

ORIGINAL

ESTUDIO DE UN BROTE EPIDÉMICO DE TOS FERINA EN CASTELLÓN

Francisco González Morán (1), Antonio Moreno Civantos (1) Carmen Amela Heras (2) Isabel Pachón del Amo (2) Alfonso García del Busto (3) Concepción Herrero Carot (2) Dionisio Herrera Guibert (2) y Ferrán Martínez Navarro (2)

- (1) Sección de Epidemiología de la Dirección Territorial de Sanidad, Centro de Salud Pública de Castellón.
- (2) Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III.
- (3) Laboratorio de Microbiología, Hospital General de Castellón.

RESUMEN

Fundamento: A partir de la declaración de varios casos en un centro escolar se inicia el estudio de brote con el objetivo de caracterizar éste desde el punto de vista de persona, lugar y tiempo; se calcula la efectividad de la vacuna, y se estudia la concordancia entre los casos y el resultado positivo del estudio serológico.

Métodos: Se define caso a la persona que presenta tos persistente de dos semanas de duración. Se realiza estudio de la difusión de la enfermedad a través de la curva epidémica, y de la efectividad de la dosis de refuerzo de la vacuna antipertussis. La concordancia entre los casos y la serología positiva se evalúa por el índice Kappa.

Resultados: Entre los alumnos de varios centros escolares y sus convivientes se encuesta a 130 personas, de los que 94 entran en la definición de caso. La media de edad de los casos es 10,5 años, un 42,6% son varones, el 84% escolares, el 71,3% muestra signos de infección reciente (IgM positiva), y el tiempo medio desde la última dosis de vacuna antipertussis es de 8,25 años. La efectividad de la dosis de refuerzo de la vacuna es del 66%. La concordancia entre los casos y el resultado positivo de la serología muestra un Kappa igual a 0,45. No se aisló B. Pertussis en las 25 muestras de frotis faríngeo.

Conclusiones: Las aulas y el medio familiar son un factor de difusión de la enfermedad. La inclusión de una dosis de refuerzo a los 18 meses mejora la efectividad de la vacuna antipertussis. El aislamiento de la B. Pertussis es poco frecuente, y la serología, puede ser una alternativa ante la sospecha clínica de la enfermedad.

Palabras clave: Tos ferina. Brote epidémico. Tos paroxística.

Correspondencia:
Francisco González Morán.
Sección de Epidemiología
Centro de Salud Pública de Castellón.
Avenida del Mar N.º 12.
12003 Castellón. Teléfono: 964358326
Correo Electrónico: francisco.gonzalez@sanidad.m400.gva.es

ABSTRACT

A Study of a Whooping Cough Epidemic Outbreak in Castellon, Spain

Background: Based on the report of several cases at one school, a study of an epidemic outbreak was started for the purpose of characterizing this outbreak from the person, place and time standpoint, calculating the effectiveness of the immunization and the concordance of the cases with the positive result of the serological study.

Methods: A «case» is defined as being that individual who has a cough lasting for two weeks. A study is made of the spread of the disease by means of the epidemic curve and the effectiveness of the pertussis vaccine. The concordance of the cases and the positive serology is evaluated by way of the Kappa index.

Results: From among the students at several schools and those with whom they were living at the time, a total of 130 individuals were surveyed, 94 of whom fit the «case» definition. The average age of the cases was 10.5 years of age, 42.6% being males and 84% school age children, 71.3% showing signs of recent infection (positive IgM), the average length of time since the last whooping cough immunization being 8.25 years. The effectiveness of the whooping cough booster is 66%. The concordance between the cases and the positive results of the serology reveals a Kappa = 0.45. No B. Pertussis was isolated in the 25 throat swab samples.

Conclusions: Classrooms and the family environment are a factor in spreading this disease. The including of a booster at 18 months improves the effectiveness of the whooping cough immunization. The isolation of B. Pertussis is not very frequent, and the serology may be an alternative when this disease is clinically suspected.

Keywords: Whooping cough. Epidemic outbreak.

INTRODUCCIÓN

Entre el reconocimiento de la tos ferina como entidad clínica y el aislamiento de su agente causal transcurrieron 300 años¹, y recientemente se han cumplido 100 años del aislamiento de la Bordetella Pertussis². La introducción de la vacuna de células completas ha condicionado un patrón clínico derivado del aumento de casos subclínicos de la enfermedad.

En España, la tos ferina es una Enfermedad de Declaración Obligatoria (EDO) desde 1982³, y muestra una tendencia descendente desde 1985 con una tasa de 153 casos por cien mil habitantes hasta 1998 en que la tasa fue inferior a un caso por cien mil⁴.

En el momento actual la inmunización contra la tos ferina con células completas presenta las siguientes características: 1) Imposibilidad de utilizar la vacuna en mujeres embarazadas y ausencia de inmunidad transplacentaria contra la tos ferina en los recién nacidos y lactantes⁵. 2) No se pone dosis de recuerdo a los mayores de 6 años por pensar que el proceso es banal y existe la posibilidad de efectos secundarios no deseables⁶⁻⁸. 3) La inmunidad adquirida, ya sea por padecer la enfermedad o bien por la vacuna, está limitada en el tiempo de tal forma que a los 6 y 12 años la protección de la vacuna se reduce al 50%^{9,10}.

Teniendo en cuenta que en los tres últimos años (1997-1999) la incidencia declarada de tos ferina es testimonial, que se trata de una enfermedad con un programa de vacunación consolidado desde hace muchos años, pero que ha sufrido cambios a lo largo del tiempo, disminuyendo el número de dosis de vacuna aplicadas debido a sus efectos secundarios, y actualmente con la introducción de las vacunas acelulares sin las complicaciones de las anteriores, se justificaría ampliamente la vigilancia epidemiológica en profundidad de la incidencia de la enfermedad y de los brotes epidémicos. Si a esto le añadimos que la efectividad de la vacuna

varía ampliamente según diferentes estudios, el objetivo de nuestro estudio iría dirigido básicamente a caracterizar un brote epidémico desde el punto de vista de persona, lugar y tiempo, y al cálculo de la efectividad de la vacuna, a partir de la declaración de varios casos de tos ferina en un centro escolar.

SUJETOS Y METODO

Se trata de un estudio observacional comprendido entre el 6 de febrero (semana 6) y el 29 de julio (semana 30) del año 2000, y el ámbito geográfico es el área de salud 02 de la Comunidad Valenciana, ubicada en la parte centro y sur de la provincia de Castellón con un censo de 380.521 habitantes.

Definición de caso: Persona que durante el periodo y ámbito geográfico de estudio presenta tos persistente (pudiendo ser paroxística o acompañarse de vómitos) de dos semanas de duración¹¹. Estos casos proceden de la declaración de los pediatras, de la vigilancia activa de la enfermedad en los centros escolares, y de la vigilancia de las altas hospitalarias.

El caso puede ser Primario o Coprimario, cuando no hay constancia de contacto previo con caso de tos ferina conocido, y Secundario cuando hay constancia de contacto previo con otro caso de tos ferina en un periodo comprendido entre 10 y 65 días después del inicio de síntomas del caso primario o coprimario¹².

Definición de contacto: Persona que es conviviente o contacto próximo en el aula de un caso conocido de tos ferina, que no enferma durante el periodo que dura el brote epidémico.

Encuesta: Se diseñó la misma encuesta para casos y contactos con variables de persona (edad, sexo, clínica que presentan los casos, resultados del estudio serológico y de las muestras de exudado faríngeo, antecedentes de vacunación y número de dosis

administradas, contacto previo con caso conocido de tos ferina y tipo de contacto), de lugar (ciudad de residencia y colegio en el caso de que sea escolar), y tiempo (inicio de síntomas para los casos y tiempo transcurrido desde la última dosis de vacuna). Las encuestas son cumplimentadas en su totalidad por técnicos de la Sección de Epidemiología del Centro de Salud Pública de Castellón, y la información sobre vacunación antipertusis es reforzada con la presentación del documento acreditativo de la vacunación.

La efectividad del refuerzo de la vacuna antipertusis se estudia por el método caso-control^{13,14} [**Efectividad Vacunal = 1-(casos con 4 dosis por controles con 3 dosis / controles con 4 dosis por casos con 3 dosis) por 100**]. Dentro de la vigilancia activa para detectar casos pertenecientes al brote se revisan las altas hospitalarias durante el periodo de estudio del único hospital del área que dispone de servicio de pediatría (Hospital General de Castellón).

Con el fin de detectar anticuerpos específicos de la clase IgM e IgG para B. Pertussis se recogen muestras de suero a la mayor parte de las personas encuestadas. La detección de anticuerpos se realiza por ELISA (PanBio BPG-100 B. Pertussis IgG ELISA y PanBio-200 B. Pertussis IgM ELISA), y dado que no se ha encontrado información en la bibliografía acerca de la sensibilidad y especificidad del test, los resultados positivos no son utilizados en la definición de caso, pero sí para compararlos con las características de los casos, así como para analizar la concordancia entre ambos grupos a través del Kappa^{15,16}.

Se procesaron 25 muestras de exudado faríngeo para aislamiento de B. Pertussis en el servicio de microbiología del hospital General de Castellón.

Se construyó una curva epidémica con intervalos semanales para mostrar la inciden-

cia semanal de casos y la incidencia acumulada.

La tasa de ataque secundaria familiar se calculó con el número total de casos secundarios existentes en la totalidad de las familias de los casos dividido por el total de convivientes con riesgo en todas las familias, excluyéndose del denominador los casos coprimarios. Esta misma metodología se utilizó para el cálculo de la tasa de ataque secundaria en escolares. Los casos terciarios o posteriores se excluyeron del numerador, pero se incluyeron en el denominador¹².

El estudio comparativo entre los casos y sus contactos se realizó con las variables edad, sexo, personas vacunadas, diferenciando para estas últimas entre tener 3 o menos dosis de vacuna y más de tres, y tiempo transcurrido en años desde la última dosis de vacuna aplicada. Las diferencias han sido evaluadas por medio del test de varianza de una vía (ANOVA) o el test No Paramétrico de Kruskal-Wallis, según sean las varianzas homogéneas o no, para el caso de que las variables cuantitativas, o bien por la χ^2 cuando las variables a comparar son de carácter cualitativo. Para el análisis de los resultados se ha utilizado el programa Epi Info Versión 6.04.

RESULTADOS

El número de sujetos encuestados durante el periodo epidémico (semanas 6 a 29 de 2000) fue de 130, de los que 94 entraban en la definición de caso, y las 36 encuestas restantes eran contactos de éstos, bien de tipo familiar (convivientes) o escolar (contacto próximo en aula).

Los casos tenían una media de edad de 10,5 años, el 42,6% son varones, y entre las características clínicas destaca la duración de la tos durante una media de 26,8 días y la presentación de ésta en forma de tos paroxística en la mayor parte de los casos (tabla 1).

Tabla 1
Manifestaciones clínicas que presentan los casos.

N=94	
Media de edad	10,5 años
Proporción de varones	42,6% (40)
Tos	100 % (94)
Duración de la tos	26,8 días
Tos Paroxística	87,2% (82)
Vómitos	37,2% (35)
Ingreso hospitalario	8,5% (8)
Tratamiento antibiótico (eritromicina)	64,9% (61)

Los 8 casos ingresados se detectan por la vigilancia activa de las altas hospitalarias. Se trata de 3 varones y 5 mujeres, de los cuales 6 tienen edad inferior a 3 meses y los otros dos, 21 meses y 13 años. Los 6 casos menores de tres meses no habían recibido dosis alguna de vacuna antipertusis, y los otros dos tenían 2 y 3 dosis respectivamente. En todos los casos el ingreso hospitalario se produjo después de un periodo con clínica manifiesta (tos paroxística, vómitos y/o intolerancia oral). La estancia media fue de 10 días con evolución favorable en todos los casos.

Entre los casos, la proporción de escolares ascendió al 84% (79/94) el 62,8% (59/94) están domiciliados en la ciudad de Castellón, al 14,9% (14/94) se le han puesto más de tres dosis de vacuna antipertusis, y el tiempo medio transcurrido desde la última vacuna antipertusis es de 8,2 años (tabla 2).

Tabla 2
Características generales de los casos

N=94	
Proporción de escolarizados	84,0% (79)
Domicilio en la ciudad de Castellón	62,8% (59)
Serología compatible con infección reciente (IgM +)	71,3% (67)
Casos con mas de 3 dosis de vacuna antipertusis	14,9% (14)
Tiempo medio transcurrido desde la última vacuna antipertusis	8,2 años
Contacto con caso conocido de Tos ferina	56,4% (53)
Casos Primarios o Coprimarios	43,6% (41)
Casos que generan casos secundarios	21,3% (20)

Se declararon 6 casos en adultos, de los que uno correspondía a un médico de Atención Primaria con el antecedente de varios contactos profesionales con casos declarados, otro fue un caso importado de Francia, y el tercero una mujer de 70 años (caso primario aislado); en los tres casos restantes hubo constancia de contacto previo con un caso de tos ferina (casos secundarios).

La curva epidémica fue asimétrica con desplazamiento a la derecha (coeficiente de asimetría = -0,91) y acúmulo centralizado de los casos (Kurtosis = 3,1). Los primeros casos de la curva corresponden a los sujetos hospitalizados, seguidos de los 15 casos declarados en el primer colegio, repartiéndose el resto de casos las siguientes semanas entre los colegios de la ciudad de Castellón y 5 localidades próximas (figura 1). La curva de la incidencia acumulada de los casos muestra a la mediana coincidiendo con la semana-21, y al intervalo intercuartílico (percentiles 25 a 75) comprendido entre las semanas 17 y 23 (figura 2).

La tasa de ataque global para las 7 aulas con casos del primer colegio fue del 7,7% (15/195); la tasa de ataque secundaria fue del 6,2% para este mismo centro, del 7,1% para los convivientes de estos casos, y del 3,6% para todos los convivientes del brote.

La efectividad de la dosis de refuerzo de la vacuna en los niños de 7 a 12 años es un 66 % superior en los que tienen 4 dosis con relación a los que tienen tres (tabla 3).

Tabla 3

Cálculo de la Efectividad de la vacuna antipertusis entre los que tienen 3 dosis de vacuna y los que tienen 4 dosis dentro del grupo de 7 a 12 años.

	CASOS	NO CASOS	Total
Vacunados con 4 dosis	2	2	4
Vacunados con 3 dosis	48	16	64
Total	50	18	68
Efectividad de la Vacuna = (1 - OR) * 100 = 66%			

Figura 1
Brote epidémico de tos ferina (Curva Epidémica)

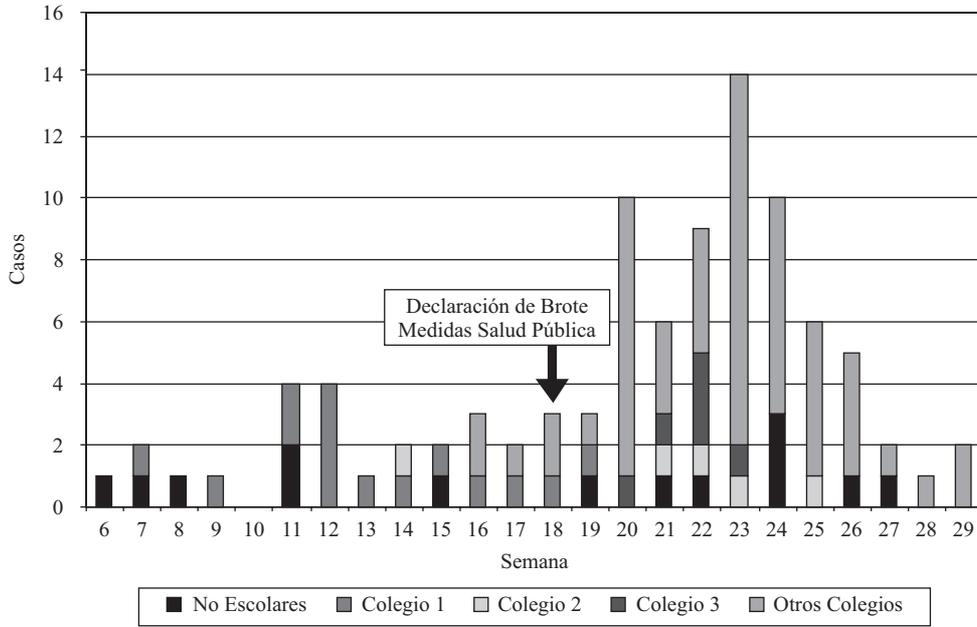
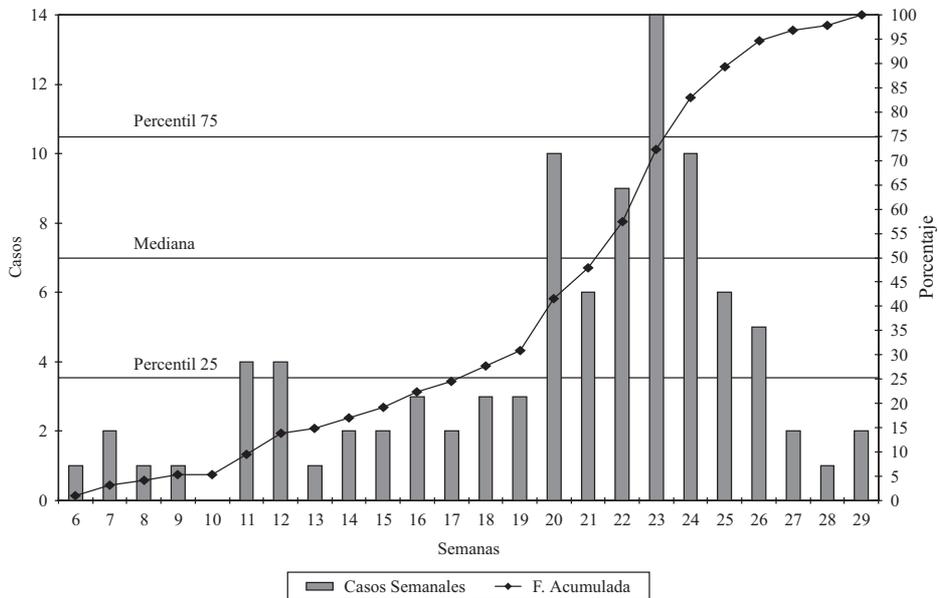


Figura 2



Entre los 94 casos y los 36 contactos hay pequeñas diferencias que no llegan a ser significativas en la edad, en el sexo, y en el tiempo transcurrido desde la última vacuna antipertusis (tabla 4).

Curva epidémica y frecuencia acumulada

Tabla 4

Diferencias más notorias entre casos y contactos.

	Casos N=94	Contactos N=36	p
Media de edad	10,5 años	7,7 años	0,13*
% de varones	42,6%	54,3%	0,20
% con 3 o menos dosis de vacuna	81,1%	80%	0,48
Tiempo desde la última vacuna**	8,2 años	6,9 años	0,13*

El 71,3% de los casos (67/94) presentaban signos de infección reciente (IgM positiva) y en los contactos el 15% (3/20). El análisis de la concordancia entre los casos y la serología compatible con infección reciente muestra un índice de Kappa igual a 0,45 con un intervalo de confianza para el 95% de 0,28 a 0,62 ($p < 0,001$) (tabla 5).

* Test No Paramétrico de Kruskal-Wallis para varianzas no homogéneas.

** Se prescinde de los registros que no tienen ninguna vacuna.

Tabla 5

Concordancia entre los casos y el resultado del estudio serológico

		COSO		
		COSO	NO COSO	
SEROLOGIA (IgM)	+	67	3	70
	-	21	17	38
		88	20	108

No se aisló *B. Pertussis* en ninguna de las 25 muestras de exudado faríngeo en las que se investigó, no obstante, se trataba en todas ellas de casos con inicio de síntomas muy

anteriores a la recogida de la muestra, y en muchos con tratamientos antibióticos previos.

DISCUSIÓN

Hemos estudiado un brote epidémico de tos ferina que ha afectado mayoritariamente a población escolar durante el segundo y tercer trimestre del curso lectivo del año 2000, y que remitió al mismo tiempo que comenzaba el periodo vacacional, hecho que muestra las aulas como un importante factor de difusión de la enfermedad.

En la curva epidémica los casos pertenecientes al primer colegio afectado forman una pequeña onda que va de la semana 7 a la 19 y que tiene su pico máximo en la semana 12 con 4 casos declarados. El área de influencia del primer colegio afectado incluye toda la ciudad de Castellón, de forma que sus alumnos se mezclan con los de otros colegios a través de relaciones sociales o familiares; este hecho y el que los casos declarados entre las semanas 20 y 29 se dispersen por los diferentes colegios de Castellón y municipios próximos podría explicar la difusión de la enfermedad por toda la ciudad, lo cual ocurre a partir de la semana 19 (figura 1).

La gran mayoría de los casos del brote, especialmente los de las 13 primeras semanas del periodo epidémico (semanas 6 a 18), se diagnosticaron con bastante retraso, entre otras razones porque al médico le resulta difícil pensar en esta enfermedad hasta que los casos presentan una clínica florida y muy evidente (tos paroxística persistente). Esto ha favorecido la amplia difusión de la enfermedad en la primera etapa del brote epidémico, de forma que cuando se declara éste los casos ya se han dispersado, provocando nuevas generaciones. Con la instauración de la alerta, los diagnósticos se realizaron de forma más temprana, especialmente en escolares, y se adoptan las medidas de control con mayor prontitud (tratamientos tempra-

nos, aislamiento domiciliario, quimioprofilaxis a contactos). Esta situación explicaría una frecuencia de enfermedad en el primer colegio muy superior a la del resto de centros escolares.

Las tasas de ataque global y secundaria en el primer colegio afectado y la tasa secundaria en los convivientes de los casos de dicho colegio son similares (entre 6,2% y 7,1%) y muy superiores a la tasa de ataque secundaria global en los convivientes de los casos del brote epidémico (3,6%). Se produce la paradoja de la baja tasa de ataque secundaria tanto escolar como en convivientes de los casos en el brote de tos ferina estudiado, ya que la tos ferina es una enfermedad de alta contagiosidad y elevadas tasas de ataque⁵.

El contacto previo con un caso conocido de tos ferina se ha observado en el 56,4% de los casos, cifra ligeramente superior a la observada por Francis M, et al en su serie de 15 años¹⁷; esto hace pensar en la existencia de otros muchos, posiblemente subclínicos, que puedan explicar los casos sin contacto previo conocido, que serían los responsables del mantenimiento en circulación de la *B. Pertussis* en las poblaciones^{14,18}. No existen «portadores» demostrados de *B. Pertussis*, pero los casos subclínicos que pueden difundir la enfermedad, en el fondo se comportan como tales.

Los casos más graves según la literatura se producen en los sujetos menores de 3 meses, y lo mismo sucedió en nuestro estudio al revisar las altas hospitalarias. La inmunidad de la vacuna con células completas disminuye con el tiempo¹⁹⁻²¹, lo cual ha podido comprobarse también en el brote, ya que el número de casos aumenta a medida que se incrementa el tiempo transcurrido desde la última dosis de vacuna²². El mayor número de casos se presenta entre los 7 y 10 años después de la vacunación. Los ingresos hospitalarios por tos ferina durante el periodo epidémico ocurren en su totalidad en el servicio de pediatría, siendo el 75% menores

de 3 meses; este dato está en consonancia con otras series estudiadas¹⁷. Una parte importante de los casos en adultos muestra una clínica poco manifiesta, no llegando a ser diagnosticados, y obviamente tampoco hospitalizados²³.

La eritromicina es el tratamiento de elección de la tos ferina, y su efectividad se ve reducida a partir de los 21 días del inicio de síntomas^{24,25}. En el brote estudiado los tratamientos con eritromicina prescritos (64,9%) indican que la sospecha diagnóstica firme por parte de los médicos supera ampliamente los 21 días posteriores al inicio de los síntomas, ya que la mayor parte de los tratamientos se han indicado en la segunda parte del brote. El retraso diagnóstico podría explicar igualmente el fracaso experimentado en el intento de aislar la *B. Pertussis*, cosa ya de por sí bastante difícil en las muestras recogidas oportunamente²⁶.

La efectividad observada con la dosis de refuerzo de la vacuna a los 18 meses ha resultado un 66 % mayor que la demostrada con las tres dosis del calendario establecido, lo cual está en consonancia con la bibliografía, que relaciona la inmunidad de la población contra la tos ferina con el número de dosis de vacuna y con el tiempo transcurrido desde la última inmunización^{14,27,28}.

Se observaron ligeras diferencias entre los casos y sus contactos en relación a la edad, al sexo y al tiempo transcurrido desde la última dosis de vacuna; sin embargo estas diferencias no son significativas en ninguna de las variables mencionadas (tabla 4).

Con nuestros datos, el resultado de la concordancia entre los casos y el resultado del estudio serológico, se puede calificar de moderada (Kappa: 0.45; $p < 0.001$); sin embargo, dado que estamos trabajando con prevalencias altas en las dos situaciones, podríamos estar subestimando el valor de Kappa, ya que este parámetro es más bajo cuando las prevalencias son extremadamente altas o bajas^{15,16}.

A tenor de estos resultados, la serología parece más específica que la clínica para la definición de caso, lo cual es coherente con la concordancia observada entre ambas, ya que la clínica incluye 21 casos, que no detecta la serología, y ésta solo detecta 3 casos que no capta la clínica (tabla 5).

Con relación a este brote podríamos concluir que:

— Las aulas y el medio familiar se comportan como un importante factor de difusión de la enfermedad.

— El Sistema EDO para la tos ferina no parece un mecanismo suficiente que permita conocer la incidencia real de esta enfermedad, probablemente por el infradiagnóstico y la subdeclaración. En este contexto la vigilancia de la enfermedad mejoraría con la introducción de la búsqueda activa de casos a través de la información aportada por las altas hospitalarias.

— La inclusión de una dosis de refuerzo a los 18 meses sigue mostrando una mejora de la efectividad de la vacuna antipertusis.

— El aislamiento de la *B. Pertussis* es muy poco frecuente, y la serología, se ha mostrado sensible, específica y rápida, motivo por el cual debe ser tenida en cuenta ante la sospecha clínica de la enfermedad, aunque aun no se dispone de métodos serológicos estandarizados.

BIBLIOGRAFÍA

1. Holmes WH. Bacillary and rickettsial infections. New York: Mac Milan, 1940; 395-398.
2. Bordet J, Gengou O. Le microbe de la coqueluche. Ann Inst Pasteur 1906; 20: 731-741.
3. Resolución 22 de diciembre de 1981 (BOE del 15 de enero 1982) Ministerio de sanidad y Consumo.
4. Bol Epidemiol Sem 1998, vol 6; 31:297-9.
5. Feigin RD, Cherry JD. Pertussis. En: Feigin RD, Cherry JD, eds. Pediatric infectious diseases, 3.^a Ed. Philadelphia: WB Saunders; 1992; 1208-18.
6. Mortimer EA. Pertussis vaccine. En: Plotkin SA, Mortimer EA, eds. Vaccines, 2.^a Ed. Philadelphia: WB Saunders; 1994; 91-135.
7. Díez Domingo J, Pereiro Berenguer I, Ferrer Salva A, Fullana Montoro A, Monparler Carrasco P, Ballester Sanz A, et al. Cobertura de las vacunas administradas sistemáticamente y de la vacuna frente a *Haemophilus influenzae* tipo b previa a su incorporación al calendario vacunal en La Comunidad Valenciana. An Esp Pediatr 1998; 49:568-70.
8. González López A, Arístegui Fernández J, Díez Salgado J, Dal-Re Saavedra R. Vacuna tetravalente frente a difteria, tétanos, *B.pertussis* y hepatitis B: Experiencia en España. An Esp Pediatr 1998;48:132-7.
9. Edwards KM, Decker MD, Mortimer EA. En Plotkin & Orenstein, eds. Bazines, 3.^a Ed. Philadelphia: WB Saunders, 1999; 293-328.
10. Campins Martí M, Moraga Llop A. La tos ferina en el adolescente y el adulto. Epidemiología e implicaciones para la vacunación. Med Clin (Barc) 2000; 114: 661-4.
11. Centro Nacional de Epidemiología. Protocolos de las Enfermedades de Declaración Obligatoria. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 1996.
12. Halloran ME. Concepts of Infectious Disease Epidemiology. En: Rothman KJ, Greenland S with 15 contributors. Modern Epidemiology, 2.^a Ed Philadelphia: Lippincott-Raven; 1998.p.529-54.
13. Smith PG, Rodrigues LC, Fine PEM. Assessment of the protective efficacy of vaccines against common diseases using case-control and cohort studies. Int J Epidemiol 1984;13: 87-93.
14. Fine PE, Clarkson JA. Reflections on the efficacy of Pertussis Vaccines. Rev Infect Dis. 1987; 9: 866-83.
15. Feinstein AR, Cicchetti DV. High agreement but low kappa: I. The problems of two paradoxes. J Clin Epidemiol 1990; 43: 543-9.
16. Cicchetti DV, Feinstein AR. High agreement but low kappa: II. Resolving the paradoxes. J Clin Epidemiol. 1990; 43: 551-8.
17. Francis Centeno, Borque Andrés C, Del Castillo Martín F, Díez Sebastián J, García Hortelano J et al. Tos ferina: Estudio retrospectivo de los casos diagnosticados en un periodo de 15 años. An Esp Pediatr 1998; 49: 280-283.
18. Aoyama T, Takeuchi Y, Goto A, Iwai A, Murase Y, Iwata T. Pertussis in Adults. AJDC. 1992; 146: 163-6.

19. Jenkinson D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine. *Br Med J* 1988; 286: 612-4.
20. Lambert HJ. Epidemiology of a small pertussis outbreak in Kent County, Michigan. *Public Health Rep* 1965; 80: 365-9.
21. Eiros Bouza JM, Ortiz de Lejarazu R, Orduña Domingo A, Bachiller Luque MR. Estudio seroepidemiológico en niños vacunados frente a tosferina. *An Esp Pediatr* 1994; 41: 285-6.
22. Broome CV, Preblud SR, Bruner B, McGowan JE, Hayes PS, Harris PP, Elsea W, Fraser DW. Epidemiology of pertussis, Atlanta, 1977. *J Pediatr* 1981;98:362-7.
23. Malleson PN, Bennett JC. Whooping-cough admissions to a paediatric hospital over ten years-The protective value of immunization. *Lancet* 1977;1:237-9.
24. Bass JW. Erythromycin for treatment and prevention of pertussis. *Ped Inf Dis* 1986; 5:154-8.
25. Bass JW. Pertussis: current status of prevention and treatment. *Ped Inf Dis* 1985, 4:158-64.
26. Ferrer Marcelles A, et al. *Ureaplasma urealyticum* y síndrome pertusoide. *An Esp Pediatr* 2000; 52:238-41.
27. Güris D, Strebel PM, Bardenheier B, Brennan M, Tachdjian R, Finch E, et al. Changing Epidemiology of Pertussis in the United States: Increasing Reported Incidence Among Adolescents and Adults, 1990-1996. *Clin Infect Dis* 1999; 28:1230-37.
28. García-Corbeira P, Dal-Ré R, Aguilar L, García de Lomas J. Seroepidemiology of *Bordetella Pertussis* infections in the Spanish population: a cross-sectional study. *Vaccine* 2000, 18 (21): 2173-6.