

Actualización epidemiológica de tosferina en Ecuador del 2016 al 2018 en todo el territorio nacional

(Epidemiological update of whooping cough in Ecuador from 2016 to 2018
throughout the national territory)

Silvia Marcela Inca Martínez^{*(1)(2)}, Daniel Andrés Larrea Solano ⁽¹⁾, Jean Carlos Moreno Naranjo ⁽¹⁾

(1) Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Riobamba, Ecuador

(2) Centro de Transfusión, Hospital Provincial General Docente de Riobamba, Riobamba, Ecuador

*Correspondencia: Dra. Silvia Marcela Inca Martínez, Carrera de Medicina, Facultad de Salud Pública, Escuela Superior Politécnica de Chimborazo, Panamericana Sur Km 1 ½, EC060155, Riobamba, Ecuador, e-mail: s_inca@esPOCH.edu.ec

RESUMEN

Introducción: la tosferina es una enfermedad infecciosa producida por *Bordetella pertussis*, altamente contagiosa, ataca las vías respiratorias y con alta morbi-mortalidad en infantes. **Objetivo:** comparar la frecuencia de la tosferina en Ecuador de los años 2016 a 2018. **Metodología:** la búsqueda bibliográfica se realizó en bases de datos como Pudmed, Sciendirect, Cochrane, Ministerio de Salud Pública del Ecuador (MSPE), utilizando buscadores web como Google Academic, Dialnet, Repositorio, Saludpublica MX, Medigrapich. **Resultados:** la revisión analizó y comparó la frecuencia de la tosferina en los años 2016, 2017 y 2018 en Ecuador, basado en los reportes epidemiológicos del MSPE, además se consideraron 41 artículos y desecharon 11 por no cumplir criterios de inclusión propuesto por los autores, los artículos seleccionados comprendieron estudios experimentales y observacionales, siendo estos últimos la mayor fuente de revisión. **Discusión:** en el año 2016 se reportaron 14 casos de tosferina, mientras que en 2017 aumentaron a 57 casos a nivel nacional, posiblemente por el menor control por parte del MSPE, se cree que la cobertura de vacunación no fue adecuada por lo cual la epidemia logró difundirse en mayor proporción, otro factor importante que se presume fue la falta de concientización de las personas para evitar su propagación. Así en el siguiente año se reporta una menor frecuencia debido en parte campañas de vacunación de fácil acceso para la población. **Conclusiones:** actualmente la tosferina es un problema de salud pública por el aumento de casos, por lo cual es necesario una adecuada vigilancia epidemiológica, mejorar procesos de diagnóstico y nuevas estrategias de vacunación.

Palabras clave: tosferina, Ecuador, epidemiología, inmunoprevenible.

ABSTRACT

Introduction: Whooping cough is an infectious disease caused by *Bordetella pertussis*, highly contagious, attacks the respiratory tract and with high morbidity and mortality in infants. **Objective:** to compare the frequency of whooping cough in Ecuador from 2016 to 2018. **Methodology:** the bibliographic search was performed in databases such as Pudmed, Sciendirect, Cochrane, MSPE, using web search engines such as Google Academic, Dialnet, Repository, Saludpublica MX, Medigrapich. **Results and discussion:** the review analyzed and compared the frequency of whooping cough in the years 2016, 2017 and 2018 in Ecuador, based on the epidemiological reports of the .MSPE, in addition, 41 articles were considered and 11 were rejected for not meeting the inclusion criteria proposed by the authors, selected articles included experimental and observational studies, the latter being the main source of review, in 2016, 14 cases of pertussis were reported, while in 2017 they increased to 57 cases nationwide, possibly due to less control by MSPE, it is believed that the vaccination coverage was not adequate, which is why the epidemic managed to spread in a greater proportion, another important factor that is presumed to be the lack of awareness among the people to prevent its spread. Thus, in the following year, a lower frequency is reported, partly due to vaccination campaigns that are easily accessible to the population. **Conclusions:** Currently, pertussis is a public health problem due to the increase in cases, which is why adequate epidemiological surveillance is necessary, as well as the improvement of diagnostic processes and new vaccination strategies.

Key words: whooping cough, Ecuador, epidemiology, immune-preventable.

1. Introducción

La tosferina es una patología infectocontagiosa, también conocida como la “quinta tos”, producida por un cocobacilo Gram negativo denominado *Bordetella pertussis*, el cual ataca las vías respiratorias altas como nasofaringe, tráquea, faringe y bronquios (1), se aloja específicamente entre los cilios de la nariz y presenta tropismo por células de la superficie mucosa del sistema respiratorio, además es productora de toxinas que irritan y dañan todas estas zonas del sistema respiratorio.(2, 3)

La única forma de transmisión es el contacto con la saliva que una persona ya infectada con tosferina expulsa al hablar, y se presenta con una morbi-mortalidad alta en infantes y lactantes, también puede afectar a personas adultas y mujeres embarazadas.(4, 5)

Actualmente existe una vacuna cuya eficacia va disminuyendo con el pasar del tiempo, con una media de efectividad del 36%, que es aplicada en el transcurso del primer año de vida, además pueden administrarse refuerzos a lo largo de la infancia.(6-10)

B. pertussis tiene distribución mundial, sin embargo, presenta una frecuencia elevada en países en desarrollo especialmente en países africanos como Libia y Egipto (11, 12), en lo que respecta a Ecuador, la tosferina tiene la frecuencia más baja de América latina. En cuanto a su epidemiología el proceso patológico en el organismo infectado tiene una duración de 7 a 15 días, presentándose con brotes y epidemias rotativas de cada 3 a 5 años aproximadamente, esta infección no produce una sintomatología específica por lo cual suele ser confundida con otras enfermedades respiratorias.(13, 14)

Los signos y síntomas más observados son: tos paroxística, síndrome de coqueluchoide y sensaciones de ahogo (13, 14). Los métodos diagnósticos que se utilizan habitualmente son cultivo de exudado faríngeo, reacción en cadena de polimerasa (PCR), pruebas serológica con técnicas de inmunofluorescencia, ELISA, entre otras.(15, 16)

El presente trabajo tiene como propósito realizar una comparación de la frecuencia de la tos-

ferina en Ecuador, basado en los reportes de los boletines epidemiológicos emitidos por el MSPE de los años 2016 a 2018, que muestra la evolución de la tosferina en el país durante estos últimos años y de esta manera informar a la sociedad sobre el posible riesgo a futuro de esta infección, además de adoptar medidas de prevención adecuadas, considerando que es una patología Inmunoprevenible de reporte obligatorio al MSPE y que cuenta con una alta tasa de morbi-mortalidad en recién nacidos y lactantes. (17-20)

2. Métodos

La presente revisión de literatura se realizó en bases de datos como son Pudmed, Sciendirect, Cochrane, MSPE; utilizando buscadores web como son Google Academic, Dialnet, Repositorio, Saludpublica MX, Medigrapich; las palabras en las que se enfocó la selección preliminar fueron “tosferina”, “tosferina en Ecuador”, “tosferina y su epidemiología”, “tosferina + Latinoamérica” tanto en el idioma inglés como en el idioma español, el tipo de documentos que se incluyeron fueron estudios observacionales (revisiones bibliográficas) como estudios experimentales (investigaciones de campo), además se realizó una búsqueda bibliográfica en el libro “Microbiología Médica” de Jawetz.

La inclusión de los datos se limitó a los últimos 22 años, de los cuales se seleccionaron los artículos que hacían alusión a la epidemiología y descripción de la tosferina, estos fueron clasificados en base a su introducción y resultados, de esta manera se encontraron 42 artículos con las características propuestas y se excluyeron 11, ya que al momento de comparar los contenidos en base a los criterios de inclusión establecidos previamente no cumplieron con los parámetros planteados por los autores. Posteriormente se realizó la revisión de la literatura.

3.Resultados

Los estudios evaluados para esta revisión fueron un total de 42 artículos científicos y páginas oficiales de organismos gubernamentales, lo cuales incluyeron información acerca de la tosferina y su epidemiología, en Latinoamérica y Ecuador. Se consideraron un total de 14 artículos en idioma inglés y 28 en español. Del total de estudios

se aceptaron 31, que incluían datos acerca de la tosferina, su agente causal, su relación con la salud pública, el tratamiento y prevención, incluyendo tanto en revisiones bibliográficas como investigaciones de campo.

Los trabajos encontrados se clasificaron en base a las introducciones y resultados, y se ejecutó la revisión de la literatura, proporcionando información esencial para la realización del presente trabajo, que permitió un mejor enfoque del tema a tratar.

No se consideraron los artículos con un periodo de publicación mayor a 22 años, aquellos que se referían a reportes de tosferina en un lugar específico, o aquellos cuyas referencias bibliográficas eran inferiores a 10, tampoco se consideraron trabajos de enciclopedias virtuales, Tesis de pregrado y posgrado, blogs o de páginas no oficiales, que no cuentan con un aval científico y cuya información no es confirmada, por lo tanto no proporciona información confiable o actualizada para el desarrollo del presente trabajo.

Para la obtención de datos acerca de los casos de tosferina presentados en Ecuador durante el periodo 2016 -2018, se consideró la Gaceta epidemiológica del MSPE, cuya información está disponible al público a través de su página Web oficial, dividida en semanas epidemiológicas con los casos reportados a nivel nacional. Los datos correspondientes a los tres años del presente estudio fueron analizados basándose en la información extraída de la revisión de la literatura.

4. Discusión

Los casos de tosferina en Ecuador durante los últimos años se muestran en la Tabla 1, que fue tomada de los reportes de la gaceta general de MSPE, en esta tabla se muestran los casos de tosferina en las 52 semanas epidemiológicas de los años 2016-2018 (21), dando como resultados un número total de 98 casos en los 3 años de este estudio; en el año 2016 se reportaron un total de 14 casos (22), mientras que en 2017 se evidencia un incremento importante del número de casos, con un total de 57 a lo largo del año (23). Mientras que en el año 2018 se redujo a 27 casos.(24)

Los resultados arrojados nos indican que en el año 2017 con relación al 2016 y 2018, se presenta un número más alto de casos de tosferina, los cuales ascendieron a cuatro veces más en el año 2017 en comparación al 2016. La tosferina muestra un mayor impacto en lactantes menores a un año debido a que algunos no poseen su vacuna correspondiente, a lo que se suma el rápido contagio y expansión de la bacteria *B. pertussis*, por este motivo es necesario mantener extremas condiciones higiénicas, para evitar su propagación. La tosferina ha sido considerada en muchos países como una enfermedad emergente, al haberse presentado brotes importantes de esta enfermedad, a pesar de las amplias coberturas de inmunización, lo que podría explicarse en parte a que la vacuna no brinda inmunidad permanente, evidenciando una menor eficacia de la vacuna a la inicialmente establecida.(7, 9, 10, 25-27)

El aumento en número de casos de 2017 puede deberse a varios factores como la poca concientización de las personas con relación al cuidado del contagio, en donde los adultos del entorno familiar contagian a los niños en un 80 – 90% de los casos; otro factor importante puede deberse a la baja cobertura de vacunación en las diferentes provincias del Ecuador, la falta de interés por vacunarse o colocarse los refuerzos, provocando así un mayor número de casos evidenciado en la base de datos de MSPE (26, 27). Se podría pensar además que el número bajo de casos del 2016 obedece a un reporte inadecuado de los casos presentados, o casos que no tuvieron una confirmación apropiada, y se confundieron los síntomas con otro tipo de enfermedades respiratorias que presentan síntomas similares (22, 23, 25, 27). Por otro lado, la cobertura del MSPE con respecto a la vacunación en la población pudo también influenciar en los pocos casos reportados en 2016.(25, 28)

Con respecto al año 2018 se evidenció que el número de casos disminuyó a la mitad con respecto al 2017, sin embargo, se presentaron casi el doble de casos del 2016, lo cual podría obedecer al incremento de campañas de vacunación y capacitación por parte del MSPE tanto al personal de salud como a la población en general, al evidenciar los casos reportados en 2017. No debemos olvidar además que la tosferina se presenta en ciclos epidémicos inter-

medios de 3 a 5 años, por lo cual el elevado número de casos presentados en 2017, podrían obedecer a este ciclo natural de la enfermedad. (8, 13,14, 26)

El MSPE implementa acciones radicales para reducir el número de casos de tosferina, al realizar capacitaciones al personal de Salud Pública del Ecuador con la finalidad de lograr un diagnóstico oportuno y acertado de los casos de tosferina y basado en estos casos diagnosticados, realizar una intervención y tratamiento rápidos, además mediante las mencionadas campañas de capacitación, se socializa junto con la comunidad, las ventajas de vacunarse a tiempo y la influencia que esta tiene en la reducción de nuevos casos de la enfermedad. El MSPE amplió la cobertura de vacunación al dotar a los centros de salud pública a nivel nacional, de las dosis suficientes de acuerdo a la necesidad, y de esta forma la población en riesgo de todos los niveles pueda acceder a la inmunización de manera rápida y eficaz. Otro de los puntos de vista a tomar en

El incremento de casos de tosferina mostrado en el presente trabajo, genera una preocupación en la salud pública del país, por ser una de las causas más importantes de morbilidad y mortalidad infantil, especialmente en menores de 5 años, los infectados tanto niños como adultos se convierten en potenciales transmisores de la bacteria, a individuos susceptible que no han completado el esquema de vacunación, y personas con esquemas de vacunación tardíos o incompletos; además implica que las Instituciones de salud incrementen los niveles de vigilancia y monitoreo constante de la vacunación como el mecanismo más eficaz de prevención, tomando en cuenta además que la inmunidad frente a pertussis se pierde con los años siendo más susceptibles niños o adultos con más de cinco años desde la última dosis de vacunación completa, lo cual revelaría la necesidad de nuevas estrategias de vacunación por parte del MSP y un diagnóstico adecuado con medidas terapéuticas rápidas, que en conjunto contribuyan a limitar la expansión de la infección.(14,31)

Año	Semana epidemiológica																																																				Total
	2	3	6	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	19	20	21	23	24	26	27	28	29	30	31	32	33	34	35	36	37	38	39	40	41	42	43	45	46	47	48	49	50	51	52									
2016				1	2																					1	1			2	1	2	1	1	1			1													14		
2017	1	2		2		1	1		2		1	2	1	1	1	2	3	1	1	1			2	1		1	4		2	2			1	1	1			1	1	1	2	4	5	1	3	1			57				
2018	1	1	1		1		1	1	2	1	1	2				1	1				2	1	1		2	2	1			1															1					27			

Tabla 1. Casos de Tosferina desde el 2016 a 2018. Número de casos por cada semana de los 3 años expuestos, tomado de Gaceta general S52 MSPE (21).

cuenta y considerando que la tosferina afecta en mayor proporción a los lactantes, es la vacunación a las mujeres embarazadas como parte de su control prenatal, con el propósito de mantener a salvo al lactante que recibe pasivamente anticuerpos contra *B. pertussis*, brindando protección al niño hasta que pueda ser vacunado; con las campañas de capacitación se motiva además a los padres para que tomen conciencia del grave problema que podría padecer su hijo al no suministrarle las vacunas necesarias, convirtiéndose en un mecanismo imprescindible para precautelar la salud de sus hijos, especialmente infantes y lactantes, en los cuales se reporta una mayor incidencia de esta patología. (26, 28-30)

5. Conclusiones

Actualmente la tosferina constituye un gran problema de salud pública, por el aumento de casos a nivel mundial de esta enfermedad, lo que hace necesario una vigilancia epidemiológica que permita controlarla, por lo que el MSPE tiene como desafío mejorar los procesos de diagnóstico especialmente en el nivel básico de atención, que va de la mano con priorizar la cobertura de vacunación a niños, adolescentes, mujeres embarazadas y también adultos con la finalidad de mantener protegida a la mayor parte de la población y de ser necesario, adoptar nuevas estrategias que permitan proteger a recién nacidos y lactantes que son los más vulnerables, y de esta manera disminuir la frecuencia de esta enfermedad a nivel nacional.(6, 8, 10, 22, 27,30)

Agradecimientos

Agradecemos a Dios por brindarnos la oportunidad de participar en un evento de tal magnitud, junto a la guía y ayuda incondicional de nuestra docente Mtr. Marcela Inca Martínez, por haber compartido sus conocimientos a lo largo de la realización de este escrito, siempre atendiendo nuestras dudas y orientándonos de la mejor manera, a nuestras familias y amigos quienes siempre estuvieron alentado y motivando la realización de este trabajo investigativo.

Conflictos de interés

No existen conflictos de interés por parte de los autores.

Limitación de responsabilidad

Todos los puntos de vista expresados en el presente escrito son de entera responsabilidad de los autores y no de la Escuela Superior Politécnica del Chimborazo.

Fuentes de apoyo

Los autores declaran que las fuentes de apoyo que permitieron la realización de presente trabajo son propias.

Referencias

- Brooks GF, Blengio Pinto JR. Jawetz, Melnick y Adelberg: Microbiología médica. 25.a ed. México: McGraw Hill; 2011. 248-250 p.
- Pérez-Pérez GF, Rojas-Mendoza T, Cabrera-Gaytán DA, Grajales-Muñiz C. Panorama epidemiológico de la tos ferina 19 años de estudio epidemiológico en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* [Internet]. 2015 [cited 2019 Mar 31];53(2):70-164. Available from: <https://www.medigraphic.com/pdfs/imss/im-2015/im152k.pdf>
- Oyo-Ita A, Wiysonge CS, Oringanje C, Nwachukwu CE, Oduwole O, Meremikwu MM. Interventions for improving coverage of childhood immunisation in low- and middle-income countries. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2016 [cited 2019 Mar 31];(7). Available from: <https://www.cochranelibrary.com/cdsr/doi/10.1002/14651858.CD008145.pub3/full>
- Randi BA, Sejas ONE, Miyaji KT, Infante V, Lara AN, Ibrahim KY, et al. A systematic review of adult tetanus-diphtheria-acellular (Tdap) coverage among healthcare workers. *Vaccine* [Internet]. 2019 Feb [cited 2019 Mar 31];37(8):7-1030. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X19300027>
- Pizarro A, Amo IP del. Situación actual de tétanos y tosferina. *Bol Epidemiológico Sem Vigil Epidemiológica* [Internet]. 1998 [cited 2019 Jan 25];6(31):3-300. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=4327408>
- Beltrán-Silva S, Cervantes-Apolinar Y, Cherry JD, Conde-González C, Gentile A, et al. Grupo de expertos en vacunación contra tos ferina [Consensus on the clinical and microbiologic diagnosis of Bordetella pertussis, and infection prevention. Expert Group on Pertussis Vaccination]. *Salud Publica Mex*. 2011 Feb;53(1):65-57.
- Sapian-Lopez LA, Valdespino JL, Salvatiera B, Tapia-Conyer R, Gutierrez G, Macedo J, et al. Seroepidemiología de la tos ferina en México. *Salud Pública México* [Internet]. 1992 Mar [cited 2019 Jan 25];34(2):85-177. Available from: <http://www.saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/5486>
- Hegerle N, Guiso N. Epidemiology of whooping cough & typing of Bordetella pertussis. *Future Microbiol* [Internet]. 2013 Nov [cited 2019 Jan 25];8(11):403-1391. Available from: <https://www.futuremedicine.com/doi/10.2217/fmb.13.111>
- Mooi FR, Hallander H, Wirsing-von-König CH, Hoet B, Guiso N. Epidemiological typing of Bordetella pertussis isolates: recommendations for a standard methodology. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* [Internet]. 2000 Mar [cited 2019 Jan 25];19(3):81-174. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10795589>

10. Hoyos A, Vanegas N, Páez E. Epidemiología de la hepatitis C en Colombia. *Acta Médica Colombiana* [Internet]. 2002 Aug [cited 2019 Jan 25];27(4):17-209. Available from: <http://www.actamedicacolombiana.com/anexo/articulos/04-2002-06.pdf>
11. Veneziano R, et. Synthesis and characterization of tethered lipid assemblies for membrane protein reconstitution (Review). - PubMed - NCBI [Internet]. [cited 2019 Mar 31]. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28958150>
12. Ulloa-Gutiérrez R, de-Mezerville-MH. Bordetella pertussis en Latinoamérica: ¿estamos reconociendo el problema? *Pediatr* [Internet]. 2008 Jun [cited 2019 Jan 26];69(3):9-197. Available from: <https://e9d8fad2-a-62cb3a1a-sites.googlegroups.com/site/yuriliberato/Home/Reconociendolatosferina.pdf>
13. Dotres-Martínez C, Vega-Mendoza D, Toraño-Peraza G, Álvarez-Carmenate M, Broche-Morera A. Síndrome coqueluchoide y tos ferina. *Rev Cuba Med Gen Integral* [Internet]. 2012 Dec [cited 2019 Jan 26];28(4):34-725. Available from: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0864-21252012000400015&lng=es&nrm=iso&tlng=es
14. Suárez-Idueta L, Herbas-Rocha I, Gómez-Altamirano CM, Collada VR-L. Tos ferina, un problema vigente de salud pública en México. Planteamiento de la necesidad para introducir una nueva vacuna. *Bol Méd Hosp Infant México* [Internet]. 2012 [cited 2019 Jan 25];69(4):20-314. Available from: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=36598>
15. Peiró PS. Propuestas sencillas para el tratamiento de la Tosferina. *Medicina Naturista* [Internet]. 2018 [cited 2019 Jan 25];12(2):22-18. Available from: <https://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=6505891>
16. Villarino-Romero R, Hasan S, Faé K, Holubova J, Geurtsen J, Schwarzer M, et al. Bordetella pertussis filamentous hemagglutinin itself does not trigger anti-inflammatory interleukin-10 production by human dendritic cells. *Int J Med Microbiol* [Internet]. 2016 Jan [cited 2019 Jan 25];306(1):38–47. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1438422115300187?via%3Dihub>
17. Ebell MH, Marchello C, Callahan M. Clinical Diagnosis of Bordetella Pertussis Infection: A Systematic Review. *J Am Board Fam Med* [Internet]. 2017 May [cited 2019 Mar 31];30(3):19-308. Available from: <https://www.jabfm.org/content/30/3/308>
18. Domenech-de-Cellès M, Magpantay FMG, King AA, Rohani P. The pertussis enigma: reconciling epidemiology, immunology and evolution. *Proc R Soc B Biol Sci* [Internet]. 2016 Jan [cited 2019 Jan 25];283(1822):20152309. Available from: <http://rspb.royalsocietypublishing.org/lookup/doi/10.1098/rspb.2015.2309>
19. Higgs R, Higgins SC, Ross PJ, Mills KHG. Immunity to the respiratory pathogen Bordetella pertussis. *Mucosal Immunol* [Internet]. 2012 Sep [cited 2019 Jan 25];5(5):485–500. Available from: <http://www.nature.com/articles/mi201254>
20. Daniels HL, Sabella C. Bordetella pertussis (Pertussis). *Pediatr Rev* [Internet]. 2018 May [cited 2019 Mar 31];39(5):57-247. Available from: <https://pedsinreview.aappublications.org/content/39/5/247>
21. Ministerio de Salud Pública. Gaceta-General-SE52.pdf [Internet]. Ecuador: Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica; 2018 Jan [cited 2019 Jan 26] p. 19. Report No.: 52. Available from: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2013/02/Gaceta-General-SE52.pdf>

22. Asociación Española de Pediatría CA de V. vacuna TOSFERINA [Internet]. vacunasaep.org. 2018 [cited 2019 Jan 25]. Available from: <https://vacunasaep.org/printpdf/familias/vacunas-una-a-una/vacuna-tosferina>
23. Polak M, Lutynska A. The importance of Bordetella pertussis strains which do not produce virulence factors in the epidemiology of pertussis. - PubMed - NCBI. Postepy Hig Med Dosw [Internet]. 2017 May [cited 2019 Jan 26];71:79-367. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28513461>.
24. Sanz-Moreno JC, De-Ory-Manchón F, González-Alonso J, de La Torre JL, Salmerón F, Limia A, et al. [Laboratory diagnosis of pertussis. Role of serology]. Enferm Infecc Microbiol Clin [Internet]. 2002 May [cited 2019 Jan 26];20(5):8-212. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/clipboard>
25. Campbell H, Gupta S, Dolan GP, Kapadia SJ, Kumar-Singh A, Andrews N, et al. Review of vaccination in pregnancy to prevent pertussis in early infancy. J Med Microbiol [Internet]. 2018 Oct [cited 2019 Jan 26]; 67(10):56–1426. Available from: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30222536>
26. Stamboulían DD. Alerta en Argentina y países limítrofes ante brotes y epidemias de infecciones transmitidas por el mosquito Aedes: dengue, zika y chikungunya. Situación actual en el país y la región. Emergencia de OMS por zika y microcefalia. Dep Epidemiol [Internet]. 2016 Jan [cited 2019 Jan 25];57:10. Available from: <http://www.fiddec-online.org/Boletin/2016-01.pdf>
27. Ministerio de Salud Pública. GACETA-GENERAL-S52.2018.pdf [Internet]. Ecuador: Dirección Nacional de Vigilancia Epidemiológica; 2019 Jan [cited 2019 Jan 26] p. 21. Report No.: 52. Available from: <https://www.salud.gob.ec/wp-content/uploads/2013/02/GACETA-GENERAL-S52.pdf>.
28. Chen Q, Stibitz S. The BvgASR virulence regulon of Bordetella pertussis. Curr Opin Microbiol [Internet]. 2019 [cited 2019 Mar 31];47:81-74. Available from: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1369527418301267>
29. Giayetto VO, Blanco S, Mangeaud A, Barbás MG, Cudolá A, Gallego SV. Features of Bordetella pertussis, Bordetella spp. infection and whooping cough in Córdoba province, Argentina. Rev Chil Infectol [Internet]. 2017 Apr [cited 2019 Mar 31]; 34(2):15-108. Available from: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0716-10182017000200002&lng=en&nrm=iso&tln g=en.
30. Scherman D, Hamon M, Gozlan H, Henry JP, Lesage A, Masson M, et al. Molecular pharmacology of niaprazine. Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry [Internet]. 1988 [cited 2019 Jan 25];12(6): 989-1001. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2853885>
31. Escorihuela Esteban Ricardo, Barajas Sánchez M.^a Verísima. Tos ferina: un problema emergente. Rev. Esp. Salud Pública [Internet]. 2002 Ago [citado 2019 Jun 23] ; 76(4): 267-270. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272002000400001&lng=es.