edad.

La Figura 1 muestra que las coberturas de vacunación del esquema básico durante el período 1990 a 2007 han mantenido niveles óptimos cercanos al 90% (rango: 85% - 96%)

Figura 1. Coberturas de vacunación del esquema básico de DPT3. Costa Rica, 1990 a 2007



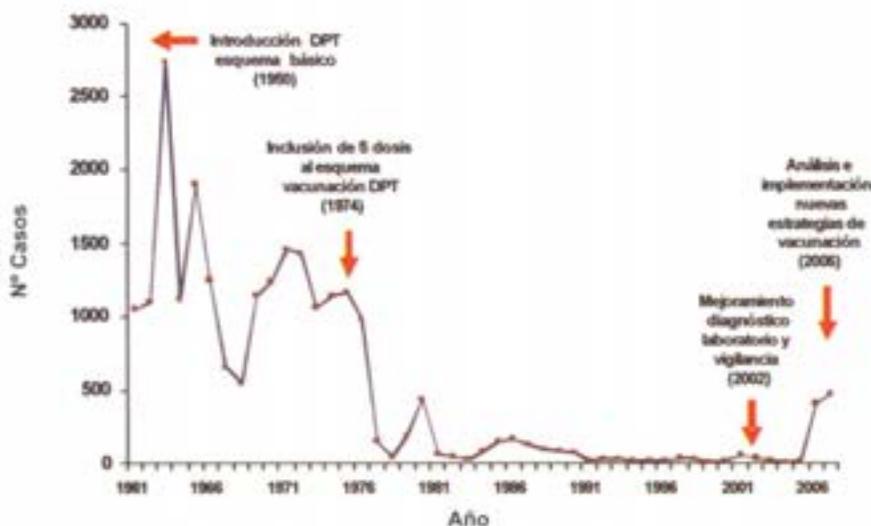
Fuente: Dirección de Vigilancia, Ministerio de Salud

4.2. Incidencia de tos ferina

A partir de la introducción de la vacuna, ocurrió un descenso marcado en el número de casos, al pasar de 2.739 en 1962 a 1.115 en 1974. Con la incorporación de los refuerzos en 1974, esa reducción se aceleró, mostrando algunos picos cada ciclo de 3 a 6 años. (Figura 2).

Durante los años ochenta y noventa se reportaron pocos casos al sistema de vigilancia pasiva. En el año 2000, el Hospital Nacional de Niños alertó sobre un incremento en el número de hospitalizaciones de niños menores de 6 meses con clínica compatible por tos ferina, lo que evidenció la necesidad de fortalecer el diagnóstico de laboratorio y estandarizar las definiciones clínicas de los casos.

Figura 2. Casos reportados de tos ferina. Costa Rica, 1961-2007



Fuente: Notificación obligatoria, Dirección de Vigilancia, Ministerio de Salud

En el periodo 2001 a 2004, Costa Rica participó en un estudio multinacional prospectivo en niños hospitalizados. Los resultados de esta investigación reportaron una edad media de los casos confirmados de 2,6 meses (\pm 2.2 meses), 27% de los cuales tenían el antecedente de contactos familiares, dentro de los cuales la madre constituyó la fuente de infección más frecuente (50% de los contactos).⁴⁰

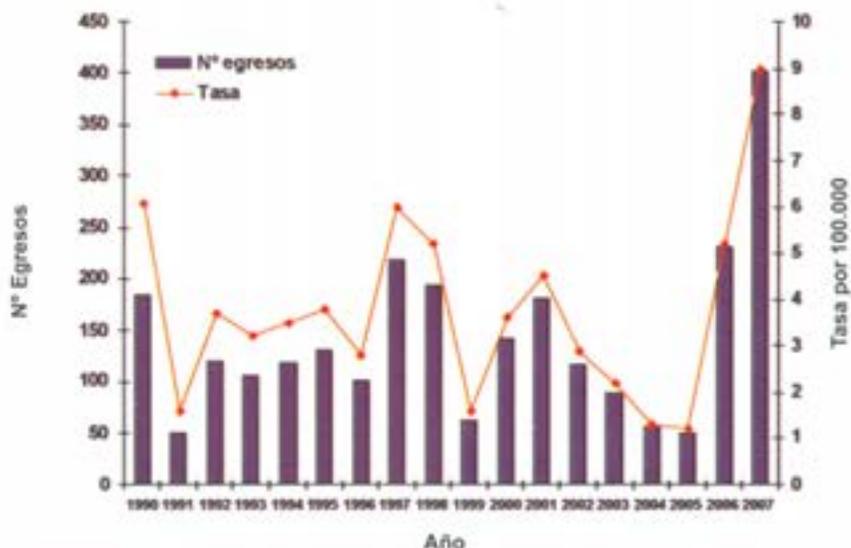
Durante el año 2006 nuevamente se detecta en el país un incremento de casos de tos ferina. En esta oportunidad, el aumento fue superior a los años anteriores y gracias a la disponibilidad de nuevas herramientas de laboratorio para el diagnóstico, a la mejor integración y coordinación de las instituciones y mejoras en la vigilancia en general, fue posible caracterizar el brote, aspecto que se detalla en el punto 4.5 de este documento.

4.3. Ciclicidad y estacionalidad

Por las dificultades que presenta el diagnóstico diferencial y de laboratorio de la tos ferina, los egresos hospitalarios constituyen una fuente de información de valor para el análisis de tendencias, pues incorporan el criterio clínico y un conjunto de parámetros de laboratorio y gabinete.

El análisis de las hospitalizaciones indica que la tos ferina ha mostrado un patrón cíclico de presentación, que se evidencia claramente en la Figura 3, con picos cada 3 a 6 años. Ese comportamiento epidemiológico es resultado del acúmulo de susceptibles cada determinado periodo de años.

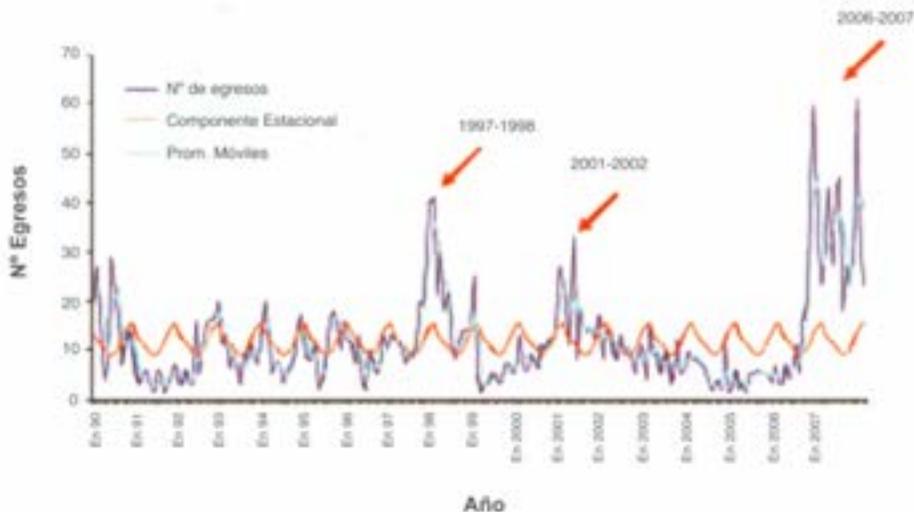
Figura 3. Egresos hospitalarios con diagnóstico de tos ferina. Costa Rica, 1990-2007



Fuentes: Egreso hospitalario, CCSS (tomados de datos en línea <http://ccp.ac.ucr.cr> (años 1990-1999).
Estadísticas de Salud, Base de datos de egresos (años 2000-2007)

La Figura 4 muestra un análisis del patrón temporal de los egresos por tos ferina empleando promedios móviles. Un elemento interesante es la presencia de varios picos en cada ciclo epidémico. Este patrón se describirá con más detalle con los datos del brote del 2006-07. Se identifica también un comportamiento estacional al interior de cada ciclo epidémico, con un incremento de casos que se inicia en el mes de agosto y se mantiene durante el primer trimestre del siguiente año.

Figura 4. Promedios móviles y componente estacional de los egresos hospitalarios por tos ferina*. Costa Rica, 1990 a 2007

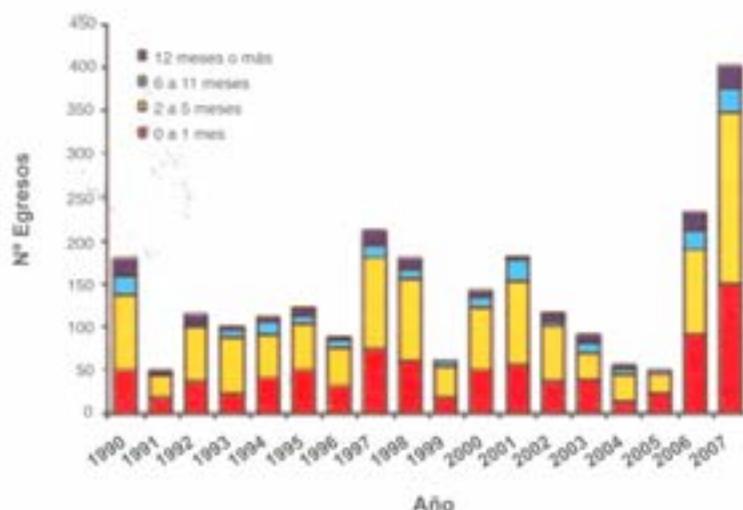


Fuente: Base de datos de egresos hospitalarios, CCSS
 *CIE9= 033 (1991-1996), CIE10= A37 (1997-2007)

4.4. Grupos de riesgo

El análisis por grupos de edad de los casos hospitalizados (Figura 5) desde la década de los noventa, muestra que cerca del 90% son menores de 6 meses y un porcentaje cercano al 40% tienen menos de un mes de edad.

Figura 5. Egresos hospitalarios por tos ferina según grupos de edad. Costa Rica, 1990 a 2007

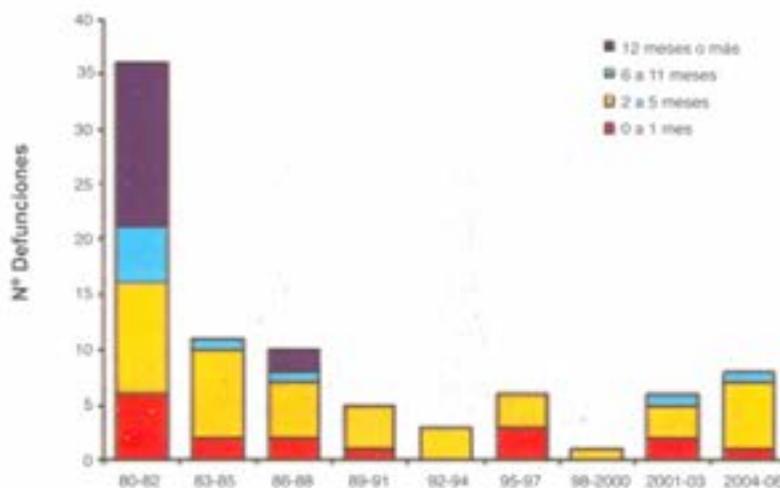


Fuentes: Egreso hospitalario, CCSS (tomados de datos en línea <http://ccp.ac.ucr.cr> (años 1990-1999). Estadísticas de Salud, Base de datos de egresos (años 2000-2007)

El análisis de mortalidad es también una fuente de información valiosa pues muestra los casos de mayor riesgo. Para identificar cambios en las tendencias de mortalidad el análisis de las defunciones se realizó desde 1980. Esto fue posible por la disponibilidad de un registro que ha mantenido su calidad desde varias décadas atrás, con elevada cobertura y especificidad de sus diagnósticos.

La Figura 6 muestra un cambio en los patrones de mortalidad por grupos de edad. Durante el trienio 1980-82 se registran 36 defunciones por tos ferina, de las cuales, 15 (41,6%) ocurrieron en mayores de un año. A partir del año 1989 solamente se reportan defunciones en niños menores de 1 año, particularmente en los de 6 meses o menos, sobre todo, en los años epidémicos.

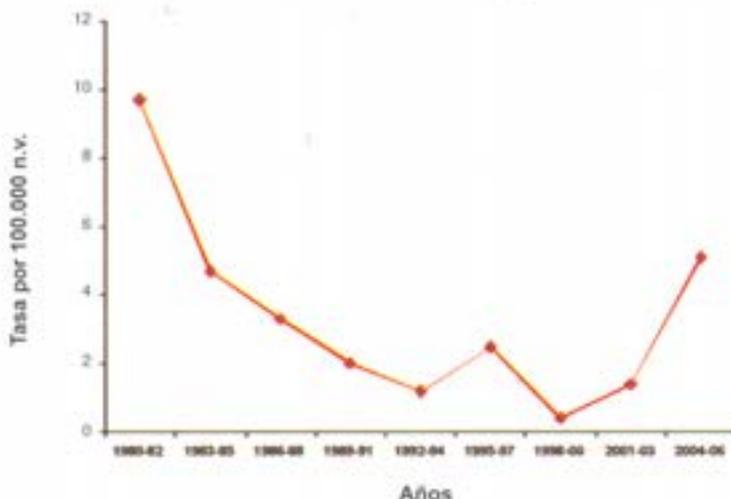
Figura 6. Defunciones por tos ferina según grupos de edad. Costa Rica, trienios 1980 a 2006



Fuentes: Registro de mortalidad, INEC (tomados de datos en línea <http://ccp.ac.ucr.cr>)

En el transcurso de los últimos años y particularmente durante el pico epidémico 2006-07, fue posible observar un incremento en la tasa de defunciones en menores de 1 año. La tasa de mortalidad por tos ferina en el 2007 fue de 11,2 por 100.000 nacidos vivos, cifra superior a la registrada para el trienio 1980-82 (tasa= 9,7 por 100.000 habitantes), como se muestra claramente en la Figura 7, lo que representa más del 1% del total de defunciones en menores de 1 año de Costa Rica.

Figura 7. Tasa de mortalidad (por 100.000 n.v.) por tos ferina en menores de un año. Costa Rica, trienios 1980-2006

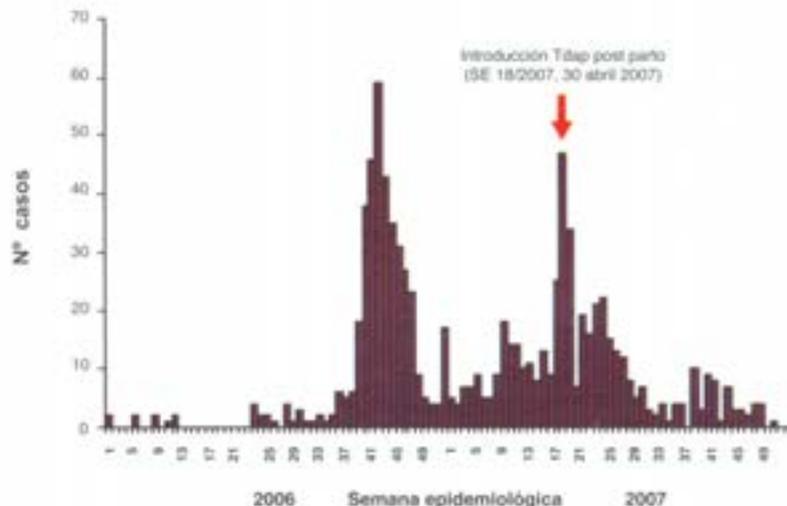


Fuente: Registro de nacimientos y mortalidad, INEC (tomados de datos en línea <http://ccp.ac.ucr.cr>)

4.5. Brote de tos ferina, 2006-2007

A partir de la Semana Epidemiológica (SE) 39/2006 (Figura 8) se detecta un incremento en el número de casos y hospitalizaciones infantiles por tos ferina en Costa Rica. Los casos aumentaron hasta alcanzar una cifra máxima de 59 casos (SE 42/2006).

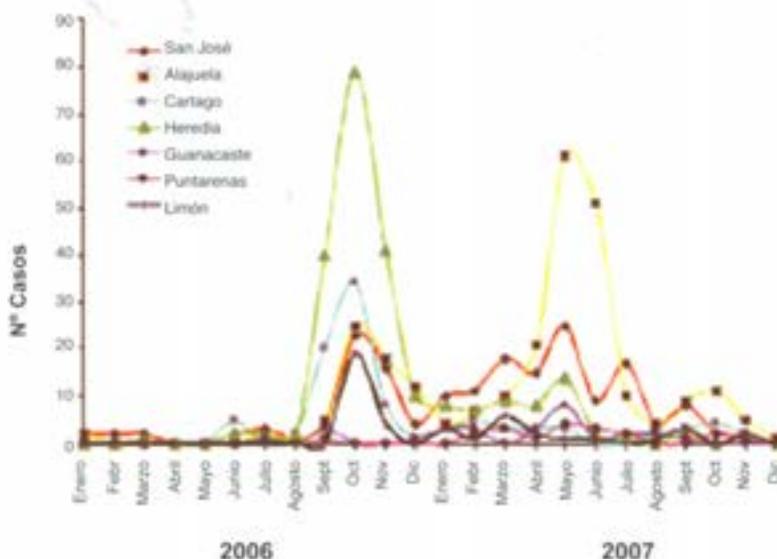
Figura 8. Casos de tos ferina reportados por semana epidemiológica. Costa Rica, Brote de 2006 a 2007



Fuente: Notificación obligatoria, Dirección de Vigilancia, Ministerio de Salud

A pesar de que la curva epidémica desciende al finalizar el 2006, nuevamente se incrementa durante el 2007 (n=47 casos en la SE 18/2007). Para comprender mejor el comportamiento de varios picos durante el ciclo epidémico, se analizó la información según provincias pues, como se observa en la Figura 9, el brote se fue propagando entre ellas.

Figura 9. Casos reportados por tos ferina por meses según provincia de residencia. Costa Rica, 2006 a 2007.



Fuentes: Dirección de Vigilancia de la Salud, Ministerio de Salud

Durante enero-abril 2006 (Figura 10), la tos ferina era endémica en Costa Rica. La tasa nacional era 0,2 por 100.000 habitantes y todas las provincias tenían tasas menores a 0,4 por 100.000 habitantes.

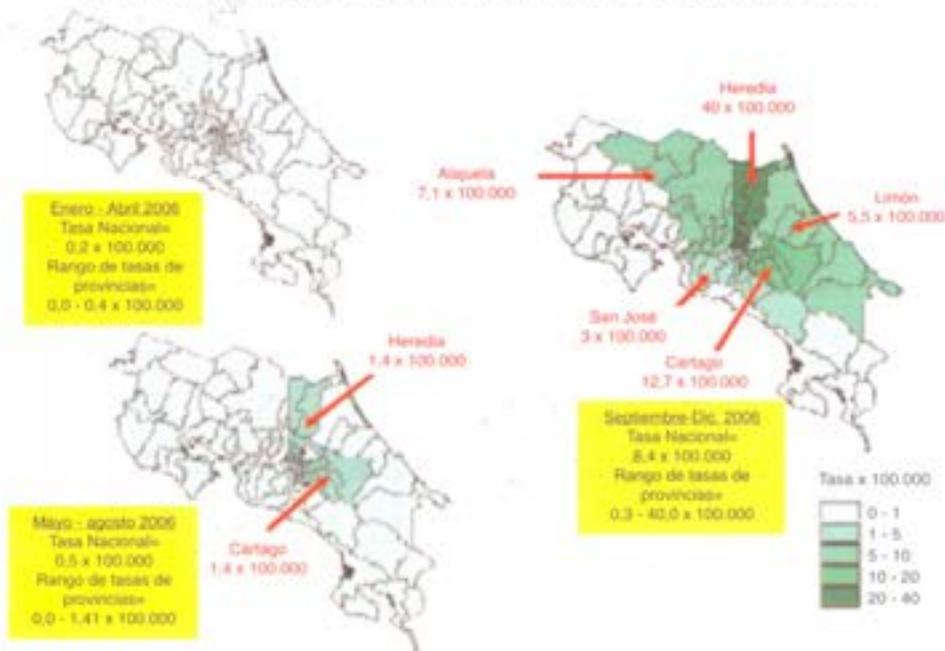
En agosto de 2006 se inicia el incremento de las tasas de incidencia y la propagación de casos de tos ferina, principalmente en las provincias de Cartago y Heredia. El primer pico del brote ocurre entre septiembre y diciembre del 2006, para una tasa nacional de 8,4 por 100.000. Los casos estaban concentrados sobre todo, en Heredia (40 casos por 100.000 habitantes) y Cartago (12,7 por 100.000 habitantes) pero ya se había extendido a otras provincias, como San José, Alajuela y Limón.

El comportamiento de la notificación de la enfermedad coincide con lo observado en el Centro Nacional de Referencia en Bacteriología del INCIENSA (CNRB) donde en la SE 36/2006 se confirmaron los primeros casos de tos ferina en pacientes de la provincia de Cartago. Posteriormente, en la SE 37/2006 se confirmó un caso procedente de Heredia y en la SE38/2006 uno en San José. A finales del 2006 el CNRB había confirmado casos de tos ferina en todas las provincias del país.

Durante el primer cuatrimestre del 2007 (Figura 11) todas las provincias, sin excepción, tenían una elevación en el número usual de casos de tos ferina (rango: 1,6 a 7,4 por 100.000 habitantes), con una tasa nacional de 3,9 por 100.000 habitantes. En el segundo cuatrimestre del 2007, la tasa nacional se elevó (5,1 por 100.000 habitantes), observándose que la provincia de Alajuela tuvo su mayor pico de casos (14,7 por 100.000 habitantes). Sin embargo, los casos de la enfermedad se continuaron reportando en todas las provincias del país.

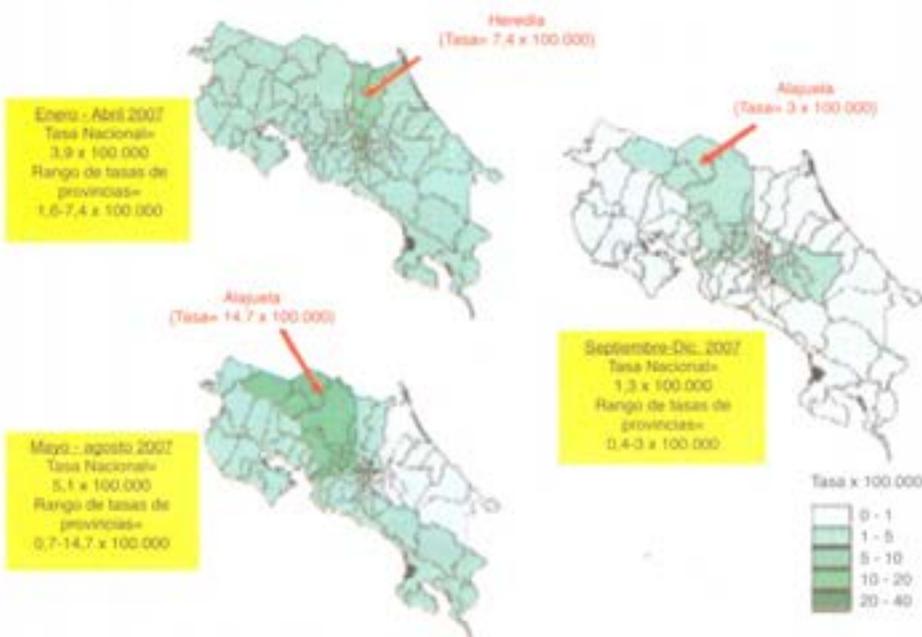
Durante los últimos meses del 2007, en el país se reportaron casos de tos ferina, aunque con una incidencia menor (1,3 por 100.000 habitantes). Alajuela, que mostró la tasa más alta durante el 2007, mantiene la incidencia más elevada.

Figura 10. Tasas de incidencia de tos ferina (por 100.000 habitantes) por cuatrimestre según provincia de residencia. Costa Rica, Año 2006.



Fuente: Dirección de Vigilancia de la Salud, Ministerio de Salud

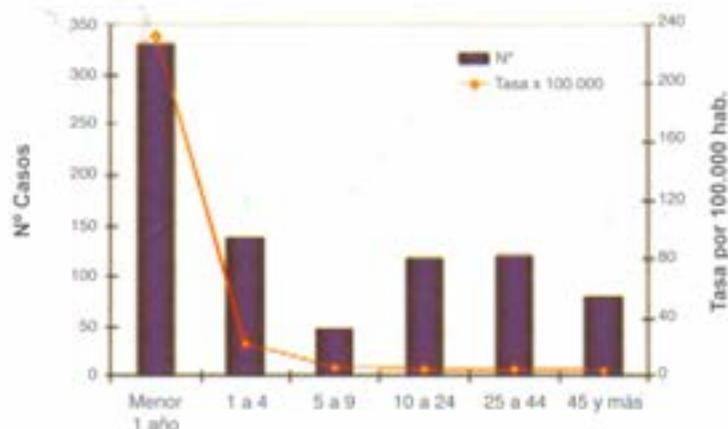
Figura 11. Tasas de incidencia de tos ferina (por 100.000 habitantes) por cuatrimestre según provincia de residencia. Costa Rica, Año 2007.



Fuente: Dirección de Vigilancia de la Salud, Ministerio de Salud

La Figura 12 muestra los casos reportados por grupos de edad. La tasa de casos notificados por tos ferina fue más elevada en el menor de un año (232,1 por 100.000), con cifras de 4,5 por 100.000 en los grupos de 10-24 y 25-44 años.

Figura 12. Casos notificados y tasa (por 100.000 habitantes) de tos ferina por grupo de edad. Costa Rica, Brote 2006-2007.



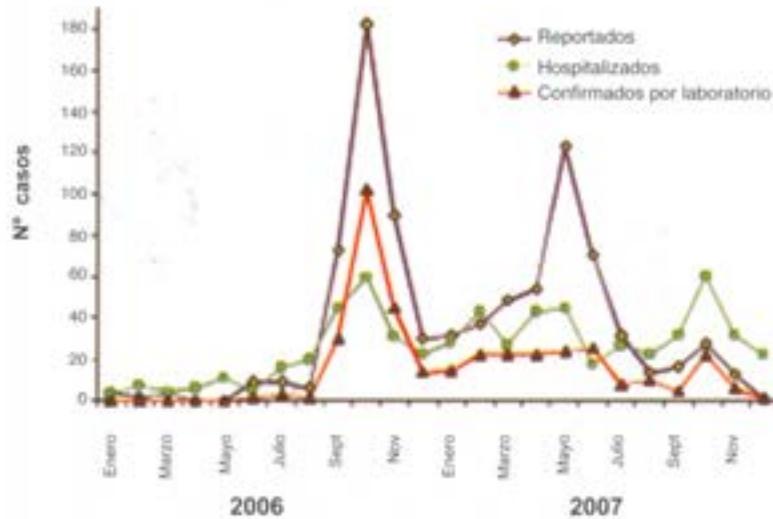
Fuente: Notificación obligatoria, Dirección de Vigilancia, Ministerio de Salud

Es probable que, al igual que se reporta en la literatura, debido a las dificultades en el diagnóstico clínico y de laboratorio de esta enfermedad y a las características de uso de servicios de salud de la población de adolescentes y adultos, estas tasas de reporte de casos están muy subestimadas. Sin embargo, vale la pena mencionar que durante el período 2006-2007, 4 % de los casos confirmados en el CNRB eran adolescentes con edades entre 12 y 17 años y 16% eran adultos de 18 años o más.

Las diferencias en la medición de la incidencia según diagnóstico clínico y de laboratorio se muestran en la Figura 13. Los picos del brote muestran consistencia en los períodos de incremento, sobre todo a partir de septiembre 2006, donde 56% de los casos analizados por tos ferina en el CNRB fueron confirmados por PCR y/o aislamiento del agente.

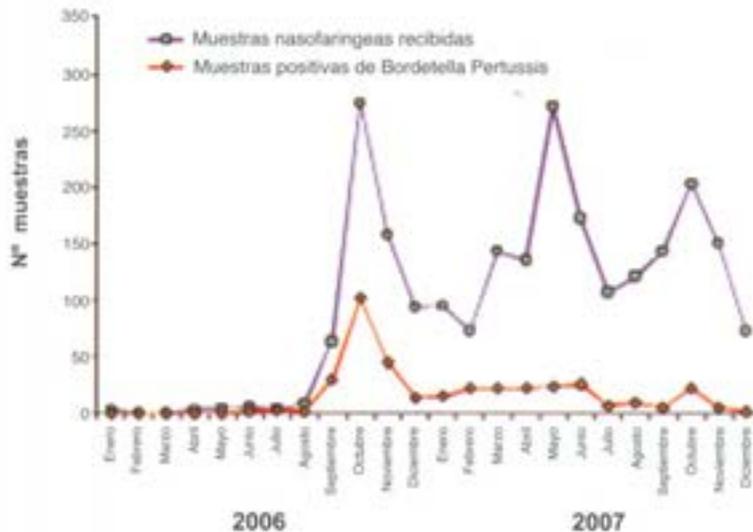
Un aspecto que interesa destacar es el incremento de muestras que recibió el CNRB entre mayo y octubre del 2007, que resultaron negativas por *B. pertussis*. Esta situación puede reflejar la circulación de otros agentes infecciosos que como la influenza y el virus respiratorio sincicial (VRS) tienen un comportamiento estacional con un pico de influenza en mayo y del VRS en octubre.⁴¹ En Costa Rica, estas infecciones de tipo viral también se han reportado como coinfecciones de casos de tos ferina (comunicación personal Dra. Lara, CNRV y Dra. Chanto, CNRB)

Figura 13. Casos de tosferina reportados, hospitalizados y confirmados por laboratorio. Costa Rica, 2006 a 2007.



Fuente: Notificación obligatoria, Dirección de Vigilancia, Ministerio de Salud Base de datos de egresos hospitalarios, Estadísticas de Salud, CCSS Centro Nacional de Referencia de Bacteriología, INCIENSA

Figura 14. Número de muestras recibidas y positivas por *Bordetella pertussis* en el CNRB según mes, Costa Rica, 2006 - 2007.



Fuente: Centro Nacional de Referencia de Bacteriología, INCIENSA

Durante 2006-2007 se confirmaron por laboratorio un total de 13 defunciones por tos ferina, en niños de tres meses de edad o menores, nueve niñas y cuatro varones, procedentes de todas las provincias del país, excepto Heredia. Todas las defunciones ocurrieron en el Hospital Nacional de Niños, lo que evidencia la gravedad de la enfermedad y el nivel de complejidad que requiere el manejo de estos pacientes.

4.6. Vacunación post parto: estrategia "capullo"

Durante el brote de tos ferina que se inició en el 2006, llamó la atención la alta incidencia de casos reportados y hospitalizados. Además, preocupó la elevada letalidad en neonatos y lactantes pequeños. En un país como Costa Rica, que ha implementado un efectivo plan para reducir la mortalidad infantil, la cifra de 6 a 8 defunciones infantiles corresponde a 1% del total de defunciones infantiles al año. Aunque ese incremento de la mortalidad por tos ferina en menores de un año de edad, podría estar influido por un mejor diagnóstico clínico de la enfermedad, los casos fueron confirmados por laboratorio y reflejaban la realidad de la situación.

Ante tal situación epidemiológica, se revisó la evidencia disponible sobre la efectividad de las estrategias de vacunación e hicieron diversas consultas a expertos nacionales e internacionales y con base en dichas discusiones las autoridades del país decidieron implementar una estrategia de vacunación de mujeres durante el post parto como una forma de intervención inmediata ante el brote. La reconocida eficacia y seguridad de la vacuna acelular contra *B. pertussis* elevaría, en un corto plazo, la inmunidad materna en el post parto inmediato, reduciendo el rol de las madres como portadoras y brindando una mayor protección al lactante a través de la leche materna. La alta cobertura de parto institucional en Costa Rica garantizaría el éxito de dicha intervención.

El día 30 de abril de 2007 se inició la vacunación en las maternidades públicas del país con Tdap en mujeres en su post parto inmediato, y en menor grado a sus compañeros y otros miembros de la familia. A partir de ese momento, se observó un descenso en el número de casos y defunciones debidas a la enfermedad y al analizar la mortalidad asociada a tos ferina, de las trece defunciones confirmadas por laboratorio en el 2006-2007, solamente dos ocurrieron posterior al inicio de la vacunación de madres en el post-parto. Dada la importancia de evaluar el impacto de esta estrategia de vacunación, se está realizando una investigación cuyos resultados están en proceso de análisis y serán objeto de futura publicación.

5. Conclusiones y consideraciones finales

De acuerdo al análisis de la incidencia y mortalidad de la tos ferina en Costa Rica, se plantean las siguientes consideraciones:

5.1 Epidemiología

- El esquema básico de vacunación que se introdujo a mediados de los años cincuenta y sobre todo la incorporación en 1974 de los dos refuerzos a los 15 y 48 meses de edad, provocó una acentuada reducción en el número de casos notificados de tos ferina.
- Dada la cobertura y calidad del registro de mortalidad de Costa Rica, es posible identificar un cambio en los grupos de riesgo a morir desde mediados de la década de los ochenta y particularmente durante los noventa, al desaparecer las muertes asociadas a tos ferina en los mayores de un año de edad.
- Durante las décadas de los ochenta y noventa, la vigilancia epidemiológica de la tos ferina fue poco sensible y específica debido a que no se ajustó al cambio en los grupos de riesgo y a la carencia de técnicas de laboratorio apropiadas para confirmar el diagnóstico clínico, situación que mejoró a partir del 2004.

- Al igual que lo reportado en la literatura, en Costa Rica la enfermedad ha presentado picos de incidencia cada 3 a 6 años.
- A nivel mundial se reporta un incremento de casos de tos ferina en verano y otoño; sin embargo, en países tropicales como el nuestro, este comportamiento no se ha caracterizado claramente por lo que constituye un aspecto importante de determinar en investigaciones futuras.
- En Costa Rica la circulación de virus respiratorios ha mostrado un patrón específico que difiere del reportado en los países del hemisferio norte y el hemisferio sur de las Américas.⁴² El pico de influenza se presenta entre los meses de abril y mayo, mientras que Virus Respiratorio Sincicial (VRS) aumenta durante los meses de octubre y noviembre. La coexistencia de infecciones virales con la tos ferina, podría ser un factor que contribuye a incrementar las tasas de hospitalización y aumentar la mortalidad en menores de un año. El análisis de dicho aspecto sigue pendiente entre los estudios a realizar.
- A pesar de la mejoría en la calidad del diagnóstico y el reconocimiento de un cambio en los grupos de riesgo y el patrón clínico de presentación de la tos ferina, los casos en adolescentes y adultos no se notifican. Dado que la mayoría no se hospitaliza, no se detectan en los registros de egresos. Sin embargo, durante el brote 2006-2007 se logró confirmar por laboratorio casos en estos grupos de edad y en las investigaciones epidemiológicas, adolescentes y adultos se identificaron como fuentes de contagio de los niños pequeños.

5.2. Vigilancia epidemiológica

- En respuesta al brote que enfrentó el país y la experiencia desarrollada desde inicios del 2000, se elaboró un protocolo de vigilancia de la tos ferina acorde con la realidad actual. Este es un documento de gran valor que deberá oficializarse y aplicarse en todos los servicios de salud públicos y privados. Sólo de esta manera será posible mejorar el conocimiento epidemiológico de la enfermedad así como prevenir, identificar y actuar oportunamente al inicio de cada ciclo epidémico.
- El diagnóstico de laboratorio como apoyo a la vigilancia de las infecciones respiratorias en el país es fundamental para definir y diferenciar de manera específica los agentes involucrados en la etiología de estas infecciones. En este sentido es necesario mejorar el diagnóstico de la enfermedad en adolescentes y adultos, implementando a corto plazo el diagnóstico serológico de la enfermedad. Además, dado el comportamiento de la tos ferina en una población cuya cobertura de vacunación es óptima, se considera fundamental realizar esfuerzos para que el país cuente con información acerca de las características de las cepas de *B. pertussis* circulantes, así como evaluar la calidad e idoneidad de las vacunas que se aplican en el país.
- Dado el perfil actual de la enfermedad, es necesario fortalecer la vigilancia, prevención y control de la tos ferina a fin de evitar la mortalidad del neonato y lactante menor. A estas estrategias se debe incorporar el monitoreo y análisis de las defunciones infantiles.

5.3. Prevención y control

- El conocimiento de la situación y estrategias de vacunación de la tos ferina que se ha ido desarrollando en Costa Rica, debe ser la base para la toma de decisiones referentes a la necesidad de cambios en las estrategias de vacunación en el país.
- La información epidemiológica recopilada en este documento y los datos de la investigación de casos hospitalizados que están en proceso de revisión y análisis, serán la base para determinar el efecto de la "estrategia capullo" en la incidencia y mortalidad por tos ferina durante el brote que enfrentó el país.
- A partir de esta información, se estará realizando un análisis de impacto y costo/efectividad de diferentes alternativas de vacunación para sustentar los cambios que se realicen en el esquema nacional de inmunización.
- Un aspecto fundamental es asegurar que la población tenga el conocimiento e información sobre las formas de prevención de esta enfermedad. El énfasis debe dirigirse a la población de riesgo, identificando potenciales contactos e implementando medidas de protección para evitar la transmisión de la enfermedad a los neonatos y lactantes pequeños. La aplicación de la estrategia capullo debe ir acompañada de campañas que refuercen la lactancia materna ya que esta provee protección a los lactantes ante la presencia de contactos potencialmente infectanciosos.
- Finalmente, dado que la situación de la tos ferina es un problema que afecta a todas las naciones, es necesario compartir las experiencias de los diferentes países, mediante diversos foros científicos, e identificar estrategias costo/efectivas para la prevención de la enfermedad.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- 1 Edwards KM, Decker MD. Pertussis vaccine. In: Plotkin S, Orenstein W, eds. Vaccines. Philadelphia, PA: Saunders Co; 2004.
- 2 Vitek CR, Pascual FB, Baughman AL, Murphy TV. Increase in deaths from pertussis among young infants in the United States in the 1990s. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:628-634.
- 3 Avila-Aguero ML, Soto-Martínez ME, Hernández M, et al. Change of the epidemiology and clinical manifestations of *Bordetella sp.* infection in Costa Rica. 39th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA). Abstr N° 283. San Francisco, CA. Oct 2001.
- 4 Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, et al. Efficacy of an acellular pertussis vaccine among adolescents and adults. *N Engl J Med* 2005;353:1555-63.
- 5 Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A, et al. Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:293-299.
- 6 Wendelboe AM, Hudgens MG, Poole C, Van Rie A. Estimating the role of casual contact from the community in transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Emerg Themes Epidemiol* 2007;4:1-27.
- 7 Krantz I, Alestig K, Trollfors B, Zackrisson G. The carrier state in pertussis. *Scand J Infect Dis* 1986;18:121-3.
- 8 Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, et al. *Bordetella pertussis* infections in vaccinated and unvaccinated adolescents and adults, as assessed in a national prospective randomized acellular pertussis vaccine trial (APERT). *Clin Infect Dis* 2006;43:151-7.
- 9 Cherry JD. The epidemiology of pertussis and pertussis immunization in the United Kingdom and the United States: a comparative study. *Curr Probl Pediatr* 1984;14:1-78.
- 10 Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis – United States, January 1992- June 1995. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1995;44:525-529.
- 11 Cherry JD. Epidemiological, clinical, and laboratory aspects of pertussis in adults. *Clin Inf Dis* 1999;28(Suppl 2):S112-7.
- 12 Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis outbreak – Vermont, 1998. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997;46:822-826.
- 13 Tan T, Trindale E, Skowronski D. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 2005;5:S10-S18.
- 14 Gordon J, Hood R. Whooping cough and its epidemiological anomalies. *Prev Med Epidemiol* 1951;222:333-361.

- 15 Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:S58-S61.
- 16 Wirsing von König CH, Postels Multani S, Bock HL, Schmitt HJ. Pertussis in adults: frequency of transmission after household exposure. *Lancet* 1995;236:1326-1329.
- 17 Hethcote HW. An age-structured model for pertussis transmission. *Math Biosci* 1997;145:89-136.
- 18 Muller FM, Hoppe JE, Wirsing von König CH. Laboratory diagnosis of pertussis: state of the art in 1997. *J Clin Microbiol* 1997;35:2435-2443.
- 19 Ewanowich CA, Chui LWL, Paranchych MG et al. Major outbreak of pertussis in northern Alberta, Canada: analysis of discrepant direct fluorescent-antibody and culture results by using polymerase chain reaction methodology. *J Clin Microbiol* 1993;31:1715-1725.
- 20 Halperin SA. The control of pertussis – 2007 and beyond. *N Engl J Med* 2007;356:110-113.
- 21 Centers for Disease Control. Preventing Tetanus, Diphtheria, and Pertussis Among Adults: Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine. Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR*, 2006;55:RR-17.
- 22 Singh M, Lingappan K. Whooping cough: the current scene. *Chest* 2006;130:1547-1553.
- 23 Schnitt HJ, Schuind A, Knuf M et al. Clinical experience of a tricomponent acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoid for primary vaccination in 22.505 infants. *J Pediatr* 1996;129:695-701.
- 24 Gustafsson L, Hallander HO, Olin P, Reizenstein E, Storsaeter J. A controlled trial of a two-component acellular, and a whole-cell pertussis vaccine. *N Engl J Med* 1996;334:349-355.
- 25 Pichichero ME, Casey JR. Acellular pertussis vaccine for adolescents. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:S117-S126.
- 26 Forsyth KD, Wirsing von König CH, Tan T, Caro J, Plotkin S. Prevention of pertussis: Recommendations derived from the second Global Pertussis Initiative roundtable meeting. *Vaccine* 2007;25:2634-2642.
- 27 Orenstein WA. Pertussis in adults: epidemiological, signs, symptoms, and implications for vaccination. *Clin Infect Dis* 1999;28(Suppl 2):S147-50.
- 28 Kandola D, Lea A, White W, Santos MA. A comparison of pertussis rates in the Northwest Territories: Pre and post acellular pertussis vaccine introduction in children and adolescents. *Can J Infect Dis Med Microbiol* 2005;16:271-274.
- 29 Torvaldsen S, McIntyre PB. Effect of the preschool pertussis booster on national notifications of disease in Australia. *Pediatr Infect Dis J* 2003;22:956-959.

- 30 Mischulow L, Leifer I, Schlesinger SL, Berkey SR. Pertussis antibodies in pregnant women – protective, agglutination and complement-fixing antibodies before and after vaccination. *Am J Dis Child* 1942;64:608-617.
- 31 Simister NE. Placental transport of immunoglobulin G. *Vaccine* 2003;21:3365-3369.
- 32 Edwards M. Pertussis: an important target for maternal immunization. *Vaccine* 2003;21:3483-3486.
- 33 Morell A, Skvaril F, Hitzig WH, Baranum S. IgG subclasses: development of the serum concentrations in "normal" infants and children. *J Pediatr* 1972;80:960-964.
- 34 Healy CM, Munoz FM, Rench MA, Halasa NB, Edwards KM, Baker CJ. Prevalence of pertussis antibodies in maternal delivery, cord and infant serum. *J Infect Dis* 2004;190:335-340.
- 35 Mooi FR, de Greeff SC. The case for maternal vaccination against pertussis. *Lancet Infect Dis* 2007;7:614-624.
- 36 Taranger J, Trollfors B, Bergfors E et al. Mass vaccination of children with pertussis toxoid: decreased incidence in both vaccinated and non vaccinated persons. *Clin Infect Dis* 2001;33:1004-1010.
- 37 Pichichero ME, Treanor J. Economic impact of pertussis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* 1997;151:35-40.
- 38 Lee LH, Pichichero ME. Costs of illness due to *Bordetella pertussis* in families. *Arch Fam Med* 2000;9:989-996.
- 39 Scuffham PA, McIntyre PB. Pertussis vaccination strategies for neonates –an exploratory cost-effectiveness analysis. *Vaccine* 2004;22:2954-2964.
- 40 Kowalzik F, Prata-Barbosa A, Fernández VR et al. Prospective multinational study of pertussis infection in hospitalized infants and their household contacts. *Pediatr Infect Dis J* 2007;26:238-242.
- 41 Costa Rica, Ministerio de Salud. Prevención, vigilancia y control de enfermedades causadas por influenza y otros virus respiratorios en Costa Rica. San José, C.R.: El Ministerio, 2003. Serie Documentos Técnicos N° 2.

