

Coqueluche en niños menores de seis meses de vida

Alejandro Donoso F.¹, Adriana Wegner A.¹, José León B.¹,
Milena Ramírez A.¹, Juan A. Carrasco O.²

Resumen

Objetivo. Analizar nuestra casuística de niños con inmunización incompleta e infección por *Bordetella pertussis*. Destacar la importancia de la hipertensión pulmonar secundaria como causa de muerte en este grupo etáreo. **Método.** Se analizaron los menores de seis meses (m) de edad cursando infección por *Bordetella pertussis* ingresados al Área de Cuidados Críticos del Hospital Padre Hurtado, entre mayo de 1999 a diciembre de 2000. Se consignó epidemiología, semiología, laboratorio, terapia y complicaciones. **Resultados.** Quince pacientes, 73% varones, mediana de edad de 1m 8d (15d - 4m 23d), seis menores de un mes de vida; mediana de edad gestacional 40 sem (26-40 sem). La semiología se caracterizó por: tos en el total de pacientes, cianosis en trece y tres con apnea. El recuento leucocitario tuvo una mediana de 19 600/mm³ (11 600/mm³ a 120 000/mm³), y el recuento linfocitario una mediana de 11 013/mm³ (7 300/mm³-23 000/mm³). Siete presentaron un recuento leucocitario normal. La mediana de estadía en UCI fue 4 días. Se empleó ventilación mecánica convencional (VMC) en cuatro pacientes, ventilación oscilatoria de alta frecuencia en dos y óxido nítrico inhalado en uno. Hubo dos muertes, una de ellas con hallazgos necrópsicos compatibles con hipertensión pulmonar secundaria. **Conclusión.** El coqueluche puede ser fatal durante los primeros seis meses de vida. Su presentación clínica puede ser atípica en este grupo etáreo. La complicación más ominosa fue el shock cardiogénico secundario a hipertensión pulmonar. En el contexto de coqueluche la presencia de taquicardia inexplicada, hiperleucocitosis y dificultad respiratoria progresiva, debe plantear el desarrollo de hipertensión pulmonar, lo que debe objetivarse precozmente para iniciar agresivamente todas las opciones terapéuticas posibles, dada la evolución fulminante y fatal en este grupo de pacientes.

(Palabras clave: coqueluche, *Bordetella*, *Bordetella pertussis*, hipertensión pulmonar.)

Whooping cough in children less than 6 months

Objective: to analyze our experience in non-immunized or partially immunized children with *Bordetella pertussis* infection. To describe the importance of secondary pulmonary hypertension as a cause of death in this group of children. **Method:** analyze of all patients with *Bordetella pertussis* infection hospitalized in the critical care unit Padre Hurtado Hospital between may and december 2000. **Results:** 15 patients were studied, 73% male, median age 1 month 22 days (range 15 days to 4 months 23 days). Six were aged less than 1 month and median gestational age was 40 weeks (range 26-40). Most frequent clinical manifestations were cough 15/15, cyanosis 13/15, and apnoea 3/15, the median white blood count (WBC) was 19,600/mm³ (11,060-120,000) and median lymphocyte count 11,013/mm³. WBC was normal in 7. The mean stay in PICU was 4 days. 4 patients needed conventional mechanical ventilation, 2 high frequency oscillatory ventilation and one inhaled nitric oxide. 2 patients died, in one autopsy confirmed pulmonary hypertension. **Conclusion:** *Bordetella pertussis* infection may be fatal in early life and clinical presentation may be atypical. The most serious complication is the development of cardiogenic shock secondary to pulmonary hypertension. In the course of pertussis the presence of tachycardia, hyperleucocytosis and progressive respiratory distress should alert the physician to the possibility of pulmonary hypertension. Early diagnosis is essential for aggressive therapy to be instituted because otherwise the evolution is fulminant and fatal in this group of patients.

(Key words: whooping cough, *Bordetella*, *Bordetella pertussis*, pulmonary hypertension.)

1. Médicos. Área de Cuidados Críticos, Hospital Padre Hurtado.

2. Becado de Pediatría. Pontificia Universidad Católica de Chile.

Trabajo recibido el 27 de marzo de 2001, devuelto para corregir el 8 de mayo de 2001, segunda versión el 6 de julio de 2001, aceptado para publicación el 1 de agosto de 2001.

INTRODUCCIÓN

Hace una década la infección por *Bordetella pertussis* era responsable de 350 000 muertes en todo el mundo¹⁻³. En Chile se reportan cifras de mortalidad menores a 1 x 100 000 habitantes en los últimos treinta años, y desde la década del 80, todas estas muertes han sido reportadas en niños menores de un año de edad⁴.

Pese a las altas cifras de inmunización alcanzadas en nuestro país y a la disminución de la infección por *Bordetella pertussis* en relación a ella, aún existen brotes endémicos cada dos a tres años^{4,5}, constituyéndose en un importante problema de salud, considerando que es la enfermedad prevenible por vacuna más prevalente en los menores de un año⁶. En los países que poseen altas tasas de vacunación, los niños que se encuentran bajo el rango de edad de inmunización completa son los que representan actualmente al grupo etéreo de mayor riesgo para contraer la enfermedad y sus complicaciones, siendo las más frecuentes: neumonía (20%), atelectasia, convulsiones (3%), hipoglicemia, hemorragia intracraneana y encefalopatía (1%)^{7,8}, concentrándose por lo tanto la morbilidad en los menores de seis meses. Así, casi un 90% de la mortalidad observada ocurre en los menores de un año y 75% de ella está constituida por los niños que no han alcanzado las tres dosis de inmunización necesarias para una adecuada protección contra *Bordetella pertussis*⁹. Del mismo modo, se señalan cifras de hospitalización cercanas al 70% en este mismo grupo etéreo^{4, 5, 7, 10}.

Dentro de las causas de mortalidad en la infección por *Bordetella pertussis* una de las más graves y menos sospechada es la hipertensión pulmonar refractaria, la que rápidamente progresa a un shock cardiogénico refractario e irreversible. Para el tratamiento de esta complicación se dispone de terapias clásicas como ventilación mecánica, alcalinización y empleo de vasodilatadores pulmonares, estos últimos siempre con un grado de efecto sistémico, que empeora aún más el shunt intrapulmonar. Ante el fracaso de esta primera línea de tratamiento, las opciones terapéuticas de las que actualmente se dispone, tales como soporte extracorpóreo y óxido nítrico inhalado, se encuentran fuera de un alcance real en la mayoría de nuestros centros hospitalarios, si bien estas tam-

bién tendrían escasa efectividad una vez desarrollada la hipertensión pulmonar, de acuerdo a lo reportado en la literatura internacional¹¹⁻¹³.

Esta revisión describe la experiencia del Área de Cuidados Críticos del Hospital Padre Hurtado en los últimos 18 meses, acerca del tratamiento de la infección por *Bordetella pertussis* en los pacientes menores de 6 meses, y analiza en detalle las características epidemiológicas, clínicas, laboratorio y evolución de todos estos pacientes, poniendo énfasis en aquel con un desenlace fatal (coqueluche neonatal con hipertensión pulmonar).

MATERIAL Y MÉTODO

Se seleccionó la serie clínica de pacientes menores de 6 meses de edad con infección por *Bordetella pertussis* (Bp) ingresados al Área de Cuidados Críticos del Hospital Padre Hurtado, en un período de 18 meses, comprendido entre mayo de 1999 a diciembre de 2000. La información fue obtenida desde la base de datos computacional en que se registran los pacientes ingresados a la unidad.

Se consideró como infección por *Bordetella pertussis* a aquellos pacientes en quienes el resultado de la inmunofluorescencia directa de hisopado nasofaríngeo fue positivo. La técnica empleada fue según el estándar recomendado y fue efectuado por el personal de enfermería, según indicación médica, en la forma más precoz posible una vez ingresado a la unidad.

Todos los pacientes fueron tratados bajo el mismo algoritmo terapéutico, que consistió, básicamente, en monitorización básica o invasiva —dependiendo del caso—, oxigenoterapia, nebulización con β_2 , terapia con eritromicina vía oral y empleo de antibióticos de amplio espectro ante la sospecha de sobreinfección bacteriana. En los pacientes que cursaron con shock cardiogénico asociado a hipertensión pulmonar, el tratamiento empleado incluyó ventilación mecánica (VM) en modo presión control con estrategia de hiperventilación, sedación en base a midazolam (0,1-0,4 mg/kg/h), fentanilo (1-5 mcg/kg/h) y/o morfina (10-40 mcg/kg/h), bloqueo neuromuscular con infusión continua de vecuronio (0,1-0,4 mg/kg/h), inducción de alcalosis sistémica con bicarbonato, uso de

expansores de volumen y apoyo inotrópico y/o vasoactivo. Si la respuesta con la terapia anteriormente señalada resultaba insatisfactoria, se recurrió al uso de ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO) (Sensor Medics, Critical Care 3100-A Yorba Linda, CA, USA), así como también al uso de óxido nítrico inhalatorio, titulando dosis a partir de 20 ppm (iNO Therapeutics, Inc. AGA Healthcare Company. Port Allen, Louisiana. USA). En todos los pacientes se aplicó el *score* de PRISM¹⁴. El índice de oxigenación (IO) se calculó como: presión media vía aérea (PMVA) en cmH₂O x fracción inspirada de O₂ (FiO₂) x 100/presión parcial arterial de O₂ (PaO₂) en mmHg.

En los casos fatales, la autopsia fue propuesta a los padres para determinar los hallazgos de anatomía patológica en este grupo de pacientes.

Dado el tamaño muestral pequeño se expresó en número absoluto y porcentaje con intervalo de confianza del 95% según el método cuadrático de Fleiss.

RESULTADOS

Durante el período evaluado, de un total de 1 060 pacientes ingresados al Área de Cuidados Críticos del Hospital Padre Hurtado, quince fueron admitidos con el diagnóstico de coqueluche (1,4%). En la tabla 1 se muestran las principales características demográficas, clínicas y de laboratorio de los pacientes.

Epidemiología y estado vaccinal

De estos quince niños (once de sexo masculino), catorce eran menores de tres meses y seis eran neonatos. La edad gestacional promedio fue de 40 semanas, y solo en dos pacientes esta fue menor de 36 semanas (34 y 26 semanas). La edad materna tuvo una mediana de 28 años, con un rango de 17 a 35 años.

Todos los pacientes tenían su calendario de vacunas al día. De esta forma diez de los pacientes no habían alcanzado a recibir ninguna dosis de vacuna.

Letalidad

Dos pacientes fallecieron, ambos dentro de las primeras 48 horas de hospitalización,

con edades de 24 días y 4 meses. Este último tenía el antecedente de displasia broncopulmonar y prematuridad (26 semanas). Los dos casos correspondieron a aquellos pacientes que cursaron con el mayor recuento leucocitario.

Características clínicas

El síntoma predominante fue la tos paroxística en la totalidad de los casos (100% con IC₉₅ = 75-100%); ésta se asoció a cianosis en trece de ellos (87% con IC₉₅ = 58-98%) y apnea se presentó en tres de los pacientes (20% con IC₉₅ = 5-49%). La fiebre al momento del ingreso se evidenció en tres de los niños (20% con IC₉₅ = 5-49%). La estadía en UCI tuvo una mediana de 4 días.

Laboratorio

El recuento de leucocitos tuvo una mediana de 19 600/mm³ (rango: 11 600 a 120 000/mm³) y el recuento de linfocitos tuvo una mediana de 11 013/mm³ (7 300 a 23 000/mm³). En siete pacientes el recuento de leucocitos estuvo dentro del rango normal para la edad, correspondiendo los mayores valores de leucocitos observados (42 000 y 120 000/mm³) a los dos pacientes fallecidos.

Tabla 1

Características de 15 pacientes con diagnóstico de coqueluche, hospitalizados en el Área de Cuidados Críticos del Hospital Padre Hurtado

Variable	Resultado
Mediana de edad (d)	38
Rango de edad	15d-4m 23 d
Sexo M/F (n)	11 / 4
Menores de tres meses (n)	14
Menores de un mes (n)	6
Mediana de edad gestacional (sem)	40
Fiebre (n)	3
Apnea (n)	3
Cianosis (n)	13
Tos (n)	15
Ventilación mecánica (n)	4
Pacientes fallecidos (n)	2

M = masculino

F = femenino

sem = semanas

d = días

En ningún paciente se objetivó la presencia de hipoglucemia.

Complicaciones

La sobreinfección ocurrió en dos pacientes, correspondiendo en uno a una neumopatía por virus respiratorio sincicial y en otro —por medio del estudio necrópsico— se corroboró bronconeumonía extensa bilateral con cultivo y virológico en vida negativos.

La hipertensión pulmonar se presentó en dos casos, correspondiendo a los pacientes fallecidos.

Ningún paciente presentó convulsiones, hemorragia intracraneana ni encefalopatía aguda.

Anatomía patológica

Se efectuó autopsia a uno de los dos pacientes fallecidos, no contando con anatomía patológica en el otro por la negativa de los padres a realizarla.

CASO CLÍNICO FATAL

RN de 24 días, sexo masculino, sin antecedentes perinatales, con antecedente de una semana de tos, taquipnea, rechazo alimentario, sin fiebre. Ingresó taquicárdico (189 latidos x'), eupneico (48 x'), saturando 98% con FIO₂ de 0,37. Al examen destacó crépitos a derecha y espiración levemente prolongada. La radiografía de tórax reveló infiltrados difusos bilaterales. El hemograma demostró hemoglobina en 10,4 g%, 42 000/mm³ leucocitos (48% linfocitos) y 409 000/mm³ plaquetas. Proteína C reactiva en 94 mg% (VN < 10 mg%). Se inició tratamiento con eritromicina, ampicilina y cefotaxima, previa toma de muestra de aspirado nasofaríngeo para virológico y *Bordetella pertussis* (esta última fue informada posteriormente como positiva). A las doce horas de evolución desarrolló dificultad respiratoria progresiva, con taquicardia persistente, gases arteriales (FIO₂ de 0,54) con un pH 7,29, PaCO₂ 34 mmHg, PaO₂ 163 mmHg y bicarbonato de 16,5 mEq/l. Se decidió conexión a ventilación mecánica convencional, en modalidad presión control. Evolucionó con deterioro gasométrico progresivo: acidosis respiratoria (pH de 6,9, PaCO₂ de 114 mmHg) e índice de oxigenación en 21. Evolucionó

siempre taquicárdico y con hipotensión arterial. Recibió expansores plasmáticos hasta 70 ml/kg, apoyo inotrópico (dobutamina y adrenalina), alcalinización sistémica con bicarbonato, sin mayor respuesta. Se conectó a ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO), logrando barrer CO₂ hasta 49 mmHg y con ascenso de pH a 7,21. Se efectuó ecocardiograma que reveló importante dilatación de cámaras derechas (AD y VD), movimiento paradójico del septum con colapso del VI, fracción de acortamiento del VI de 26% y estimación de presión de arteria pulmonar de 30 mmHg (PAM sistémica en 40 mmHg). Se inició terapia con óxido nítrico inhalado hasta 40 ppm, observándose una leve y transitoria mejoría en la oxigenación, sin mayor respuesta hemodinámica. Evolucionó con hipoxemia y acidosis refractaria, falleciendo a las 24 horas de su ingreso a UCI. El score de PRISM fue de 24. Se efectuó profilaxis a los familiares.

El examen *post mortem* reveló una bronconeumonía extensa, signos de hipoxia en todos los parénquimas, hipertrofia de la muscular en los vasos pulmonares —sin fibrosis endotelial— asociado a dilatación de la cavidad ventricular derecha (sin hipertrofia), ambos hallazgos compatibles con el diagnóstico de hipertensión pulmonar.

DISCUSIÓN

Previo a la instauración de la vacuna antipertussis en el Programa Ampliado de Inmunización Nacional, la mayoría de los casos de coqueluche se concentraban en el grupo etéreo correspondiente a preescolares y escolares. Sin embargo, esta tendencia varió con la introducción de la DPT, siendo desplazada la enfermedad hacia dos grupos específicos: los menores de un año y los niños mayores, adolescentes y adultos, siendo estos últimos el reservorio fundamental de este germen y, por lo tanto, la principal fuente de contagio para los menores de 1 año^{5, 15, 16, 17}. En un estudio recientemente efectuado por Perret y cols, se observó que de los casos hospitalizados por síndrome coqueluchoideo, con *Bordetella* (+), el 80% de ellos correspondía a lactantes menores de 6 meses de edad⁵.

Si bien la tendencia de la morbimortalidad por coqueluche ha disminuido en nuestro país en los últimos cuarenta años en for-

ma significativa (11,9 muertes por 100 000 habitantes en 1951 a 0,04 muertes por 100 000 habitantes en 1996)¹⁸, tanto la morbilidad como la mortalidad se concentran en forma casi absoluta en el grupo neonatal, siendo estos vulnerables debido al no paso de anticuerpos trasplacentario y en los lactantes no vacunados o con un esquema de vacunación incompleta, situándolos como un grupo de alto riesgo, dada la potencial severidad de sus manifestaciones clínicas, así como de las complicaciones derivadas de ellas^{10, 18}.

Es en este contexto que todo lactante menor de 6 meses de vida, con coqueluche, debiera ser hospitalizado al menos inicialmente para monitorización, en una unidad de cuidados intermedios o intensivos¹⁰.

Es sabido que esta enfermedad puede manifestarse con accesos de tos tan intensos que pueden causar cianosis, bradicardia y paro respiratorio en los lactantes, así como también apnea en el recién nacido^{13, 19}. Por otro lado, las complicaciones derivadas de ella pueden llegar a ser más graves que la enfermedad misma, como por ejemplo la sobreinfección bacteriana –neumonía– con el potencial riesgo de sepsis y falla orgánica múltiple, atelectasia masiva, convulsiones, encefalopatía, y como en el caso fatal de nuestra serie, hipertensión pulmonar^{7, 9, 13}. De la comparación de nuestros pacientes con respecto a los de Smith¹³, si bien este también describe la existencia de hipertensión pulmonar refractaria a tratamiento, llama la atención el importante número de pacientes con convulsiones, las cuales no observamos en nuestra serie, así como el elevado uso de ventilación mecánica con relación a nuestra casuística, probablemente reflejando el ser un grupo de niños de mayor gravedad, referido a dicho centro para terapias no convencionales (ventilación oscilatoria de alta frecuencia, oxigenación por membrana extracorpórea).

Si bien la hipertensión pulmonar (HTP) secundaria a coqueluche es una complicación un tanto desconocida por su baja incidencia aparente; existen en la literatura reportes de a lo menos una decena de casos con *Bordetella pertussis* confirmada que tuvieron como complicación el desarrollo de HTP, comprobada tanto por mediciones indirectas (ecocardiografía) como directas (catéter de arteria pulmonar), todos los cuales resultaron en un desenlace fatal pese a los diversos tratamientos instaurados^{11, 12}. En

todos ellos –incluyendo a nuestro recién nacido– la presencia de taquicardia sinusal mantenida, resultó ser un evento común, sugiriendo que este debiera ser considerado como un signo precoz de alarma respecto del desarrollo incipiente de falla cardíaca por hipertensión pulmonar (HTP). Por otro lado, si bien aún existen controversias, la presencia de leucocitosis marcada, sobre la base de linfocitosis, resulta ser un patrón que tiende a repetirse en aquellos casos de evolución grave y fatal¹¹, como pudimos observarlo en nuestros dos casos fallecidos. De esta forma se debe de tener un alto índice de sospecha ante la existencia de falla miocárdica aguda, sin una evidente causa que la explique, especialmente si esta se ve en un paciente con hiperleucocitosis, proponiéndose un monitoreo estricto y efectuar los exámenes apropiados a la condición clínica, en búsqueda de certificar la existencia de esta eventual complicación¹¹.

Aunque parece clara la existencia de la hipertensión pulmonar como complicación del coqueluche, la causa de por qué esta se desarrolla en algunos niños y no en otros, aún no está del todo definida. Pareciera ser que concurre tanto un mecanismo directo desencadenado por altas concentraciones de bacterias y sus toxinas, así como también uno indirecto, secundario al daño del epitelio respiratorio y pulmonar, en conjunto con la formación de trombos leucocitoclásticos (favorecidos por la importante leucocitosis del paciente grave) dentro de los vasos pulmonares^{12, 20}.

Una vez detectada la presencia de HTP, el tratamiento de esta debe ser agresivo desde un inicio, evitando progresar hacia un círculo vicioso consistente en hipoxia-acidosis-hipotensión, ya que el desarrollo de HTP es muy grave y de extrema rapidez, como lo pudimos apreciar en nuestro paciente y en lo descrito por Goulin¹¹ y Williams¹², todos ellos casos fatales.

Una vez establecida esta complicación, la terapia debe basarse en hiperventilación, alcalinización sistémica y uso de drogas con efecto inotrópico y vasodilatador pulmonar (milrinona). Con respecto al uso de óxido nítrico inhalado (vasodilatador pulmonar selectivo), este fue empleado sin un resultado exitoso, lo que también ha sido comentado por otros autores²¹.

La gravedad de esta complicación está dada por el colapso cardiovascular secunda-

rio a la HTP. El desarrollo de aumento de presión en la arteria pulmonar provoca una dilatación rápidamente progresiva de las cámaras cardíacas derechas, con aumento del volumen de llene de fin de diástole del lado derecho, disminución de precarga del corazón izquierdo, mayor acidosis metabólica secundaria a un gasto cardíaco disminuido, originando así una mayor hipertensión pulmonar, con mayor dilatación de las cavidades derechas, desplazamiento septal hacia las cavidades izquierdas, disminución del volumen de fin de diástole del ventrículo izquierdo y disfunción diastólica del mismo por interdependencia ventricular, determinando finalmente una falla cardíaca global refractaria y finalmente muerte del paciente⁷.

Así, el conocimiento por parte de los pediatras acerca de las características de la infección grave por *Bordetella pertussis* en los lactantes menores y de su posible complicación —a menudo fatal— en el ámbito hemodinámico, debiera masificarse de manera de que exista un alto índice de sospecha ante una evolución clínica no habitual, lo que facilitará la derivación precoz a centros clínicos de mayor complejidad, dotados de armas terapéuticas avanzadas capaces de enfrentar esta patología, para lograr un resultado menos ominoso.

AGRADECIMIENTOS

Los autores agradecen a la Dra. Cecilia Perret por su colaboración en la revisión de este manuscrito.

REFERENCIAS

1. Pertussis — United States, January 1992 - June 1995. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1995; 44: 525-9.
2. Edwards KM, Decker MD, Graham BS, et al: Adult immunization with acellular pertussis vaccine. JAMA 1993; 269: 53-6.
3. Hewlett EL: Selective primary health care: Strategies for control of disease in the developing world. XVIII. Pertussis and diphtheria. Rev Infect Dis 1985; 7: 426-35.
4. Sánchez I, Repetto G, Saenger A: Epidemiología de la tos ferina en Chile. Rev Med Chil 1994; 122: 339-45.
5. Perret C, Vial P, Viviani T, et al: Etiología del Síndrome Coqueluchoideo y rendimiento de las técnicas para el diagnóstico de *Bordetella pertussis* en pacientes hospitalizados. Rev Chil Infect 1999; 16: 17-26.
6. Summary of Reportable Notifiable Disease:1994. MMWR 1995; 43: 10.
7. Stojanov S, Liese J, Belohradsky BH: Hospitalization and complications in children under 2 years of age with *Bordetella pertussis* infection. Infection 2000; 28: 106-10.
8. Waggoner-Fountain L, Hayden G: Pertussis in Primary Care Practice. Prim Care; Clin Off Pract 1996; 23: 793-802.
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. Ranganathan S, Tasker R, Booy R, Habibi P, Nadel S, Britto J: Pertussis is increasing in unimmunized infants: is a change in policy needed? Arch Dis Child 1999; 80: 297-9.
11. Goulin G, Kaya K, Bradley J: Severe pulmonary hypertension associated with shock and death in infants infected with *Bordetella pertussis*. Crit Care Med 1993; 21: 1791-4.
12. Williams G, Numa A, Sokol J, Tobias V, Duffy B: ECLS in pertussis: does it have a role? Int Care Med 1998; 24: 1089-92.
13. Smith C, Vyas H: Early infantile pertussis; increasingly prevalent and potentially fatal. Eur J Ped 2000; 159: 898-900.
14. Pollack M, Ruttimann U, Getson P: Pediatric risk of mortality (PRISM) score. Critical Care Medicine 1988; 16: 1110-6.
15. Srugo I, Benilevi D, Madeb R, et al: Pertussis infection in fully vaccinated children in day-care centers, Israel. Emerg Inf Dis 2000; 6: 526-9.
16. Hoppe, J. Neonatal pertussis. Ped Inf Dis J 2000; 19: 244-7.
17. Cattaneo L, Reed G, Haase D, et al: The seroepidemiology of *Bordetella pertussis* infections: A study of persons ages 1-65 years. J Infect Dis 1996; 173: 1256-9.
18. Molina C: Vigilancia epidemiológica de coqueluche. Circular N° 4F/3. Departamento de Epidemiología del Ministerio de Salud. 1996.
19. Heininger U, Klich K, Stehr K, Cherry J: Clinical findings in *Bordetella pertussis* infections: Results of a prospective multicenter surveillance study. Pediatrics 1997; 100: E10.
20. Hackman R, Perrin DG, Karmali M, Cutz E: Fatal *Bordetella pertussis* infection: report of two cases with novel pathological findings. Pediatr Pathol Lab Med 1996. 16: 643-53.
21. Von Rosenstiel IA, Plotz FB: ECLS in pertussis: does it have a role? Intensive Care Med 1998; 24: 1089-92.