



Universitat Autònoma de Barcelona

ADVERTIMENT. L'accés als continguts d'aquesta tesi queda condicionat a l'acceptació de les condicions d'ús establertes per la següent llicència Creative Commons:  http://cat.creativecommons.org/?page_id=184

ADVERTENCIA. El acceso a los contenidos de esta tesis queda condicionado a la aceptación de las condiciones de uso establecidas por la siguiente licencia Creative Commons:  <http://es.creativecommons.org/blog/licencias/>

WARNING. The access to the contents of this doctoral thesis it is limited to the acceptance of the use conditions set by the following Creative Commons license:  <https://creativecommons.org/licenses/?lang=en>

TOS FERINA A PEDIATRIA: FACTORS PRONÒSTIC D'EVOLUCIÓ EN EL PACIENT HOSPITALITZAT

TESI DOCTORAL

MARIA TERESA RIERA BOSCH

DIRECTOR DE TESI:

Dr. PERE SOLER-PALACÍN



**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
FACULTAT DE MEDICINA**

**DEPARTAMENT DE PEDIATRIA, D'OBSTETRÍCIA I GINECOLOGIA,
I DE MEDICINA PREVENTIVA I SALUT PÚBLICA**

PROGRAMA DE DOCTORAT EN PEDIATRIA, OBSTETRÍCIA I GINECOLOGIA

Barcelona, febrer de 2019

TOS FERINA A PEDIATRIA: FACTORS PRONÒSTIC D'EVOLUCIÓ EN EL PACIENT HOSPITALITZAT

TESI DOCTORAL

MARIA TERESA RIERA BOSCH

DIRECTOR DE TESI:

Dr. PERE SOLER-PALACÍN



**UNIVERSITAT AUTÒNOMA DE BARCELONA
FACULTAT DE MEDICINA**

**DEPARTAMENT DE PEDIATRIA, D'OBSTETRÍCIA I GINECOLOGIA,
I DE MEDICINA PREVENTIVA I SALUT PÚBLICA**

PROGRAMA DE DOCTORAT EN PEDIATRIA, OBSTETRÍCIA I GINECOLOGIA

Barcelona, febrer de 2019

*A la meva mare, Montse; a la meva
parella, Armand, i a la meva filla, Abril.*

Tu ets el que és el teu desig profund i impulsor.
Tal com sigui el teu desig, serà la teva voluntat.
Tal com sigui la teva voluntat, seran les teves obres.
Tal com siguin les teves obres, serà el teu destí.

UPANISHAD BRIHADARAYANKA

A l'home se li pot arrabassar tot excepte una cosa:
l'última de les llibertats humanes,
l'elecció de l'actitud personal davant un conjunt de
circumstàncies per decidir el seu propi camí.

VIKTOR E. FRANKL

El valor no és el roure majestuós que veu anar i venir les tempestes;
és la fràgil flor que s'obre a la neu.

ALICE MACKENZIE SWAIM

Per ara subsisteixen aquestes tres coses:
la fe, l'esperança i l'amor; però la més gran és l'amor.

SANT PAU

AGRAÏMENTS

D'entrada vull donar les gràcies al meu director de tesi, el Dr. Pere Soler, sense el qual aquest treball no seria possible, per la seva increïble capacitat de treball, per ser un gran docent i millor persona, per la seva dedicació i el seu suport. També pel seu caràcter valent i científic, sempre buscant la millor opció per als pacients i sempre compartint els seus coneixements amb els residents. Un dels millors pediatres del nostre país.

També manifesto el meu agraïment a la Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria del Vall d'Hebron Campus Hospitalari (UPIIP), per la seva tasca assistencial i per la seva capacitat de fomentar la investigació en totes les persones que realitzen tasques formatives sota la seva supervisió.

A la Dra. Olalla Rodríguez, per la seva energia, resistència i col·laboració, a més de la seva capacitat pràctica i les hores compartides, sempre agraïda pel seu esforç i generositat. Mil gràcies per la seva feina i flexibilitat. Al Dr. Joan Balcells, per ser una eminència en les cures intensives pediàtriques, sempre dedicat als infants amb patologia greu.

A tot el personal del Vall d'Hebron Campus Hospitalari per fer millor cada dia la vida de moltes persones, especialment al personal de laboratori, perquè la seva tasca tan essencial sovint passa desapercebuda. Especialment, al Dr. Andrés Antón Pagarolas per les seves reflexions sobre virologia.

Al Dr. Fernando Moraga, per la seva tenacitat en la defensa de les vacunes i per ser una referència en el coneixement de la tos ferina. A la Dra. Eva Lopez i al Dr. Pere Roura, per ajudar a fer que l'estadística sigui fàcil quan ells l'expliquen. A la Dra. Isabel Vives, per ser un model pediàtric a seguir i per la seva cooperació.

A l'Agència de Salut Pública de Catalunya i a tots els organismes que vetllen per la prevenció d'epidèmies i per la salut de les comunitats.

Als petits pacients i les seves famílies, amb estimació i respecte, per ensenyar-me que el que més s'estima del món són els fills, i que pels fills es lluita més enllà de qualsevol esperança. Als nens, per la il·lusió i l'agraïment que sempre aporten. Tots vosaltres feu que la feina de pediatra sigui la millor del món.

Per últim, però sempre importants i imprescindibles: la meva família. A la meva mare, perquè és tot força i amor i sempre està allà. Al meu pare, per la seva il·lusió i per educar-me per tornar a començar les vegades que faci falta. A l'Armand, per l'amor i la tendresa de tots els dies i a la meva petita filla, per ser tan estimada i volguda, per tots els moments meravellosos sentint la seva escalforeta. A la resta de la meva família i als amics, per la vostra estimació, tan important a la meva vida.

ÍNDEX

AGRAÏMENTS	9
ÍNDEX	11
Índex de taules	13
Índex de figures	15
1. ABREVIACIONS	17
2. RESUM	21
3. INTRODUCCIÓ	31
3.1. Història i etimologia.....	31
3.2. Microbiologia.....	34
3.3. Epidemiologia	38
3.4. Patogènia.....	43
3.5. Clínica.....	45
3.6. Laboratori.....	48
3.7. Diagnòstic	51
3.8. Pronòstic.....	53
3.9. Prevenció: les vacunes	56
3.10. Tractament.....	61
4. JUSTIFICACIÓ I HIPÒTESIS	65
4.1. Justificació	65
4.2. Hipòtesis	65
5. OBJECTIUS	67
5.1. Objectius primaris	67
5.2. Objectius secundaris.....	67
6. MATERIAL I MÈTODES	69
6.1. Disseny	69
6.2. Participants i grandària de la mostra.....	69
6.3. Procediments.....	70
6.4. Protecció de les dades personals	74
6.5. Anàlisi estadística	74

7. RESULTATS	77
7.1. PRIMERA FASE.....	77
7.1.1. Característiques descriptives.....	79
7.1.2. Tractament.....	91
7.1.3. Anàlisi segons l'evolució	97
7.1.4. Anàlisi de punts de tall de referència d'evolució	104
7.1.5. Anàlisi multivariant.....	124
7.2. SEGONA FASE	127
7.2.1. Anàlisi comparativa entre el grup amb campanya d'immunització en embarassades i el grup sense campanya d'immunització en la gestació	130
7.2.2. Característiques dels nens que ingressen tot i que les seves mares hagin rebut immunització durant l'embaràs	137
7.2.3. Anàlisi comparativa entre els pacients les mares dels quals van rebre immunització i les que no en van rebre	140
8. DISCUSSIÓ	143
9. CONCLUSIONS.....	167
10. BIBLIOGRAFIA.....	169
11. ANNEXOS	199
12.1. Annex 1. Resum d'ingrés per tos ferina amb evolució a <i>exitus</i> , sense entrar en ECMO.....	199
12.2. Annex 2. Característiques de les variables d'interès segons el sexe	200
12.3. Annex 3. Característiques de la variable coinfecció vírica segons la nutrició i l'apnea en la segona fase de l'estudi.....	201
12. CERTIFICAT DE DIRECCIÓ.....	203

ÍNDEX DE TAULES

Taula 1. Concordança en el diagnòstic microbiològic (PCR i cultiu).	84
Taula 2. Dades sobre l'hemograma inicial, leucòcits, limfòcits i plaquetes pic.	85
Taula 3. Dades sobre els dies en què s'obtenien les xifres pic de leucòcits, limfòcits i plaquetes respecte a l'ingrés.	86
Taula 4. Característiques analítiques i tractament amb macròlids dels pacients amb HTP.	89
Taula 5. Resum dels tractaments antibiòtics administrats durant l'ingrés dels pacients inclosos a l'estudi.	92
Taula 6. Característiques analítiques i evolució dels pacients sotmesos a ECMO.	93
Taula 7. Dades sobre l'hemograma previ i posterior a l'administració d'immunoglobulina intravenosa polivalent.	94
Taula 8. Característiques dels pacients que van rebre exsanguinotransfusió. ..	95
Taula 9. Dades sobre l'hemograma previ i posterior a l'exsanguinotransfusió.	96
Taula 10. Característiques basals de cada grup.	97
Taula 11. Característiques del tipus d'ingrés a cada grup.	99
Taula 12. Dades sobre el tipus d'ingrés segons el grup.	100
Taula 13. Característiques de l'anàlisi de sang en els dos grups.	101
Taula 14. Freqüència d'administració de tractament segons el grup.	102
Taula 15. Punt de tall dels limfòcits inicials referència d'ingrés a la UCIP.	105
Taula 16. Punt de tall dels leucòcits inicials referència d'ingrés a la UCIP.	108
Taula 17. Punt de tall de les plaquetes inicials referència d'ingrés a la UCIP.	112
Taula 18. Punt de tall dels limfòcits pic referència d'ingrés a la UCIP.	115
Taula 19. Punt de tall dels leucòcits pic referència d'ingrés a la UCIP.	118
Taula 20. Punt de tall de les plaquetes pic referència d'ingrés a la UCIP.	121
Taula 21. Resum de l'anàlisi multivariant.	125
Taula 22. Característiques basals del grup sense període d'immunització materna respecte al grup del període amb immunització durant la gestació..	130
Taula 23. Característiques de l'hospitalització segons la campanya d'immunització.	132

Taula 24. Característiques clíniques segons la campanya d'immunització materna.....	134
Taula 25. Hemograma segons la campanya d'immunització materna contra la tos ferina.....	135
Taula 26. Tractaments administrats segons la campanya d'immunització materna.....	136
Taula 27. Característiques dels nens que ingressen per tos ferina tot i que les seves mares hagin estat vacunades durant la gestació.....	137
Taula 28. Comparativa entre els fills de mares no immunitzades durant la gestació i els fills de gestants immunitzades.....	140
Taula 29. Comparació entre característiques segons el sexe.....	200
Taula 30. Comparació de la coinfecció per virus <i>versus</i> la nutrició i l'apnea en la segona fase.....	201

ÍNDIX DE FIGURES

Figura 1. Diagrama de flux de la primera fase de l'estudi.	77
Figura 2. Nombre de pacients ingressats per tos ferina segons l'any.	78
Figura 3. Nombre de pacients ingressats segons el mes de l'any.....	79
Figura 4. Distribució de l'edat dels pacients inclosos.	80
Figura 5. Distribució global dels pacients en funció de l'ètnia.	80
Figura 6. Font d'infecció de la tos ferina.....	81
Figura 7. Motiu d'ingrés a l'hospital.	82
Figura 8. Motiu d'ingrés a la UCIP.....	83
Figura 9. Dificultats en la nutrició en els ingressats per tos ferina.....	83
Figura 10. Patró radiològic de la primera radiografia realitzada.	86
Figura 11. Aspirat nasofaringi per a la detecció de virus.....	87
Figura 12. Distribució del dia d'inici dels macròlids respecte al dia d'ingrés. ...	91
Figura 13. Distribució del dia d'inici dels macròlids respecte al dia d'ingrés segons cada grup.	103
Figura 14. Diagrama de flux de la segona fase de l'estudi.....	127
Figura 15. Nombre de pacients de la segona fase segons l'evolució i la immunització materna.	128
Figura 16. Espècie de <i>Bordetella</i> segons la campanya d'immunització en embarassades.....	133
Figura 17. Presència de coinfecció vírica segons si es realitzava o no la campanya d'immunització durant la gestació.....	133

1. ABREVIACIONS

ACIP: Advisory Committee on Immunization Practices

ADN: àcid desoxiribonucleic

ANF: aspirat de la nasofaringe

CDC: Centers for Disease Control and Prevention

CIE: Clasificación Internacional de Enfermedades

CSTE: Council of State and Territorial Epidemiologists

DE: desviació estàndard

DT: vacuna amb toxoides diftèric i tetànic (pediàtrica)

DTP: vacuna amb toxoides diftèric i tetànic i component de cèl·lules senceres contra la tos ferina (pediàtrica)

DTPa: vacuna amb toxoides diftèric i tetànic i component acel·lular contra la tos ferina (pediàtrica)

DTPa-PI: vacuna antidiftèrica, antitetànica, antipertússica acel·lular i antipoliomielítica

ECMO: *Extracorporeal Membrane Oxygenation*

EG: edat gestacional

ELISA: *Enzyme-Linked Immuno Sorbent Assay*

ET: exsanguinotransfusió

EUA: Estats Units d'Amèrica

FHA: hemaglutinina filamentosa

GPI: Global Pertussis Initiative

HMPV: metapneumovirus humà

HRV: rinovirus humà

HTP: hipertensió pulmonar

IC: interval de confiança

IF: immunofluorescència

IgG: immunoglobulina G

IGIV: immunoglobulina intravenosa polivalent

INE: Instituto Nacional de Estadística

MSCBS: Ministerio de Sanidad, Consumo y Bienestar Social

N: grandària de la població*

*N significa que hi ha un percentatge de dades no recollides superior al 10%, i el nombre que acompanya aquesta abreviació és la xifra de pacients sobre els quals s'ha pogut recollir la variable.

NAT: nounat a terme

NCES: *National Childhood Encephalopathy Study*

NPT: nounat preterme

OMS: Organització Mundial de la Salut

P: percentil

Pa: vacuna acel·lular contra la tos ferina

PCR: reacció en cadena de la polimerasa

PRN: pertactina

Pw: vacuna *whole-cell* (de cèl·lula sencera) contra la tos ferina

RIQ: rang interquartílic

SIDA: síndrome d'immunodeficiència adquirida

SNG: sonda nasogàstrica

SNMC: Sistema de notificació microbiològica de Catalunya

STP: seroteràpia

TC: tomografia computada

Tdap: vacuna antitetànica, antidiftèrica i antipertússica acel·lular de baixa càrrega antigènica (per a adults)

TP: toxina pertussis

UCIP: Unitat de cures intensives pediàtriques

UPIIP: Unitat de Patologia Infecciosa i Immunodeficiències de Pediatria, Vall d'Hebron Campus Hospitalari, Barcelona

VAFO: ventilació d'alta freqüència oscil·latòria

VRS: virus respiratori sincicial

2. RESUM

Antecedents

Tot i l'elevada taxa de vacunació en els nens contra la tos ferina, la incidència d'aquesta malaltia ha augmentat en els últims temps. La infecció és especialment greu en els nens més petits no immunitzats. La tos ferina maligna (forma més greu de la malaltia) es caracteritza per la presència de leucocitosi amb limfocitosi, insuficiència respiratòria, hipertensió pulmonar, insuficiència cardíaca i un elevat risc de mort, tot i que s'apliquin tècniques de suport vital avançat (ventilació assistida, òxid nítric, ECMO...) i acostuma a presentar-se en les edats més precoces de la vida. Així, en determinats pacients, encara que s'administri el tractament antibiòtic adequat, existeix el risc d'una evolució clínica fatal, fet pel qual serà necessari emprar múltiples tractaments dels quals sovint es desconeix l'eficàcia real. En l'actualitat no es disposa d'un algoritme diagnòstic que detecti els casos d'alt risc ni d'un arsenal terapèutic estandarditzat per tractar aquests pacients, fet que n'empitjora el pronòstic. Només les tècniques destinades a disminuir la important leucocitosi associada a aquesta entitat i relacionada amb el grau d'hipertensió pulmonar, semblen poder millorar el pronòstic d'aquests pacients. Davant l'augment de casos de tos ferina, l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) va aconsellar l'any 2011 la vacunació contra la tos ferina a les dones embarassades com a nova estratègia de prevenció. L'any 2014 s'instaurà a Catalunya l'estratègia de vacunació contra la tos ferina en les gestants per protegir el nadó durant els primers mesos de vida. La cobertura en embarassades de la vacuna contra la tos ferina el 2014, 2015, 2016 i 2017 va ser del 50,61%, del 72,1%, del 79,18% i del 79,1%, respectivament.

Hipòtesis

1. La revisió de les característiques clíniques i epidemiològiques dels pacients que han requerit ingrés per tos ferina i l'avaluació de la seva evolució clínica permetrà descriure els factors pronòstic de gravetat i avaluar l'efectivitat de les mesures de rescat que es puguin haver utilitzat en aquests pacients.

2. La introducció de la immunització contra la tos ferina en dones embarassades disminuirà el nombre de nens ingressats per tos ferina i previndrà l'aparició de formes greus.

Objectius primaris

1. Identificar els factors pronòstic de mala evolució de tos ferina en els pacients pediàtrics hospitalitzats.
2. Detallar l'impacte de la campanya de vacunació de dones embarassades contra la tos ferina en el nombre de pacients ingressats o en la gravetat de les formes clíniques.

Objectius secundaris

1. Descriure les característiques clíniques i epidemiològiques de la mostra de pacients pediàtrics ingressats per tos ferina.
2. Valorar la utilitat dels tractaments aplicats als pacients amb formes establertes de la malaltia.

Mètodes

Es practica un estudi descriptiu, retrospectiu i observacional de tipus cohort per revisió d'històries clíniques dels pacients menors de 18 anys ingressats al Vall d'Hebron Campus Hospitalari amb diagnòstic confirmat de tos ferina de març de 2002 a febrer de 2016. En una primera fase es valoren les característiques epidemiològiques, clíniques, de tractament i d'evolució, fent especial èmfasi en els factors associats a mala evolució, així com en les tècniques de suport vital emprades. Es compara el grup amb evolució favorable amb el grup amb evolució desfavorable. En una segona fase es pren en consideració l'impacte de la campanya de vacunació en embarassades. Es compara el grup de nens ingressats en el període amb campanya d'immunització en dones embarassades amb el grup que no pertany al període de vacunació durant la gestació.

Resultats

Primera fase (març de 2002 a febrer de 2016)

Van ingressar 214 infants amb tos ferina confirmada microbiològicament (per reacció en cadena de la polimerasa (PCR) 211 i per cultiu 97). La PCR va donar el diagnòstic inicial en gairebé tots els pacients (98,1%). El nombre d'ingressos per any va ser variable, amb un pic de 46 l'any 2011.

Un 50,5% dels ingressats van ser de sexe femení i un 83,6% dels pacients eren menors de 4 mesos. L'edat mediana va ser de 61 dies (rang interquartílic (RIQ) 39–105,25). La majoria van ser infeccions per *B. pertussis*, encara que un 7,4% van ser causades per *B. parapertussis*. A un 16,8% dels nens també se'ls va detectar un virus a l'aspirat nasofaringi; els virus parainfluença (45%) van ser els virus detectats més freqüentment. La font d'infecció més freqüent van ser els germans, seguits de les mares.

L'únic antecedent freqüent va ser la prematuritat (12,1%). Un 50,9% dels pacients va presentar apnea, i un 63,4%, algun trastorn de l'alimentació. La mediana de dies de quadre catarral abans de l'hospitalització va ser de 7 (RIQ 3–8). Vuitanta-un pacients van necessitar oxigenoteràpia amb cànules nasals, i 22, suport amb cànules d'alt flux. Un 5,6% va requerir ventilació mecànica. Es va administrar heparina a un 15,9% i immunoglobulina intravenosa polivalent a un 17,8% dels casos. Van rebre prostaciclina el 3,3%, òxid nítric el 4,2% i drogues inotròpiques el 3,3% dels pacients. En 8 pacients es va practicar exsanguinotransfusió (d'aquests només 3 no van tenir cap seqüela). Dels 4 pacients que varen rebre suport amb membrana d'oxigenació extracorpòria, 2 van acabar sent *exitus*.

L'evolució va ser desfavorable (van requerir ingrés a la UCIP) en el 19,6% dels pacients. Tres pacients van ser *exitus* (1,4%) i tres més van patir seqüeles (1,4%). L'edat inferior a 60 dies, la presència d'apnea i una xifra elevada de limfòcits inicials ($> 10.000/\text{mm}^3$) van ser factors de mal pronòstic en l'anàlisi multivariant. En l'anàlisi de punt de tall de referència, uns limfòcits inicials de $> 10.000/\text{mm}^3$ són predictors d'ingrés a la UCIP, i l'augment de la xifra de limfòcits pot ser molt ràpid. Cap dels pacients que va ingressar a la UCIP havia rebut una dosi efectiva d'immunització contra la tos ferina administrada al nen.

L'administració tardana de macròlids en el cas de tos ferina en el lactant comporta una major probabilitat d'ingrés a la UCIP. Es va detectar hipertensió pulmonar en 9/42 pacients ingressats a la UCIP i, d'aquests, 7 presentaven una xifra inicial de limfòcits superior a $10.000/\text{mm}^3$ i tots tenien una xifra pic de limfòcits superior a $20.000/\text{mm}^3$. Els 3 pacients que van morir van ser nenes. Un 91,7% dels que van rebre ventilació mecànica eren de sexe femení i, en el cas de l'òxid nítric, un 88,9%.

Segona fase comparativa de dos anys pre- i postcampanya d'immunització en dones embarassades (març de 2012 a febrer de 2016)

En aquests 4 anys van ingressar 62 pacients: 35 en el període prevacunació i 27 durant el període posterior. Els grups pre- i postcampanya d'immunització en dones embarassades van ser comparables per a la majoria de característiques (edat, sexe, estada hospitalària o hemograma inicial). No hi va haver diferències entre els dos grups quant a la necessitat d'ingrés a la UCIP (9 *versus* 4; $p = 0,058$). Durant aquesta segona fase de l'estudi no va morir cap nen. Dels 27 infants ingressats en període amb campanya d'immunització en dones embarassades, la majoria de les seves mares (22) no havien rebut immunització. Dels 5 pacients les mares dels quals havien estat immunitzades durant la gestació, un era prematur, dos eren majors de 4 mesos, en 2/4 es va detectar una coinfecció vírica a l'aspirat de la nasofaringe i un d'aquests nens va ingressar a la UCIP (coinfecció per virus de la parainfluença). La mitjana ponderada de gestants no vacunades en la segona fase seria del 36,3%, i els fills de mare no immunitzada que van ingressar en aquest període són 22. Si el 100% fossin fills de mares no vacunades hi hauria hagut 60,6 ingressos amb una proporcionalitat directa. A la realitat hi va haver 27 ingressos; per tant, amb la campanya d'immunització en embarassades es poden haver estalviat 34 ingressos.

Conclusions

Els pacients ingressats per tos ferina són típicament menors de 4 mesos. Previ a l'ingrés solen presentar un quadre catarral d'una setmana de duració. Les coinfeccions víriques són freqüents. Una menor edat, l'absència d'immunitzacions contra la *B. pertussis* administrades al nen, l'apnea, el retard en l'administració de macròlid i una xifra de limfòcits inicials elevada ($> 10.000/\text{mm}^3$) són factors de mal pronòstic en la cohort d'aquest estudi. Els pacients més greus solen ser de sexe femení. A partir dels nostres resultats, considerem que en els lactants amb tos ferina que requereixen ingrés hospitalari caldria realitzar un hemograma al diagnòstic i si la xifra de limfòcits és superior a $10.000 \text{ limfòcits}/\text{mm}^3$ caldria ingressar-los en un centre que disposi d'UCIP. A més, si les xifres de limfòcits estan augmentant s'hauria de fer un hemograma cada 6-12 hores, ja que l'elevació dels limfòcits pot ser ràpida i són un factor pronòstic molt rellevant. En els lactants petits amb tos ferina i una limfocitosi significativa ($> 15.000 - > 20.000/\text{mm}^3$) està indicada la realització precoç d'una ecocardiografia per detectar la presència d'hipertensió pulmonar, abans que el pacient pugui entrar en xoc cardiogènic. L'objectiu és evitar arribar a la situació en què es necessitin tècniques agressives com l'ECMO, perquè la probabilitat de seqüeles en aquests pacients és elevada.

La vacuna contra la tos ferina durant la gestació disminueix el nombre d'ingressos per tos ferina. Atès que durant la campanya d'immunització en dones embarassades la majoria de nens que ingressen per tos ferina són infants les mares dels quals no varen rebre la vacuna, cal intentar ampliar la cobertura en dones embarassades. Potser el nombre d'ingressos pròpiament relacionats amb la tos ferina és encara molt menor durant la campanya de vacunació materna, perquè alguns dels ingressos es poden relacionar amb una coinfecció vírica. La immunització materna contra la tos ferina no descarta del tot l'ingrés del lactant per tos ferina, però és la manera que hi ha d'intentar protegir el lactant abans de poder-li administrar les primeres vacunes, etapa de la vida en la qual hi ha més possibilitats d'una evolució desfavorable.

ABSTRACT

Introduction

Despite the high rate of vaccination against whooping cough (pertussis) in children in developed countries, the incidence of this disease has increased in recent times. The infection is particularly severe in unvaccinated younger children. Malignant whooping cough (the most serious form of the disease) is characterized by the presence of hyperleukocytosis with lymphocytosis, respiratory failure, pulmonary hypertension, heart failure and a high risk of death, even though patients receive techniques of advanced life support (for example, assisted ventilation, nitric oxide and ECMO) and it usually occurs in young infants. Thus, there is the risk of a fatal clinical evolution in some patients, even if they take the appropriate antibiotic treatment, so it will be necessary to use multiple treatments whose real effectiveness we often do not know. At the present time there is neither a diagnostic algorithm that detects high risk cases nor a standardized therapeutic arsenal to treat these patients, a fact that worsens the prognosis of the disease. Only those techniques aimed at decreasing the significant level of hyperleukocytosis associated with this disease and related to the degree of pulmonary hypertension seem to be able to improve the prognosis of these patients. Because of the increasing cases of whooping cough, in 2011 the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommended whooping cough vaccination for pregnant women as a new strategy of prevention. In 2014, this whooping cough vaccination strategy in pregnant women was first established in Catalonia, with the aim of protecting infants in the first months of life. Vaccination coverage against pertussis in pregnant women in 2014, 2015, 2016 and 2017 was 50.61%, 72.1%, 79.18% and 79.1%, respectively.

Hypothesis

1. Reviewing the clinical and epidemiological features of patients who have required admission for pertussis and evaluating their clinical evolution should facilitate the description of prognostic factors for severe forms and assessment

of the effectiveness of the rescue measures that could have been used in these patients.

2. Introduction of immunization against whooping cough in pregnant women will decrease the number of children hospitalized for whooping cough and prevent the onset of severe forms.

Primary objectives

1. Identifying prognostic factors for bad clinical outcome of whooping cough patients who are admitted to the hospital.

2. Detailing the possible impact of the vaccination campaign against whooping cough in pregnant women on the number of admitted patients and/or clinical severity.

Secondary objectives

1. Describing clinical and epidemiological characteristics of the sample of pediatric patients admitted for pertussis.

2. Evaluating the usefulness of the treatments applied to patients with established forms of the disease.

Methods

A descriptive, retrospective and observational cohort study was performed by reviewing the clinical records of patients younger than 18 years old admitted to Vall d'Hebron Hospital Campus from March 2002 to February 2016 with microbiologically confirmed whooping cough. In the first phase, an evaluation of epidemiological, clinical, therapeutic and evolution features was performed, with special emphasis on the factors associated with poor evolution and on the life support techniques used. The group with a favorable outcome was compared with the group with unfavorable evolution. In the second phase, the impact of the campaign of vaccination in pregnancy was considered. A comparison was carried out between the group of children admitted during the campaign of immunization in pregnancy and the group that did not belong to this campaign period.

Results

First phase (March 2002 to February 2016)

Two hundred and fourteen children with whooping cough with microbiological confirmation (by polymerase chain reaction (PCR) 211 and 97 by isolation of *B. pertussis* or *B. parapertussis* from a clinical specimen) were included. PCR detection gave the initial diagnosis in almost all the patients (98.1%). The number of hospitalizations per year was variable, with a peak of 46 hospitalizations in 2011.

50.5% of those who were admitted were female and most patients (83.6%) were under four months old. The median age was 61 days (interquartile range (IQR): 39–105.25). The majority of infections were attributed to *B. pertussis*, although 7.4% were caused by *B. parapertussis*. A viral coinfection was detected in 16.8% of the children admitted for pertussis; parainfluenza viruses (45%) were the most commonly detected viruses. The most common epidemiological source were siblings, followed by mothers.

The only frequent pathological condition was prematurity (12.1%). 50.9% had apnea and 63.4% had some difficulty in feeding. The median days of a cold before hospitalization was 7 (IQR: 3–8). Eighty-one patients required oxygen on nasal cannulas and 22 required support with high-flow nasal cannula. Mechanical ventilation was required in 5.6% of the cases. Heparin was administrated to 15.9% and intravenous immunoglobulin therapy to 17.8% of cases. Prostacyclin was received by 3.3% patients, nitric oxide by 4.2% and inotropic agents by 3.3%. Eight patients received exchange transfusion (of these only 3 did not have sequelae). Four infants received support with extracorporeal membrane oxygenation; 2 of them ended up dying.

Evolution was unfavorable (admission in PICU required) in 19.6% of patients. Three patients died (1.4%) and three had some sequelae (1.4%). Median age of less than 60 days, the presence of apnea, and an elevated count of lymphocytes ($> 10.000/\text{mm}^3$) in the initial blood test were bad prognosis factors in the multivariate analysis. In the analysis of a cut-off point of a PICU admission, an initial lymphocyte count of $> 10.000/\text{mm}^3$ is a good predictor of admission to the PICU, and it can increase rapidly. None of the admitted patients in the PICU had

received an effective dose of vaccination against pertussis. Late administration of macrolides in the case of pertussis in the infant implies a higher probability of being admitted to the PICU. Pulmonary hypertension was detected in 9/42 of the patients admitted to the PICU and, out of these, 7 had an initial lymphocyte count higher than $10.000/\text{mm}^3$ and all of them had a peak lymphocyte count higher than $20.000/\text{mm}^3$. The three patients who died were girls. The advanced rescue treatments such as mechanical ventilation and nitric oxide were received mainly by girls, 91.7% and 88.9% respectively.

Second phase comparison of two years pre- and post- campaign of vaccinating pregnant women (March 2012 to February 2016)

In this four-year period, 62 patients were admitted to the hospital: 35 in the period before vaccinating pregnant women and 27 in the period after. The pre- and post-campaign of vaccinating pregnant women groups were comparable in the majority of baseline features (age, sex, hospital stay or initial blood count). There were no differences between the two groups regarding the need for entry into the PICU (9 versus 4; $p = 0.058$). During this second phase of the study, no patient died. Of the 27 children belonging to the maternal vaccination period, the vast majority of the mothers (22) had not received the vaccine during gestation, despite recommendation. Of the 5 children born to vaccinated mothers, one was a preterm baby, two were older than four months, in 2/4 a virical coinfection was detected in nasopharyngeal aspirate and one required admission to the PICU (coinfection with parainfluenza virus). The weighted arithmetic mean of pregnant women that had not received vaccination during the second phase was 36.3%, and the number of children of non-immunized women that were admitted during this time was 22. If 100% of the patients had been children of non-vaccinated women there would have been 60.6 admissions with a direct proportionality. In reality, there were 27 children admitted, therefore the campaign of vaccinating pregnant women may have prevented the admission of 34 children.

Conclusions

Patients who are admitted for pertussis are typically less than 4 months old. Before being admitted, they have usually had a cold for a week. Viral coinfections are commonly described. Younger age, absence of immunizations against *B. pertussis* received by the child, apnea, delay in the administration of macrolides and a high number of lymphocytes in the initial blood test ($> 10.000/\text{mm}^3$) were defined as unfavorable prognostic factors in our cohort. Most of the patients with a severe phenotype were female. Based on our results, we consider that it is mandatory to perform a blood count at the time of diagnosis in all infants with pertussis that required admission. If the initial number of lymphocytes is higher than $10,000/\text{mm}^3$, these patients should be admitted to a hospital with PICU. In addition, if the lymphocyte count is increasing, a blood count should be done every 6-12 hours, since augmentation of lymphocyte count can be rapid and it is a relevant prognostic factor. Young infants who suffer from pertussis and have a high lymphocyte count ($> 15,000 - > 20,000/\text{mm}^3$) should undergo echocardiography to detect the presence of pulmonary hypertension, before they develop possible cardiogenic shock. The goal is to prevent patients from reaching a situation in which aggressive therapeutic measures like ECMO are needed, due to the high risk of sequelae in these patients.

Vaccination against pertussis during pregnancy decreases the number of admissions for whooping cough. Since most of children admitted to hospital during the vaccination campaign in pregnant women are children whose mothers were not vaccinated during pregnancy, it would seem necessary to expand vaccination coverage. Perhaps the number of admissions properly related to pertussis is even lower because some of the admissions can be related to a viral coinfection. Vaccination during pregnancy does not exclude admission of the infant for pertussis, but it seems to be an appropriate way to protect infants from severe clinical forms before the first vaccinations can be administered.

3. INTRODUCCIÓ

La tos ferina és una malaltia infecciosa que afecta sobretot l'aparell respiratori. És provocada pels bacteris *Bordetella pertussis* i *Bordetella parapertussis*. La malaltia es pot prevenir mitjançant la immunització. Avui, la vacuna contra la tos ferina forma part de la majoria de programes vacunals del nen pràcticament arreu (1).

3.1. HISTÒRIA I ETIMOLOGIA

Es desconeix l'època exacta d'aparició de la tos ferina (2). S'ha postulat que una de les primeres referències sobre la tos ferina, la **tos dels cent dies**, es troba al *Tractat de l'origen i els símptomes de les malalties (Zhubing yuanhou lun)* (3). Aquest text va ser escrit a la Xina, probablement durant els anys 605-618, i un dels autors sembla que va ser el metge Chao Yuanfang. Tot i això, Sajadi *et al.* pensen que la tos dels 100 dies descrita en el tractat xinès no concorda prou amb la clínica de la tos ferina i que es tracta d'una altra patologia (4).

En l'article "Emergence of whooping cough: Notes from three early epidemics in Persia" es defensa que les tres primeres epidèmies de tos ferina de les quals es té constància van ocórrer a Pèrsia, i van ser descrites pel metge Bahā' al-Dawlah Rāzī (5).

Les dues primeres epidèmies de Pèrsia foren a Herat, cap als anys 1484-1495 (5). És interessant destacar que en aquestes dues primeres epidèmies es descriu que afectava totes les edats, i hi havia disseminació als contactes domiciliaris i una alta mortalitat. Per tant, la hipòtesi amb la qual es treballa és que es tractava d'un atac a poblacions sense immunitat prèvia. La tercera epidèmia fou a Rey (zona de l'actual Teheran), l'any 1501. Sobre l'epidèmia de Rey, s'escriu que la tos era tan intensa que no cessava fins al vòmit o la debilitat. En la tercera epidèmia no s'emfatitza tant la mortalitat i es parla que els afectats eren nens, per la qual cosa se suposa que la tos ferina era ja una malaltia endèmica en aquella zona.

Malgrat això, el metge suec Nils Rosen von Rosenstein va suggerir que la tos ferina va començar a França el 1414 segons el *Traité des maladies des enfants*, nova edició del 1792 (2). Lapin va declarar que la primera menció de la tos ferina es trobava al *Moulton's The Mirror of Health*, el 1540, però es referia a textos de Nils Rosen von Rosenstein (6,7).

James D. Cherry, un dels investigadors més rellevants i prolífics en el camp de la tos ferina, relatava en un article seu de l'any 2015 (8) que, tot i que existeixen petites proves d'una història més llarga, la **primera epidèmia** reconeguda de tos ferina és la de **París del 1578**.

Aquesta epidèmia de París va ser relatada per Guillaume de Baillou, també conegut com Ballonius. De Baillou (1538-1616) va fer una descripció clara i detallada de la malaltia (9) en el seu *Epidemiorum et Ephemeridum Libri*. Ballonius va escriure que aquesta malaltia afectava principalment els nens i que tenia una alta mortalitat (2,5). També va detallar les característiques clíniques de la tos, com ara que finalitzava amb vòmit (5,9). La tos ferina s'anomenava *tussis quinta* o **tussis quintana** en aquella època (2), ja sigui pel so en onomatopeia que fa la tos d'aquesta malaltia o potser del llatí *quintana*, perquè la tos es repeteix en certes hores (9).

En un estudi de genòmica comparativa en el qual s'analitzaren soques de *B. pertussis* aïllades des dels anys 1920 al 2010 (10), es va arribar a la conclusió que l'espècie *B. pertussis* va aparèixer fa uns 500 anys, fet que coincideix amb l'època d'aquestes primeres epidèmies descrites a Pèrsia i Europa.

Al 1679, T. Sydenham va anomenar la tos ferina "**pertussis**" (en llatí *per* significa 'intens' i *tussis*, 'tos') (6). *Pertussis* o *whooping cough* són les denominacions actuals d'aquesta malaltia en anglès. Per contra, en francès la tos ferina es coneix com *coqueluche*; l'etimologia d'aquest mot no és tan clara, podria venir del llatí *cucullum* que significa caputxa o de la paraula francesa *coq*; és a dir, gall (2).

T. Willis va establir-ne el caràcter epidèmic, el 1682, i la va anomenar *tussis puerorum convulsiva* (2,11). Robert E. Watt (1774-1819) va escriure que la tos ferina havia rebut diversos noms segons el país i l'autor (11). Els anglesos

l'anomenaven aleshores *hooping cough* pel soroll característic de la tos, i els escocesos *Kink-cough*, pel seu caràcter paroxíctic. Una altra de les denominacions habituals d'aquesta malaltia ha estat *tussis convulsiva sive ferina* (12). L'origen etimològic del mot **ferina** es trobaria en el llatí *ferinus* i seria un adjectiu que faria referència a que té les propietats de les feres (13).

A la Universitat de Bonn, l'any 1883, Carl Burger reconeix bacteris de forma el·líptica en l'esput d'un malalt de tos ferina (14) i l'any 1900 els belgues **Jules Bordet** i **Octave Gengou** van identificar **el bacteri gramnegatiu** causant de la tos ferina, la *B. pertussis*, en l'expectoració d'un lactant de 5 mesos. Pocs anys més tard, **el 1906**, aconseguien aïllar *le microbe de la coqueluche* (15) mitjançant el desenvolupament del **medi de cultiu** que actualment es coneix com Bordet Gengou; aquesta vegada la mostra que utilitzaren va ser del fill de Bordet. L'immunòleg Bordet, l'any 1919, guanyaria el Nobel i en honor seu els bacteris del gènere *Bordetella* reben el seu nom (16).

Durant la **primera meitat** del **segle xx**, també hi hauria avenços en la descripció clínica i epidemiològica de la malaltia. Per exemple, William H. Holmes descriu trets característics de la tos ferina com la tos paroxíctica de la qual no se sap l'origen, la mortalitat més alta en els lactants de sexe femení, que no presenta febre en l'estadi paroxíctic, tot i ser una malaltia infecciosa; i que no hi ha troballes específiques a l'exploració física (8). La clínica de la tos ferina no ha experimentat grans canvis des de llavors (17), però en aquella època els símptomes eren més pronunciats i les complicacions hemorràgiques i la malnutrició, més freqüents.

També durant la primera meitat del segle xx hi ha els primers investigadors que recomanaren l'ús de la **vacuna** contra la tos ferina per al control de la malaltia, com ara Joseph H. Lapin (18). Les primeres vacunes que es van desenvolupar es feien servir per prevenir i tractar la malaltia. L'epidèmia de la tos ferina va ser per fi controlada les **dècades 40 i 50** amb les **vacunes de cèl·lules senceres** (6).

A finals dels anys 70 es va publicar l'estudi *National Childhood Encephalopathy Study* (NCES), que arribava a la conclusió que la immunització contra la tos ferina estava associada a dany cerebral. Tot i que posteriorment està clar que

aquesta correlació no tenia fonament (19,20), aquest i altres estudis van fer **disminuir la cobertura vacunal** (21). Conseqüentment, es va produir **un increment de la malaltia** i de la mortalitat en lactants que, alhora, va provocar un nou increment en la cobertura vacunal, i la incidència de la tos ferina va disminuir novament (22).

Després, es van fer més esforços per optimitzar la vacuna i es van desenvolupar les vacunes acel·lulars. Durant la **dècada dels 90** es faria a la majoria de països el canvi de les **vacunes de cèl·lules senceres a les acel·lulars** (23).

L'any 2001 es va fundar la **Global Pertussis Initiative** (GPI), formada per experts de diferents països, per avaluar la problemàtica global de la tos ferina i abordar estratègies de control (24). Té tres objectius principals: evidenciar que la tos ferina és una malaltia important i garantir-ne una millor atenció de la salut pública mundial, millorar el coneixement sobre l'increment de la incidència de tos ferina i desenvolupar estratègies d'immunització eficaces per prevenir-la.

Finalment, Parkhill i el seu equip van aconseguir seqüenciar el genoma de la *B. pertussis*, la *B. parapertussis* i la *B. bronchiseptica* l'any 2003 (25).

3.2. MICROBIOLOGIA

La tos ferina està causada principalment per la ***B. pertussis***, però dos altres bacteris poden causar una malaltia semblant: la ***B. parapertussis*** en nens petits i la ***B. holmesii*** en adolescents i adults (26).

La *B. pertussis* és un **coccobacil gramnegatiu** petit de forma ovoide (15,27), que pertany al gènere *Bordetella*, de la família *Alcaligenaceae* (28,29). Els bacteris del gènere *Bordetella* es troben freqüentment al sòl, a l'aigua i a les plantes (30). Les anàlisis filogenètiques indiquen que les bordetel·les ambientals, com ara la *B. petrii* (29), són els ancestres de les bordetel·les que s'associen amb patologia en animals.

Actualment, es descriuen **diferents espècies dins del gènere *Bordetella***, les més conegudes de les quals són: la *B. pertussis*, la *B. parapertussis_{hu}* (adaptada a humans), la *B. parapertussis_{ov}* (adaptada a ovins), la *B. holmesii*, la *B.*

bronchiseptica, la *B. petrii*, la *B. avium*, la *B. hinzii*, la *B. trematum* i la *B. ansorpii* (6,14,27,29–32).

Amb la seqüenciació del genoma es va veure que la *B. parapertussis* i la *B. pertussis* varen evolucionar de manera independent de *B. bronchiseptica*, el seu ancestre (25). De fet, aquestes 3 espècies de bordetel·les estan estretament relacionades i es poden reclassificar com a subespècies dins del clúster de la *B. bronchiseptica* (6). Aquest subgrup de *Bordetella* es coneix com *Bordetellae* clàssiques (33,34).

La *B. pertussis*, la *B. parapertussis* i la *B. bronchiseptica* comparteixen un sistema de control de la virulència codificat pel locus *bvgAS* (*Bordetella virulence gene*) quasi idèntici diferents molècules (tant de superfície com secretades) (35,36). Tot i això, difereixen en els hostes on es troben i en la gravetat de la malaltia (35). L'adaptació a l'hoste d'aquestes espècies sembla ser conseqüència d'una pèrdua de funció, i les diferències en la virulència poden estar relacionades amb la pèrdua de funcions reguladores o de control (25).

Una de les característiques que té la ***B. pertussis*** és la seva **labilitat** (37). Mentre que la *B. parapertussis* creix en agar sang, agar xocolata i agar de MacConkey, la *B. pertussis* requereix medis de creixement especial (38). A més, la *B. pertussis* només és viable a la nasofaringe les 3 primeres setmanes de tos i la seva viabilitat es relaciona amb l'absència d'anticossos antitoxina pertussis (39).

La *B. pertussis* està adaptada a l'hoste humà i, **no existeix cap reservori animal o ambiental** conegut (35). Tampoc hi ha indicis de portadors crònics (40). Com que la *B. pertussis* és un patògen estrictament humà és difícil trobar bons models animals per estudiar la tos ferina, però actualment s'utilitzen els babuïns, amb aportacions científiques rellevants (41–44).

La **transmissió** de la *B. pertussis* es produeix mitjançant petites **gotes respiratòries** en aerosol. Warfel i els seus col·laboradors han demostrat en babuïns que tot i que s'eviti el contacte físic entre els animals, es produeix la transmissió de la malaltia al 100% dels exposats naïfs quan s'exposen a infectats, fet que demostra que la transmissió és mitjançant la via aèria (44).

Un altre dels atributs de la *B. pertussis* és la seva **alta taxa d'infectivitat**. Aquest fet és conegut des de fa molts anys. Ja a la dècada dels 40 del segle passat, Lapin escrivia que en 19 famílies en les quals hi havia hagut un cas de tos ferina, dels vint-i-vuit nens susceptibles tots havien desenvolupat la malaltia (18). A principis dels anys 80, Mertsola *et al.* van avaluar la disseminació intrafamiliar de la tos ferina i van veure que en el seguiment de famílies amb casos de tos ferina la taxa d'infectivitat era del 83%, tot i que el 46% dels casos eren asimptomàtics (la majoria, adults o nens vacunats) (45).

L'interval de sèrie —temps entre l'inici de símptomes en un cas primari i l'inici dels símptomes en els seus casos secundaris— de la *B. pertussis* és de 22,8 dies segons l'estudi de Vink *et al.* (46).

Una qualitat microbiològica particular de la *B. pertussis* és que poden variar les seves característiques segons les **condicions ambientals**. Als anys 30 del segle passat, Leslie i Gardner van descriure quatre fases de la *B. pertussis* en resposta a estímuls ambientals (6). L'any 1960, Lacey publicava que l'estructura antigènica de la *B. pertussis* varia contínuament segons les condicions del medi de creixement i sota les condicions adequades es poden desenvolupar 3 formes o modes (els modes X, C, I). Les altes temperatures i certs ions afavoreixen el creixement, com en el medi de Bordet i Gengou a 35 °C (mode X), mentre que les baixes temperatures i altres ions, afavoreixen el creixement en un altre mode amb **diferent estructura antigènica** (mode C) (47). La forma X seria la virulenta i la C la no virulenta (48). Un tercer mode (anomenat mode I) s'indueix en un estret marge de temperatures intermèdies (47).

Amb el desenvolupament de la tecnologia s'ha pogut veure que la *B. pertussis* regula l'expressió dels **factors de virulència mitjançant** el locus *bvgAS*, que codifica per proteïnes que transmeten senyals extracel·lulars a la maquinària de transcripció cel·lular, causant canvis en l'expressió genètica (36,48–50). Aquest estricte mecanisme de regulació permet al bacteri expressar subconjunts diferents de gens en ambients diferents (com ara diferents ions) (51).

Pel que fa a la patologia en humans, la segona espècie de *Bordetella* més rellevant és la ***B. parapertussis***. Es va descobrir als anys 30 del segle passat, quan Eldering i Kendrick van veure que algunes soques de nens amb tos ferina

tenien una morfologia de colònia diferent i ho van utilitzar per proposar una nova espècie que s'assemblava a la *B. pertussis* i la *B. bronchiseptica*, però que era diferent de totes dues (52). La *B. parapertussis* sol causar **una infecció més lleu** que la *B. pertussis* (53). Un estudi finlandès va estudiar la prevalença en pacients extrahospitalaris amb tos paroxística de *B. pertussis* i *B. parapertussis* (54). Varen trobar que la *B. parapertussis* era molt freqüent (32%), i que, a més, en un 7,2% hi havia coinfecció. Cal destacar que la *B. parapertussis* era tan comuna com la *B. pertussis* en nens que encara no havien començat l'escola, mentre que en escolars i adults la *B. pertussis* era més freqüent.

L'**altra espècie** sovint relacionada amb **síndrome pertussoide** o *pertussis-like* en humans és la ***B. holmesii*** (55). En un estudi realitzat a Massachusetts (56), en 33 mostres de pacients en els quals se sospitava tos ferina es va aïllar *B. holmesii*. Fins i tot, està descrit un brot mixt de *B. pertussis* i *B. holmesii* a Ohio als anys 2010-2011. Dels pacients diagnosticats per PCR un 29% corresponien a *B. holmesii*, un 68% a *B. pertussis* i un 2% era mixt. La simptomatologia era similar, independentment de l'espècie de bordetel·la, però la vacuna va ser més efectiva per prevenir la infecció per *B. pertussis* que no pas per *B. holmesii* (57). D'altra banda, la *B. holmesii* s'ha associat amb malaltia invasiva en persones amb immunodeficiència, sovint pacients joves. Tartof *et al.* (58) descriuen una sèrie de 22 casos de bacterièmia per *B. holmesii*; d'aquests casos un 64% tenien asplènia anatòmica o funcional.

La *B. bronchiseptica* causa infeccions respiratòries en diferents mamífers, entre els quals ratolins, gossos i porcs (6), i esporàdicament també afecta humans. Els nens sans exposats a animals afectats per aquest patogen poden presentar clínica respiratòria. En pacients amb sida, la *B. bronchiseptica* pot provocar pneumònia (59).

La *B. avium* sovint infecta aus domèstiques i salvatges (60). Com altres *Bordetellae* té especial **tropisme per l'aparell respiratori** (61). Rarament, la *B. avium* s'ha aïllat en humans com un patogen oportunista (62). Hi ha altres espècies de *Bordetella* que poden afectar molt esporàdicament l'ésser humà (63). La *B. hinzii* s'ha aïllat en bacterièmia (64,65) o en fibrosis quística (66), la

B. trematum s'ha detectat en ferides (67) i la *B. ansorpii* en l'exsudat d'un quist epidèrmic (31).

3.3. EPIDEMIOLOGIA

A diferència d'altres patògens respiratoris, la *B. pertussis* té un període d'incubació de dies a setmanes, és difícil de cultivar i la malaltia que provoca pot durar diverses setmanes. Aquests factors faciliten que es produeixin **brots de mesos**, dels quals és **difícil** fer-ne un bon **seguiment epidemiològic** (40).

A l'època anterior a les vacunes, la tos ferina seguia un **patró** epidèmic cíclic amb **pics cada 2-5 anys** (68). Després de la implementació generalitzada de la vacunació, tot i la marcada reducció de casos, es manté aquest patró regularment, amb epidèmies cada 3-4 anys (69,70). Atès que la freqüència de les epidèmies va en funció de l'aparició d'individus susceptibles, és sorprenent que el període entre epidèmies no disminuís després que al 1974 hi hagués una disminució en l'ús de la vacuna. Una explicació seria que les vacunes són més efectives pel que fa a prevenir la malaltia que no pas a protegir de la infecció (69). És a dir, el fet que la introducció de la vacuna resulti en una marcada reducció de la incidència però no allargui els cicles de la malaltia, indica que la ***B. pertussis*** continua **circulant entre la població** (71).

Igualment, a l'època anterior a les vacunes, la tos ferina era una malaltia de la infància. Els adults havien passat la tos ferina de nens i tenien immunitat adquirida que es reforçava per les exposicions recurrents a *B. pertussis* (40). En aquestes condicions les mares passaven anticossos a través de la placenta que protegien els nadons més petits.

En els darrers 30 anys, a diferència dels temps passats, s'ha vist que la infecció per tos ferina és freqüent en adults i adolescents (6). De fet, s'ha observat un **canvi en el patró epidemiològic** (72). La incidència ha continuat estable en menors de 5 anys, mentre que **han augmentat els casos en nens més grans, adults i adolescents** (73,74). Aquestes altes taxes d'infecció en preadolescents i adolescents coincideixen amb les primeres cohorts immunitzades amb la

vacuna acel·lular, que va reemplaçar la de cèl·lules senceres. Sembla ser, doncs, que la immunitat de la vacuna acel·lular seria menys duradora (75).

A part del canvi en el patró epidemiològic, **des de la dècada dels anys 90** diferents estudis han trobat un **increment de la incidència** de la tos ferina (73). Per exemple, el nombre de casos declarats als EUA ha presentat una progressió ascendent al llarg d'aquests anys¹: 1982 (1.895), 1992 (4.083), 2002 (9.771) i 2012 (48.277) (76). Durant els primers anys de la dècada de 2010 s'arribarien a detectar brots epidèmics a Minnesota (77), Washington (78), Vermont (79) i Califòrnia (80).

A Europa aquest increment d'incidència s'iniciaria uns anys més tard (81). De totes maneres, països com Itàlia no han notat aquest increment, encara que els mateixos italians reconeixen que podria ser el resultat d'una baixa notificació de formes atípiques o del poc ús de tests microbiològics (82). A banda de l'epidemiologia a Itàlia, alguns estudis d'àmbit internacional neguen aquest increment d'incidència de la tos ferina (83).

A Anglaterra la tos ferina va ser molt incident l'any 2012, i va comportar un elevat nombre de morts en lactants massa joves per haver estat immunitzats (84). Sobre aquest brot de tos ferina de l'any 2012 al Regne Unit, es van fer anàlisis genòmiques de les soques de *B. pertussis* aïllades i es va detectar que els **gens** relacionats amb **antígens** de la **vacuna** estaven evolucionant de manera molt ràpida. L'**evolució ràpida** d'aquests antígens de la tos ferina pot tenir conseqüències sobre la capacitat de les vacunes per controlar la malaltia (85).

El professor J. D. Cherry, un dels investigadors més rellevants sobre la tos ferina, explica diferents motius pels quals la incidència de la tos ferina ha anat en augment (86). Comença recordant que és diferent l'epidemiologia de casos declarats de tos ferina i l'epidemiologia de la infecció per *B. pertussis*. I exposa diferents motius que podrien ser causa d'aquest increment: 1) augment de l'atenció sobre la malaltia, 2) **noves tècniques diagnòstiques** com la PCR amb una major sensibilitat, 3) menys eficàcia de les vacunes actuals (acel·lulars) que

¹ Entre parèntesis, el nombre de casos de tos ferina als EUA per any segons dades del CDC.

de les anteriors (de cèl·lules senceres), 4) **disminució** de la **immunitat** produïda per la **vacuna amb el temps** i 5) canvis genètics de la *B. pertussis*.

Per justificar aquest augment de casos per tos ferina, una altra de les hipòtesis que s'ha plantejat és que s'incrementés el **nombre d'infeccions** per *B. parapertussis* o d'altres **espècies** contra les quals les **vacunes** ofereixen **poca o cap protecció** (87).

Sobre la poca eficàcia de les vacunes cal dir que, pel que sembla, les **vacunes acel·lulars no** aconseguen **controlar** la **disseminació** de la infecció. Per demostrar aquesta hipòtesi, Warfel *et al.* van administrar a un grup de babuïns la vacuna acel·lular (Pa) i en un altre la de cèl·lula sencera (Pw) (41). Van infectar aquests animals i van fer un seguiment de la colonització de la nasofaringe, de la xifra de leucòcits en sang i dels símptomes. Els babuïns que havien estat vacunats amb Pa estaven protegits de la simptomatologia greu, però no de la colonització. Tampoc no netejaven la infecció abans que els animals naïfs i fàcilment transmetien la malaltia als contactes no vacunats. La vacunació amb Pw, en canvi, induïa una neteja més ràpida de la infecció.

A més, les vacunes contra la tos ferina no han complert amb algunes de les expectatives, perquè els estudis sobre la vacuna van sobreestimar-ne l'efectivitat. Així, per exemple, la definició de cas inclouïa confirmació microbiològica i tos paroxística de 21 dies d'evolució, i se sap que és freqüent que existeixin formes clíniques que no compleixen aquesta definició (88).

L'any 2015 es va publicar un estudi en el qual s'utilitzaven models epidemiològics i dades d'incidència sobre tos ferina per explicar l'augment de casos d'aquesta malaltia. Van trobar que l'explicació més plausible d'aquest increment és que les **vacunes acel·lulars** tenien **menys eficàcia i durada de protecció** que les vacunes de cèl·lula sencera (89). No queda clar si el problema és que la vacuna redueix però no elimina la possibilitat d'infecció, si amb el temps la protecció de la vacuna disminueix o si es tracta d'una combinació de totes dues (90).

A més, en un gran estudi de tipus cohort s'ha vist que les persones que alguna vegada van rebre immunització contra la tos ferina amb vacuna de cèl·lules

senceres tenen menys **risc** de tos ferina que aquelles que han rebut la **sèrie completa** d'immunització amb vacuna **acel·lular** (91).

Segons un estudi de l'any 2016, als adolescents que de nens només van rebre vacunes acel·lulars contra la tos ferina, la Tdap els ofería protecció moderada durant el primer any d'administració, posteriorment la immunitat desapareixia ràpidament i 2-3 anys després de la vacunació gairebé no tenien protecció. A més, en lactants i nens ben vacunats, la tos ferina segueix essent motiu de consulta urgent. Un estudi de principis d'aquesta dècada remarcava que un 57% dels nens visitats a urgències per tos ferina estaven ben vacunats, i al 76,9% se'ls havia administrat l'última vacuna antipertússica en els 4 anys anteriors a la consulta al servei d'urgències (92).

Sobre la relació de les immunitzacions i el ressorgiment de la tos ferina a Anglaterra i Gal·les es va fer un estudi que relacionava el llegat d'una **cobertura vacunal insuficient** amb un rebrot de tos ferina en adults i adolescents (93). La cobertura vacunal i la malaltia en el passat es mantenen com una signatura immunològica en la població durant dècades.

D'altra banda, l'**adaptació del bacteri** també podria explicar l'increment de casos de tos ferina (94,95). Als EUA s'ha detectat un increment d'aïllaments de la **B. pertussis que no tenen pertactina** (PRN), un component antigènic clau de la vacuna acel·lular (96).

A d'altres països com França i Austràlia, després de la introducció de la vacuna acel·lular en els seus programes de vacunació, s'ha detectat un increment del nombre d'aïllaments de la *B. pertussis* i la *B. parapertussis* als quals manca la PRN (97–100). S'ha vist que aquestes soques que no tenen PRN en ratolins immunitzats són capaces de sostenir més temps la infecció que no pas aquelles que tenen aquest factor de virulència (101,102). En l'estudi de Martin *et al.* es va veure que les infeccions per *B. pertussis* deficient en PRN eren més freqüents en les persones que havien rebut almenys una vacuna contra la tos ferina que no pas en aquelles que no s'havien vacunat mai (103).

En l'estudi de 6 països europeus de soques de *B. pertussis* PRN negatives es va detectar que, a més, les soques PRN negatives eren genèticament diverses,

fet que suggereix que hi ha una pressió de selecció positiva respecte a aquestes variants (104).

Fins i tot, als EUA s'ha detectat una soca de *B. pertussis* que és alhora deficient en PRN i en toxina pertussis (105). Qualsevol **mutació** que afecti els **components** inclosos en la **vacuna** acel·lular, pot tenir **efectes** sobre l'efectivitat de les **immunitzacions** actuals.

Les deteccions de *B. pertussis* deficientes en toxina pertussis o en hemaglutinina filamentosa són més esporàdiques (106). Curiosament, les *B. pertussis* deficientes en hemaglutinina filamentosa tenen un comportament transcriptòmic diferent i presenten més expressió de gens de virulència.

Durant els anys 90, la majoria de països europeus excepte Polònia van canviar les vacunes Pw per les vacunes Pa. Igualment, les poblacions de *B. pertussis* de 12 països europeus que tenen en els seus calendaris la vacuna acel·lular difereixen de les *B. pertussis* aïllades a Polònia (107). Alguns estudis francesos apunten que la immunització amb Pw comporta que hi hagi una població monomòrfica de *B. pertussis*, mentre que la vacunació amb Pa porta a la circulació de *B. pertussis* que no expressen determinats factors de virulència (97).

Tot i així, cal prendre aquestes dades sobre canvis genètics de la *B. pertussis* amb cautela pel que fa a la seva relació amb l'increment del nombre de fracassos vacunals (86). Així, Dinamarca, que ha estat durant 15 anys vacunant amb un sol antigen de la *B. pertussis* (la toxina pertussis (TP)) a diferència dels altres països que vacunen amb més d'un antigen, no té més fracassos vacunals.

De totes maneres, ja a **l'època abans que existís la vacuna** i a l'època de les vacunes de les cèl·lules senceres, es van fer algunes **observacions** que **presagiaven** que seria **difícil** fer un bon **control de la malaltia** com ara que els adults podien tenir una reinfecció amb clínica lleu i transmetre la tos ferina a nens susceptibles (108).

3.4. PATOGÈNIA

Tot i que al llarg dels anys s'han estudiat molts factors de virulència de la *B. pertussis*, el coneixement de la patogènia de la tos ferina encara té alguns aspectes controvertits (109). És àmpliament acceptat per la comunitat científica que la infecció comença amb la fixació de la *B. pertussis* als **cilis** de les cèl·lules epitelials del **tracte respiratori superior** (110). La TP, l'hemaglutinina filamentosa (FHA) i la pertactina (PRN) són adhesines importants per a la fixació als cilis (111).

Després de l'adhesió als cilis, els antígens de la *B. pertussis* **interfereixen** la **resposta immune de l'hoste** (112). El **dany al teixit local** que semblaria ser el causant de la simptomatologia, seria el resultat de l'acció de la citotoxina traqueal, i potser de la toxina dermonecròtica (111).

En els lactants, en els quals la infecció és més greu, els bacteris descendeixen del tracte respiratori superior a l'inferior i poden arribar a provocar bronquitis necrotitzant, dany alveolar difús, hemorràgia intraalveolar, edema fibrinós, infiltrats alveolars rics en macròfags, broncopneumònia neutrofílica i trombes de fibrina (14).

En aquests nens més petits, a més, la TP que produeix la *B. pertussis* provoca leucocitosi i limfocitosi, i s'associa amb hipertensió pulmonar (HTP) (113). S'han trobat agregats de leucòcits a les arterioles, les venes i els vasos limfàtics pulmonars en necròpsies, la qual cosa fa pensar que els agregats de leucòcits en els vasos pulmonars porten a HTP i, secundàriament, a insuficiència cardíaca i risc de mort (114). A més, un altre factor que intervindria en el curs fulminant de la infecció en aquests nadons seria la paràlisi del sistema immune que induiria la *B. pertussis* en un hoste immadur (115).

D'altra banda, encara que la infecció per *B. pertussis* se sol mantenir en el tracte respiratori, a vegades té **efectes sistèmics com la limfocitosi**, l'alteració en la secreció d'insulina, el vòmit posttussigen (que pot causar deshidratació i malnutrició), problemes neurològics (convulsions, síncope) o recurrència de la tos paroxística quan ja no hi ha infecció (109). Encara que la relació entre tots

aquests signes i símptomes i el curs de la tos ferina no és clara, alguns d'aquests trets semblen ser causats per factors de virulència amb activitat coneguda.

Com ja s'ha mencionat abans, existeixen diversos factors de virulència sota control del sistema BvgAS. Aquests factors poden ser **adhesines i autotransportadors** (hemaglutinina filamentosa (FHA) (109), fímbries i PRN (48)), **toxines** (TP, toxina adenilat ciclase (116,117), toxina dermonecròtica, citotoxina traqueal (111,112), lipopolisacàrids)) i **altres antígens** (118).

D'entre tots aquests factors de virulència, el **més significatiu és la TP** (que va ser anomenada així per la Dra. Pittman) (109). La TP produeix disrupció de la funció de moltes cèl·lules amb els següents efectes: inducció de limfocitosi, alteració en la secreció d'insulina, augment de la sensibilitat a la histamina i modificació de la resposta de les cèl·lules T (14,109). Un altre efecte important de la TP és la inhibició dels mecanismes de resoldre la inflamació de les vies aèries de l'hoste (119). Totes les **vacunes acel·lulars** de la tos ferina tenen com a component aquesta toxina en la seva **forma destoxicada** (120).

A finals de la dècada dels 70, fins i tot es pensava que la tos ferina era causada únicament per la TP (121). Ara se sap que aquesta hipòtesi és falsa, perquè la TP no és produïda per la *B. parapertussis* ni la *B. bronchiseptica*, encara que ambdues espècies de *Bordetella* contenen gens mutats silenciosos de la TP (122) i la *B. parapertussis* produeix una malaltia molt semblant a la infecció per *B. pertussis* (111). Avui en dia s'accepta que la tos ferina és el resultat de l'acció coordinada de diversos factors (21).

Es pensa que quan una persona ha estat immunitzada o ha tingut infecció per *B. pertussis*, les manifestacions de la tos ferina que provoca la TP no es tornen a produir. Tot i això, la malaltia amb tos provocada per la *B. pertussis* passa en persones de totes les edats, la qual cosa ha provocat que autors com J. D. Cherry especulin sobre el concepte d'una "*cough toxin*" encara per identificar (26); altres autors apunten que l'origen de la tos paroxística potser està en la dificultat de treure la mucositat endurida de la tràquea, els bronquis o els bronquíols (14). I encara d'altres, com Carbonetti, defensen que la TP contribueix als símptomes respiratoris de la tos ferina, com ara la tos paroxística, encara que no en sigui

l'estímul directe (120). Així, Carbonetti escriu que la tos podria ser secundària a un o diversos factors de virulència produïts pel bacteri i que es relacionaria amb la modulació de la resposta immune de l'hoste (123).

3.5. CLÍNICA

Les manifestacions clíniques que presenta un individu infectat per tos ferina **depenen de molts factors**, entre els quals hi ha la història prèvia d'infecció pel bacteri, les immunitzacions rebudes, el pas d'anticossos a través de la placenta en el lactant petit, l'**edat**, el sexe, les característiques del microorganisme i la dosi infectiva (124–126).

Deen *et al.* van fer un estudi de contactes de casos primaris de tos ferina i van dividir els contactes en 3 grups segons la clínica: els que romanien asimptomàtics, els que tenien tos moderada i els que presentaven la clínica clàssica de la tos ferina. La taxa d'infecció era de 46%, 43% i 80%, respectivament (127). Per tant, la infecció per *B. pertussis* pot donar lloc a les 3 situacions clíniques mencionades abans. De fet, segons J. D. Cherry les **infeccions asimptomàtiques** són de 4 a 22 vegades més **freqüents** que les simptomàtiques (17).

La forma més coneguda de malaltia que produeix la tos ferina és la infecció respiratòria aguda de la infància, altament contagiosa (35), que té 3 fases clíniques. La **malaltia clàssica** de la tos ferina prèvia a les fases clíniques té un període d'incubació de 6 a 20 dies, encara que la majoria de casos s'inicien 7-10 dies després de l'exposició inicial (111,112).

Concretament, doncs, en nens o persones no immunitzades és una malaltia amb 3 fases consecutives que es produeixen en el següent ordre: catarral, paroxística i de convalescència (112,128). Cada estadi dura aproximadament d'1 a 3 setmanes, i el pacient triga 2-3 mesos a recuperar-se del tot (14).

En primer lloc hi ha la **fase catarral** que s'assembla a un refredat, i dura entre 1 i 2 setmanes (129). En aquesta fase el pacient presenta rinorrea aquosa, esternuts, conjuntivitis i llagimeig. La tos és curta i suggereix irritació traqueal,

tant diürna com nocturna. Ocasionalment, la tos pot ser com la del crup. En aquesta fase és quan la infecció és més transmissible, però és difícil fer-ne un diagnòstic precoç, perquè en aquest moment la clínica no és aparent (130).

En segon lloc hi ha la **fase paroxística** (21,112,129,131,132) que dura entre 2 i 6 setmanes. És la fase més típica de la malaltia. Habitualment, el diagnòstic es fa en aquesta fase per la presència, per exemple, del gall inspiratori.

En aquesta fase el pacient té episodis de tos intensa (paroxismes), alternats amb períodes de normalitat respiratòria. Al final d'aquests paroxismes, quan el pacient ja no pot respirar, es produeix un esforç inspiratori que sovint s'acompanya d'un gall. Els menors de 6 mesos poden no tenir prou força per fer aquest gall. En aquests episodis paroxístics el pacient pot presentar cianosi o episodis d'apnea al final de la salva de tos, i aquests episodis d'apnea poden acabar en convulsions (133). Els nens més petits tenen treball respiratori i aspecte de malalts. Després d'aquests episodis de tos intensa pot haver-hi també vòmit o esgotament (134).

Els paroxismes de tos són més freqüents a la nit i poden arribar a presentar-se'n uns 15 episodis en 24 hores. Les dues primeres setmanes, els atacs de tos van incrementant la seva freqüència, després es mantenen estables 2 o 3 setmanes i progressivament van disminuint.

Per últim, es produeix la **fase de convallescència** que sol durar entre 2 i 6 setmanes i hi ha una recuperació gradual. Tot i això, a vegades els paroxismes poden tornar a presentar-se mesos després coincidint amb una altra infecció respiratòria (112).

Un altre punt important és que la majoria de vegades els afectats presenten tos (135), però els lactants, en els quals les infeccions tenen el potencial d'arribar a ser molt greus, poden presentar apnea i no arribar a tossir mai (109).

A vegades, la tos ferina pot presentar formes atípiques que en dificulten el diagnòstic. Segons l'estudi de Crowcroft *et al.* dut a terme al Regne Unit els anys 1998-2000, fora de període d'epidèmia, la tos ferina és una causa més freqüent d'ingrés a la UCIP del que es reconeix (136). Tot i que el nombre de pacients de

l'estudi era petit, en la majoria dels lactants la presentació de la tos ferina no era típica, el diagnòstic no se sospitava i el cas no hauria estat investigat, ni notificat com a tal. Les **formes atípiques** són freqüents en els **lactants** menors de 6 mesos i sovint es presenten en forma d'**apnea**, bradicàrdia o **convulsió** com a manifestacions precoces (132,137).

El diagnòstic de tos ferina en adults i adolescents sovint també passa desapercebut i els metges han d'usar la seva impressió clínica general per decidir si fer proves diagnòstiques o iniciar tractament empíric davant de la sospita de la malaltia (138), i això passa perquè la simptomatologia en els adults és força diferent que la clínica clàssica en els nens (40). Per exemple, un terç dels adults amb tos ferina presenta molèsties a la gola i faringitis, i entre un 40-50% de pacients de més de 30 anys tenen episodis de sudoració. Respecte al gall inspiratori, en adults, el percentatge de pacients que el presenten va del 8 al 82% (14).

En general, els adults, adolescents i nens parcialment immunitzats poden tenir infecció per *B. pertussis* amb una clínica molt més lleu que els lactants (112). En aquest sentit, la tos ferina és responsable aproximadament d'entre un 20-30% dels casos de **tos** que dura **més de 2 setmanes en adults i adolescents** (139,140). Per tant, davant d'una tos que dura més de 3 setmanes, s'ha de sospitar tos ferina, encara que la tos no tingui característiques paroxístiques (14).

A més, els costos socials de la tos ferina en adults i adolescents no són menyspreables. En l'estudi de Lee *et al.* en el qual valoraven la repercussió de la tos ferina confirmada microbiològicament en adults i adolescents, van veure que un 83% dels adolescents perdien escola amb una mitjana de 5,5 dies i un 61% dels adults perdia dies de treball amb una mitjana de 9,8 dies (141).

Tanmateix, en l'estudi prospectiu *Acellular Pertussis Vaccine Trial* es va veure que les infeccions per *B. pertussis* en **adults** són en **gran part asimptomàtiques**. D'altra banda, les dosis de record de vacuna contra la tos ferina en adults i adolescents confereixen protecció contra la malaltia simptomàtica i probablement també confereixen protecció contra les infeccions

lleus i asimptomàtiques, i l'ús d'aquestes vacunes en aquesta franja d'edat podria reduir la transmissió als lactants (142).

Finalment, la clínica de la tos ferina té una sèrie de **peculiaritats** que en fan una malaltia excepcional. És una infecció que pot ser fatal però succeeix **sense febre** (tret que hi hagi una infecció secundària per un altre agent) i sense altres indicis de malaltia inflamatòria (124). Una altra característica pròpia de la tos ferina és la tos típica, que és paroxística, no productiva, i va seguida de períodes de normalitat respiratòria (26). I a diferència de la majoria d'infeccions virals, la **rinorrea** —que és present des de l'inici de la clínica— **no** es torna **purulenta** (132). No hi ha, doncs, esput purulent amb la tos.

I encara que en alguns estudis s'hagi anotat que en alguns casos de tos ferina es produeixen sibilàncies, segons J. D. Cherry això passa perquè hi ha una coinfecció vírica o perquè els metges desitgen sentir-ne per poder administrar broncodilatadors (8). No obstant això, l'equip de Taylor va fer un estudi que va en contra d'aquesta opinió del professor Cherry. En l'estudi de Taylor s'afirma que les sibilàncies estan presents en alguns pacients amb tos ferina en poblacions pediàtriques altament vacunades, i la seva presència pot fer que el diagnòstic es retardi (143). Cal, doncs, tenir cura de no descartar el diagnòstic de tos ferina quan se senten sibilàncies en pacients amb tos crònica o en què hi ha altres motius per sospitar tos ferina.

A més, la tos ferina encara té una altra peculiaritat i és que totes les **infeccions primàries** en nens (quan no hi ha adquisició passiva d'anticossos) presenten leucocitosi i **limfocitosi**. En canvi, quan un individu ha estat vacunat o ha tingut la infecció en el passat, habitualment no presentarà leucocitosi (124,144).

3.6. LABORATORI

Actualment existeixen bàsicament 3 proves per al diagnòstic de la tos ferina: el **cultiu**, la reacció en cadena de la polimerasa (**PCR**) i la **serologia** (145). Segons alguns investigadors, a aquestes proves s'hi hauria d'afegir l'**hemograma** en els lactants amb sospita de tos ferina, atès que una xifra de més de 10.000

leucòcits/mm³ amb més d'un 50% de limfòcits s'ha de considerar com una possible tos ferina (133).

Cal tenir present que factors com ara l'edat, la història d'exposició a la tos ferina, la vacunació, el moment de recollida de la mostra, l'administració d'antibiòtic o la capacitat del laboratori poden afectar la sensibilitat i l'especificitat d'una sola prova pel diagnòstic de tos ferina (6). Així, tot i que no s'indiqui a la pràctica clínica habitual, la millor sensibilitat s'obté quan el cultiu es complementa amb la PCR i la serologia.

En realitat, determinar qui té tos ferina per tècniques de laboratori pot ser difícil. Quan es pugui s'ha d'agafar una **mostra de la nasofaringe** per aspirat o frotis, perquè les bordetel·les colonitzen les cèl·lules ciliades del tracte respiratori superior (146). I, per tenir un resultat correcte, cal que la mostra sigui recollida adequadament per personal entrenat en la presa d'aquest tipus de mostres.

Investigadors sud-africans van publicar un article l'any 2016 en què comparaven el rendiment del frotis de la nasofaringe, l'aspirat de la nasofaringe i l'esput induït, i van concloure que els tres eren similars per a la detecció de la *B. pertussis* en lactants amb la tècnica de la PCR (147).

El **gold standard** de les proves per diagnosticar tos ferina és el **cultiu**, ja que és l'únic mètode 100% **específic** (148). Per cultivar aquest microbi tant es pot emprar el medi Bordet-Gengou, com l'agar Regan-Lowe (14). La mostra per cultiu s'ha d'obtenir durant les dues primeres setmanes de tos (149), ja que en aquest període encara hi ha bacteris viables a la nasofaringe. Després d'aquestes dues setmanes, la sensibilitat disminueix i augmenten els falsos negatius (150).

Un avantatge del cultiu respecte a la resta de proves és que permet **investigacions** més **extenses** com ara l'antibiograma, la seqüenciació genòmica, estudis proteòmics o la identificació de la soca responsable de la infecció (151). És la tècnica **ideal en epidèmies** (149); de fet, si hi ha sospita d'un brot de tos ferina, almenys s'ha d'agafar una mostra per a cultiu.

Durant la dècada dels 90 es van afegir com a noves tècniques per al diagnòstic de la tos ferina la **serologia tipus ELISA** i la tècnica de detecció molecular per PCR (145,152). Mentre la tècnica de serologia tipus ELISA ha permès diagnosticar **més adults**, sobretot en **fases tardanes** de la malaltia i no és adequada en lactants, la **PCR** ha permès diagnosticar **més nens**.

Com a **antigen** per als estudis **serològics** habitualment s'utilitza la **TP**, perquè és més específica. Altres antigens com la FHA també estan presents en altres espècies del gènere *Bordetella* com ara la *B. parapertussis* (153). Existeix la possibilitat d'agafar dues mostres de sèrum (**mostres aparellades**) o una **única mostra**. En el cas de serologia aparellada, una mostra es pren a l'inici de la simptomatologia i l'altra 4-6 setmanes després, i l'elevació dels títols d'anticossos entre la fase aguda i la fase de convalsència és diagnòstica (40).

Segons el CDC, en cas d'agafar una única mostra de sèrum, s'ha de fer entre la segona i la vuitena setmana des de l'inici de la tos (149). En aquest cas, un únic valor d'IgG anti-TP superior al punt de tall és diagnòstic (s'utilitza un sèrum de referència com a comparador) (137). En el cas que faci menys d'un any de l'administració d'una vacuna contra la tos ferina (acel·lular o de cèl·lules senceres), no s'hauria d'emprar la serologia com a tècnica diagnòstica (132), perquè quan s'empra una única mostra de sèrum no es pot distingir si els anticossos són secundaris a la infecció o a la vacunació (154).

La GPI recomana l'ús de l'ELISA IgG anti-TP, en comptes de l'IgA anti-TP, perquè la resposta IgA després de la infecció de tos ferina és menys comuna (132), encara que la IgA només s'eleva en cas d'infecció i la IgG s'eleva tant per la infecció com per la vacunació (27).

Quant a la **PCR** convé remarcar que els **resultats** són **ràpids** i té una **alta sensibilitat**. Per a la tècnica de la PCR per al diagnòstic de tos ferina s'empren els **primers segments d'àcid desoxiribonucleic (ADN) de seqüències d'inserció**. Específicament, la presència de la seqüència d'inserció 481 (IS481) és indicativa d'infecció per *B. pertussis* i la presència

d'IS1001 indica infecció per *B. parapertussis*. Per tant, la PCR permet distingir entre aquestes dues espècies (87,155,156).

De tota manera, l'especificitat es perd quan hi ha diverses espècies del gènere bordetel·la (27). Molts laboratoris utilitzen només com a diana de la PCR l'IS481, que és present en moltes còpies en la *B. pertussis* i en menys còpies en la *B. bronchiseptica* i la *B. holmesii* (157), i només alguns laboratoris utilitzen **dianes múltiples per a la PCR que permeten diferenciar entre espècies** com la *B. pertussis* i la *B. holmesii* (57,145). És important que els laboratoris de referència sí que puguin fer aquesta distinció entre la *B. pertussis*, la *B. parapertussis* i la *B. holmesii*.

El **moment òptim** de sensibilitat de la PCR són les **3-4 primeres setmanes de tos** quan l'ADN del bacteri encara es troba a la nasofaringe (157); en el cas del cultiu, aquest període és el de les 2 primeres setmanes de tos (148). La PCR és, doncs, més sensible que el cultiu en fases més tardanes de la malaltia i davant de presentacions atípiques, però, pot no diferenciar entre infeccions actives i passades ja que detecta també microorganismes morts (27).

Altres desavantatges de la tècnica de la PCR són la **manca d'estandardització** de la tècnica (els laboratoris poden utilitzar diferents dianes de DNA o criteris d'interpretació dels resultats no exactament iguals (157)) i hi ha **risc de falsos positius** (tant per contaminació quan es recull la mostra com al laboratori) (145). S'ha arribat a descriure un pseudobrot de tos ferina en un laboratori per culpa de la presència d'ADN de *B. pertussis* ambiental contaminant (158).

3.7. DIAGNÒSTIC

Quan el nen presenta la clínica clàssica de la tos ferina, el diagnòstic és senzill. El gall inspiratori, per exemple, és un signe clar de tos ferina. De totes maneres, com ja s'ha comentat, la tos ferina sovint no es presenta en la seva forma clàssica i per això els criteris diagnòstics s'han hagut d'anar ajustant al llarg dels anys.

Així, existeixen múltiples criteris diagnòstics de la tos ferina com ara els de l'OMS (53), els de la Unió Europea (159), els del Council of State and Territorial Epidemiologists (160), els d' Austràlia (161) o els de la Global Pertussis Initiative (GPI) (132).

Un dels criteris diagnòstics més utilitzats habitualment són els de l'OMS, que recomana les següents definicions de cas (53):

Definició clínica de cas: un cas diagnosticat com a tos ferina per un metge; o bé una persona amb tos de dues setmanes de duració com a mínim, amb almenys un dels següents símptomes: paroxismes de tos, gall inspiratori o vòmit postussigen sense una altra causa aparent.

Criteris de confirmació de laboratori: aïllament de la *B. pertussis* o detecció per PCR o serologia aparellada positiva.

I la següent classificació dels casos:

Confirmat clínicament: un cas que compleix la definició clínica, però no està confirmat per tècniques de laboratori.

Confirmat per laboratori: compleix la definició clínica i està confirmat pel laboratori.

Per abordar millor la problemàtica que suposa en els nens més petits, el Council of State and Territorial Epidemiologists (**CSTE**) va **optimitzar la definició** de cas probable en els infants **menors d'un any** (157, 159). Per fer més sensible la definició en aquest grup d'edat, s'hi inclou l'**apnea** i es té en compte que en aquests nens la tos sovint no dura 14 dies perquè presenten complicacions abans, com ara la necessitat de ventilació mecànica.

El febrer de 2011, també la **GPI** va fer una taula rodona per intentar millorar les definicions clíniques de la tos ferina (132). Per optimitzar-ne el diagnòstic es va dissenyar un **algoritme** que tenia en compte les diferències clíniques que existeixen **segons l'edat**; així, es van dividir els casos en tres grups: 0-3 mesos, 4 mesos a 9 anys i ≥ 10 anys. Amb aquests nous criteris també es volia posar de manifest el canvi epidemiològic, amb l'increment de casos en adults i adolescents que no presenten la clínica clàssica dels nens.

En el seu algoritme diagnòstic, la GPI proposa també que si hi ha accés a les proves microbiològiques es realitzin segons l'edat i la duració de la tos, com s'indica a continuació:

- ❖ 0-3 mesos:
 - ◆ Tos < 3 setmanes i ≥ 20.000 leucòcits/ ≥ 10.000 limfòcits: PCR i cultiu.
 - ◆ Tos ≥ 3 setmanes: PCR i cultiu (la serologia no és útil per l'edat) (possibles falsos negatius i positius per pas transplacentari d'anticossos materns).
- ❖ A partir dels 4 mesos:
 - ◆ Tos < 3 setmanes: PCR i serologia (IgG-TP) si fa ≥ 1 any de la vacuna contra la tos ferina.
 - ◆ Tos ≥ 3 setmanes: serologia (IgG-TP) si fa ≥ 1 any de la vacuna contra la tos ferina.

Per últim, en aquest apartat cal dir que el diagnòstic diferencial de la tos ferina inclou microorganismes com l'adenovirus, el virus parainfluença, el *Mycoplasma pneumoniae* o el virus respiratori sincicial (VRS), que poden provocar tos de característiques semblants a la tos ferina (163). D'altra banda, la tos paroxística de la tos ferina es pot observar en altres situacions clíniques com bronquiolitis, sinusitis, pneumònia bacteriana, fibrosi quística, tuberculosi o aspiració de cossos estranys, per la qual cosa s'hauran de contemplar aquestes opcions diagnòstiques (6).

3.8. PRONÒSTIC

Els **adolescents, els adults i els nens parcialment immunitzats** per la vacuna es poden infectar per *B. pertussis*, però presentaran formes més lleus de malaltia que els lactants. En general, en aquests pacients la clínica anirà des de formes **asintomàtiques o una tos suau fins a una clínica clàssica de tos ferina, passant per quadres de tos crònica** (40,112). En un estudi sobre simptomatologia de la tos ferina en adults, un 91% tenien tos, i en un 80% aquesta tos durava ≥ 21 dies; només un 8% presentaven gall inspiratori (164).

Els **lactants més petits** són els que presenten més risc de patir un **quadre greu**, i en els nadons la malaltia pot ser ràpida i devastadora. L'aparell respiratori i el cardiovascular són els més afectats: dany pulmonar, hipertensió pulmonar i insuficiència cardíaca (165).

La **forma més greu** de tos ferina es coneix com *tos ferina maligna*, terme especialment utilitzat a la literatura mèdica francòfona (166). En general, afecta nens menors de 2-3 mesos que no han estat vacunats i es caracteritza clínicament per un quadre **d'insuficiència respiratòria, leucocitosi greu, hipertensió pulmonar, insuficiència cardíaca** i un elevat risc de mort (6,165,167–169). S'ha de tenir en compte que, encara que s'apliquin tècniques de suport vital avançat, els lactants amb tos ferina greu tenen un risc elevat de mort, ja que un cop establerta la hipertensió pulmonar l'evolució acostuma a ser fatal (170).

La presència d'una **leucocitosi i/o limfocitosi marcades** han estat considerats característicament com a factors de **mal pronòstic** (115), i el sexe femení s'ha associat a més mortalitat (171). Tot i així, excepte l'edat del pacient (major risc a menor edat), els factors pronòstic associats a mala evolució clínica i risc de tos ferina maligna no estan ben definits.

Encara que la trombocitosi no és un factor pronòstic tan habitual com la leucocitosi en la tos ferina, alguns articles assenyalen que la trombocitosi ($\geq 500.000 \text{ mm}^3$ de plaquetes en l'hemograma) podria estar relacionada amb la gravetat de la tos ferina (172,173). Fins i tot, alguns autors apunten que la trombocitosi és freqüent en els pacients que ingressen en un hospital terciari per tos ferina (174).

La **pneumònia** és la **més comuna** de les **complicacions** en tots els grups d'edat (162). En un estudi sobre etiologia de la pneumònia en la infància es va trobar que, en un 1,3% de pacients amb pneumònia que requeria hospitalització, es detectava la *B. pertussis* en països subdesenvolupats. Els nens africans d'1-5 mesos amb pneumònia per tos ferina respecte als controls tenien més sovint les següents característiques: exposats no infectats per VIH, no vacunats, baix pes

o massa petits per ser vacunats. En aquests pacients la mortalitat de la pneumònia per tos ferina era del 12,5% (175).

Quant a la morbiditat en adults i adolescents, cal dir que és més alta en els primers (28% *versus* 16%). Pateixen una pneumònia un 2% dels pacients menors de 30 anys i fins a un 5-9% dels pacients de major edat. La incontinença urinària provocada per la tos també és més freqüent en els pacients més grans. La càrrega de la malaltia també s'incrementa amb l'**asma** i amb el **consum de tabac** (176).

Cal recordar que la tos ferina pot donar lloc a problemes neurològics com ara les convulsions o l'encefalopatia, que són més comuns en lactants (40,112,137). Altres complicacions que es descriuen són l'otitis mitjana, l'epistaxi, l'hemorràgia conjuntival, la deshidratació o l'anorèxia. A la literatura científica també es descriuen complicacions molt rares com ara els hematomes subdurals bilaterals en nens (177); o l'hèrnia discal, la fractura de costella, la pèrdua d'audició sobtada, l'angina o la dissecció de l'artèria caròtida en adults (40).

Finalment, la *B. pertussis* s'ha **relacionat** amb mortalitat per **síndrome de mort sobtada del lactant** (SMSL) (178), amb un mecanisme basal relacionat amb episodis d'hipòxia que passen desapercibuts. En un estudi dels països escandinaus, se suggereix que la taxa de mortalitat per SMSL i la tos ferina poden estar vinculats a la transmissió de la *B. pertussis* i la immunització de la població estudiada (179). Tanmateix, alguns autors especifiquen que cal vigilar amb la relació de SMSL i tos ferina, perquè quan es va fer l'estudi d'anatomia patològica d'alguns casos de SMSL amb PCR positiva per *B. pertussis* les troballes corresponien a una infecció respiratòria d'origen viral i podria ser que la *B. pertussis* fos una troballa no sorprenent en un context de gran circulació de tos ferina (180).

3.9. PREVENCIÓ: LES VACUNES

S'ha de tenir en compte que, **abans** de la introducció de la **vacuna** contra la tos ferina, **morien més lactants de tos ferina que d'escarlatina, diftèria i xarampió** conjuntament (29). A finals dels anys 40, la incidència de la tos ferina va disminuir a la majoria de països desenvolupats com a conseqüència de la instauració dels programes de vacunació (35).

Afortunadament, segons l'OMS un 82% dels lactants del món reben la sèrie primària de 3 dosis de vacuna contra aquesta malaltia (154). La taxa de vacunació en els països desenvolupats encara és més elevada; així, a Espanya la taxa de cobertura de la sèrie primària de la tos ferina dels anys 2007 al 2016 va estar en el rang del 95,6% al 97,2% (181). A Catalunya la cobertura vacunal durant el primer any de vida també ha estat al voltant del 95% durant l'any 2016 (182).

Des del descobriment de l'agent causal de la tos ferina s'han desenvolupat dos tipus de vacuna antipertússica: la vacuna tipus **whole-cell (Pw)** i la vacuna tipus **acel·lular (Pa)**. Mentre que les vacunes Pw estan compostes a partir de cèl·lules senceres de *B. pertussis* mortes (183), les vacunes Pa estan fetes de components del bacteri purificats i destoxicats (128).

En general, les vacunes **Pw**, les primeres autoritzades, tenen **més eficàcia** que les vacunes Pa, però són també **més reactogèniques** (inflamació local, dolor, febre, somnolència, vòmits, anorèxia, plor persistent, convulsions, episodis de hiporeactivitat-hipotonia) (184,185). En canvi, les vacunes Pa presenten menys reactogenicitat i poden ser administrades a adolescents i adults (17).

Encara que existeix una correlació significativa entre el nivell d'IgG anti-TP i la protecció contra la tos ferina (186,187) i s'ha detectat correlació entre la protecció clínica i la presència d'anticossos IgG contra la PRN, la fímbria i la TP (188), un dels problemes que hi ha amb la immunologia de les vacunes contra la tos ferina és que **no hi ha una prova serològica senzilla que es correlacioni bé amb la protecció contra aquesta malaltia**, i que pugui servir com a patró per valorar l'eficàcia de les vacunes (189).

De fet, **ni la infecció per *B. pertussis* ni la vacunació** confereixen una **immunitat de llarga durada** contra la malaltia (190). Alguns estudis assenyalen que després de rebre una pauta de vacunació completa de tipus acel·lular, la protecció comença a disminuir als set o vuit anys d'haver estat administrada la darrera dosi, i en el cas d'infecció la immunitat s'esvaeix en 4-20 anys (191), i el pacient queda exposat de nou a contraure la infecció.

Aquesta pèrdua progressiva de la protecció vacunal ha fet que la incidència de la tos ferina augmentés sobretot en adults joves (192). Com a resultat d'aquest repunt de la malaltia, els **lactants** que encara **no han rebut una vacunació completa** per prevenir la malaltia s'hi veuen **més exposats** (193). Com s'ha comentat, en aquesta franja d'edat, a més, la tos ferina pot presentar formes clíniques greus que poden provocar seqüeles o portar a la mort.

D'altra banda, els lactants menors de 6 mesos que pateixen tos ferina solen tenir un nivell més baix d'anticossos contra la tos ferina (anti-TP, anti-PRN, anti-FHA) que els controls (194).

Per intentar protegir els nadons durant els primers mesos de vida s'ha estudiat l'administració de la vacuna DTPa en el naixement (195). S'ha vist que administrar la vacuna en aquest moment és segur, però que si es fa d'aquesta manera es té menys resposta tant pel que fa a la diftèria com a 3 dels 4 antígens de la tos ferina en comparació amb els controls.

També per protegir els lactants, alguns autors com ara J. D. Cherry van recomanar **optimitzar la immunització** basant-se en protegir aquests nens més petits **a través de la vacunació als adults**, ja sigui amb l'estratègia del niu o vacunant durant la gestació. Sembla lògic protegir aquests pacients de risc vacunant la població adulta, principal font de contagi, ja sigui de manera universal, amb l'estratègia del niu o vacunant les embarassades (86,196).

L'estratègia del niu o *cocooning strategy* es defineix com el fet de vacunar les dones immediatament després del part i totes les altres persones que estan en contacte amb lactants menors de 12 mesos amb Tdap per reduir el risc de transmissió de la tos ferina als nadons (197–199).

L'any 2005 es va donar llicència als EUA per la vacuna Tdap (vacuna antidiftèrica, antitetànica i antipertússica acel·lular de baixa càrrega antigènica), formulada per administrar a adults i adolescents (129). I l'any següent l'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) aconsellava l'administració de Tdap a tots els adults que tinguessin o haguessin de tenir contacte amb nens menors de 12 mesos (per exemple: pares, avis menors de 65 anys, professionals d'atenció a la infància i personal sanitari). Alhora, també recomanava Tdap per a les dones abans de quedar-se embarassades i, si això no era possible, l'administració d'aquesta vacuna en el postpart immediat (200).

Amb el temps s'han posat de manifest diferents **limitacions del cocooning**. Per exemple, Althouse i Scarpino en el seu article relacionen el ressorgiment de la *B. pertussis* amb la transmissió asimptomàtica (201) i aquest tipus de transmissió implicaria que el *cocooning*, que es basa en vacunar adults en contacte amb nens massa petits per ser vacunats, fos inefectiu.

Altres problemes que cal tenir present sobre l'estratègia del niu són la cobertura i el cost (202). Existeixen contactes transmissors de la tos ferina fora de l'àmbit familiar als quals amb aquesta estratègia no s'aconsegueix vacunar (203) i un estudi canadenc detalla que l'elevat nombre de persones que cal vacunar per prevenir la tos ferina greu en lactants fa que sigui costós i ineficient en àmbits de baixa incidència de tos ferina (204).

Així, encara que segons Rosenblum *et al.* amb un bon programa hospitalari per implementar el *cocooning* es pot aconseguir que la majoria de nounats marxin de l'hospital amb les seves famílies completament vacunades contra la tos ferina (205,206), la majoria de literatura científica sobre aquesta estratègia apunta que és difícil aconseguir una cobertura familiar completa (207). En resum, el *cocooning* no pot ser l'única estratègia per combatre la tos ferina, ja que sembla que la immunització postpart i l'estratègia del niu no disminueixen la tos ferina en menors de 6 mesos (208).

L'any **2011**, davant l'augment de casos de tos ferina i les noves proves científiques (vacunació amb Tdap durant la gestació i augment dels anticossos neonatals contra els antígens de la tos ferina) (209), l'**ACIP** va aconsellar la

vacunació contra la tos ferina a les dones embarassades com a nova estratègia de prevenció (197). Un any després, la recomanació s'ampliaria a vacunar les embarassades a cada embaràs amb Tdap (210,211). Altres experts com els de la GPI també recomanen la vacunació de les dones durant l'embaràs com a estratègia primària de prevenció per la seva eficàcia, seguretat i avantatges logístics davant de l'estratègia del niu (212).

L'estratègia de vacunar les mares durant la gestació es basa en la **transferència d'anticossos materns al nadó** a través de la placenta (213,214). A part de la transmissió placentària, els articles descriuen que vacunant durant l'embaràs s'aconsegueix que augmentin en la llet materna els anticossos específics IgA contra la TP (215,216).

Un dels aspectes que ha generat més controvèrsia sobre l'administració de vacunes en embarassades per prevenir la tos ferina és la **interferència (blunting) sobre la resposta immune del lactant a les sèries primàries de vacunació** (217). Les altes concentracions d'anticossos transmeses per la mare al nadó de manera passiva podrien bloquejar la resposta que fa el lactant a les vacunes que se li administren.

Els equips de Maertens i de Hardy-Fairbanks han estudiat l'impacte de l'administració de la vacuna Tdap en dones embarassades sobre la durada de la presència d'anticossos materns i sobre la possible interferència amb les respostes immunitàries del lactant (213,218). Els nens fills de mares vacunades tenien més anticossos vacunals en el naixement i en els dos primers mesos de vida. Tanmateix, es va detectar interferència a la resposta vacunal contra la toxina de la tos ferina i la diftèria a la sèrie primària de vacunacions en els nens les mares dels quals havien rebut la vacuna. Amb tot, aquesta lleugera disminució de la resposta immune després de la sèrie primària de vacunes, no es mantenia després de la dosi de reforç. Sembla ser que aquesta interferència en la immunitat no té traducció pel que fa a un increment de casos de tos ferina en nens de 3 a 11 mesos (219). Que no hi hagi significació clínica, segons algunes publicacions, es deu al fet que quan una persona té una resposta d'anticossos contra la TP (ja sigui per exposició o per immunització) davant d'una

nova exposició la seva memòria immunològica respon ràpidament i no es produeix ni limfocitosi, ni leucocitosi, ni la clínica clàssica de la tos ferina (220).

Una de les preocupacions que hi havia amb l'administració de la vacuna durant l'embaràs és que tingués efectes adversos (221). Per aquest motiu es va fer un estudi de cohorts en el qual es van estudiar 123.494 dones embarassades. Un 21% de les dones d'aquesta cohort havia rebut la vacuna Tdap durant l'embaràs. Es va veure que l'administració d'aquesta vacuna no incrementava el risc de complicacions com ara part preterme, hipertensió en l'embaràs o nadons petits per a l'edat gestacional, mentre que sí que es va demostrar un lleuger increment del risc de corioamnionitis (222).

Com que es recomana l'administració de la vacuna en cada embaràs, s'han fet estudis sobre efectes adversos de la immunització durant la gestació si fa poc temps que s'ha rebut una vacuna Tdap. Sukumaran *et al.* expliquen que entre les dones que van rebre la vacuna Tdap durant l'embaràs no hi va haver més risc d'esdeveniments negatius o de problemes al naixement entre les que s'havien vacunat menys de 2 anys abans o entre 2 i 5 anys abans, comparades amb les que s'havien vacunat feia més de 5 anys (223). En un altre estudi es va avaluar la seguretat per als lactants fills de mares vacunades amb Tdap durant la gestació. Es va veure que aquests nens no tenien diferències amb les dades de la resta de la població pel que fa a pes al naixement, durada de la gestació, anomalies congènites o creixement durant el primer any de vida. A més, aquests nens era més probable que rebessin les vacunes en el moment que marcava el calendari (224). Diferents estudis avalen que l'**administració de Tdap** durant la **gestació és segura** (225,226).

D'altra banda també els articles semblen avalar l'**efectivitat** de l'administració de la vacuna Tdap durant l'embaràs per protegir els nadons més petits. En un estudi anglès de tres anys de seguiment després de la introducció de la immunització materna en la gestació, s'ha vist que l'efectivitat estimada a **prevenir la mortalitat** dels lactants contra la tos ferina és del 95% i que la incidència de la malaltia es manté baixa en els menors de 3 mesos (227).

Tot i l'estratègia de vacunació durant l'embaràs, des de mitjans de la dècada dels 2000, l'ACIP manté també la pauta de *cocooning* (210). Encara que l'ACIP

conclou que el *cocooning* sol és una estratègia insuficient per protegir els nounats, opta per vacunar els contactes pròxims dels lactants, perquè potser els ofereix una protecció indirecta afegida (197).

L'any 2014 s'instaurà a Catalunya, concretament a la reunió informativa de 17 de gener, l'estratègia de **vacunació contra la tos ferina en la gestant** per protegir el nadó els primers mesos de vida (228). A Astúries també s'inicià la campanya de vacunació antipertússica en gestants el 2014 (229), i es generalitzà a tot l'Estat espanyol entre el 2015 i el 2016 (230,231).

La cobertura en embarassades de la vacuna contra la tos ferina, segons les dades cedides i no publicades de l'Agència de Salut Pública de Catalunya, va ser del 50,61% l'any 2014², del 72,1% l'any 2015, del 79,18% l'any 2016 i del 79,1% l'any 2017.

3.10. TRACTAMENT

La revisió Cochrane va concloure que l'administració d'**antibiòtics** per a la tos ferina és útil per eliminar la *B. pertussis* dels pacients amb la malaltia, i **convertir-los en no infecciosos** (232). Els millors règims per a la neteja microbiològica són azitromicina o claritromicina i trimetoprim/sulfametoxazole en pacients que no toleren **macròlids**.

L'efectivitat del tractament antibiòtic depèn del moment en què es comença. Així, no hi ha cap tractament que hagi provat que disminueixi la freqüència dels símptomes i redueixi la gravetat de la malaltia quan s'administra en les fases paroxística o convalescent (14). Per aquest motiu, els CDC recomanen un **tractament antibiòtic precoç**, abans de tenir el diagnòstic microbiològic si la clínica és molt suggestiva o si hi ha risc de malaltia greu com ara en els lactants

²Les dades es calculen a partir d'una estimació des de la història clínica d'atenció primària del principal proveïdor de serveis sanitaris a Catalunya, el qual disposa de dades de població que representen aproximadament el 90% del total de Catalunya. Això fa que les dades obtingudes puguin ser lleugerament inferiors a les dades reals.

(233). Una pauta raonable és administrar antibiòtics als majors d'un any dins de les tres primeres setmanes de tos, i als menors d'un any i les dones embarassades (sobretot al final de l'embaràs) durant les primeres sis setmanes d'inici de la tos.

Cal recordar que, tot i no realitzar tractament antibiòtic, un 80-90% de pacients netejaran espontàniament la *B. pertussis* de la nasofaringe en unes 3 o 4 setmanes des de l'inici de la tos (234). Malgrat això, en alguns casos, sobretot en no vacunats i no tractats, el cultiu pot ser positiu a les 6 setmanes, sobretot en els nens més petits (235).

Els macròlids també són el tractament d'elecció en la profilaxi postexposició que es recomana durant les tres primeres setmanes d'exposició, especialment en entorns d'alt risc (233).

Una altra de les bases de la terapèutica de la tos ferina és el **tractament de suport**. Cal intentar no provocar atacs de tos: evitant ambients sorollosos, exploracions innecessàries, posició supina, il·luminació excessiva o males olors. Sobretot s'ha de tenir cura que els afectats rebin els líquids i la nutrició que necessitin (17). Els nens hospitalitzats han de rebre, si ho necessiten, una aspiració suau i oxigen humidificat.

Tractaments com ara els **corticoides, el salbutamol, els antitussígens, la immunoglobulina hiperimmune o els antihistamínics no estan suficientment avaluats** i, per tant, aquests fàrmacs no se solen recomanar com a part del tractament de la tos ferina (14,236). De fet, la revisió Cochrane sobre tractament simptomàtic de la tos en la tos ferina conclou que no hi ha proves suficients per treure conclusions sobre l'efectivitat de la difenhidramina, la immunoglobulina hiperimmune, la dexametasona o el salbutamol com a intervencions per tractar la tos en la tos ferina (236).

L'estudi de casos i controls de factors de risc associats amb mortalitat per tos ferina de l'equip de Winter va associar el tractament amb corticosteroides amb una major mortalitat (114), fet que no va confirmar l'anàlisi multivariant. Per contra, a l'estudi de Zoumboulakis *et al.*, en què tractaven tots els pacients amb 10 dies d'eritromicina i a un grup li donaven corticoides i a l'altre no, en el grup

que rebia corticoides la tos i els vòmits eren menys freqüents i la duració de la malaltia era més curta, sobretot en els nens menors d'un any (237).

En l'estudi de Krantz *et al.* van comparar el salbutamol amb el placebo i van comprovar que no oferia cap benefici en clínic (238). Tampoc en l'estudi de Mertsola *et al.* van trobar diferències quant a la disminució de la tos paroxística amb el tractament amb salbutamol (239).

A més del tractament antibiòtic amb macròlids, els pacients amb formes greus de tos ferina poden requerir **tractaments de suport vital avançat** com la ventilació mecànica, l'òxid nítric, l'ús de prostaciclina o suport inotròpic o fins i tot l'exsanguinotransfusió (ET) o l'oxigenació per membrana extracorpòria (ECMO, segons la sigla en anglès) sense que es conegui realment la seva utilitat en aquests casos de malaltia greu establerta. Només les teràpies dirigides a un descens de la viscositat sanguínia han demostrat certa efectivitat els darrers anys (240–243).

Atesa la limitada informació disponible en l'actualitat sobre els factors que s'associen a un pitjor pronòstic d'aquesta malaltia, es proposa la realització d'un estudi descriptiu de les característiques clíniques i epidemiològiques dels pacients ingressats per tos ferina en el nostre centre, amb l'objectiu d'identificar aquells factors que puguin tenir relació amb el pronòstic de la malaltia. A més, també es proposa aquest estudi per valorar el possible impacte de l'inici de la campanya de vacunació contra la tos ferina en embarassades sobre l'hospitalització d'infants per aquesta malaltia.

4. JUSTIFICACIÓ I HIPÒTESIS

4.1. JUSTIFICACIÓ

La descripció de les característiques clíniques, els factors pronòstic i la resposta als tractaments dels pacients amb formes greus de tos ferina hauria de permetre la realització d'un protocol de detecció de pacients amb risc de formes greus i l'estandardització del tractament tant de primera línia com de rescat. Això permetria el trasllat dels pacients que presentin formes greus a centres que tinguin la capacitat de mesures avançades de tractament, de manera que la instauració precoç del tractament corresponent eviti seqüeles greus o la mort.

És necessària la valoració de l'impacte en l'àmbit hospitalari de l'aplicació de la campanya d'immunització de dones embarassades contra la tos ferina sobre la incidència i la gravetat de les formes de tos ferina en nens.

4.2. HIPÒTESIS

- Els pacients amb tos ferina i evolució desfavorable presenten característiques clíniques i/o epidemiològiques diferents a les dels pacients amb evolució favorable.
- L'anàlisi diferencial d'aquestes característiques permetrà la identificació de potencials marcadors pronòstic d'evolució desfavorable.
- La introducció de la immunització contra la tos ferina en dones embarassades disminueix el nombre de nens ingressats per tos ferina i prevén l'aparició de formes greus.

5. OBJECTIUS

5.1. OBJECTIUS PRIMARIS

- 1) Identificar els factors pronòstic de mala evolució de tos ferina en els pacients hospitalitzats.
- 2) Detallar l'impacte de la campanya de vacunació de dones embarassades contra la tos ferina en el nombre de pacients ingressats o en la gravetat de les formes clíniques.

5.2. OBJECTIUS SECUNDARIS

- 1) Descriure les característiques clíniques i epidemiològiques de la mostra de pacients pediàtrics ingressats per tos ferina al nostre centre.
- 2) Valorar la utilitat dels tractaments aplicats als pacients amb formes establertes de la malaltia.

6. MATERIAL I MÈTODES

6.1. DISSENY

Estudi descriptiu, retrospectiu i observacional de tipus cohorts per revisió d'històries clíniques de pacients menors de 18 anys ingressats³ pel diagnòstic de tos ferina al Vall d'Hebron Campus Hospitalari durant 14 anys (març de 2002-febrer de 2016).

6.2. PARTICIPANTS I GRANDÀRIA DE LA MOSTRA

Criteris d'inclusió:

- Pacients menors de 18 anys.
- Diagnòstic de tos ferina confirmat per microbiologia (PCR⁴ o cultiu microbiològic positiu per a la *B. pertussis* o la *B. parapertussis*).

³L'any 2010 les pediatres Anna Fàbregas, Núria T. Wörner i Esther Lera Carballo van coordinar el protocol "Sospita de tos ferina en el lactant: protocol d'actuació a urgències de pediatria" per al Servei d'Urgències Pediàtriques del Vall d'Hebron Campus Hospitalari. En aquest protocol eren criteris d'ingrés l'edat menor de 4 mesos, els no vacunats, els símptomes greus, la patologia de base i la immunodepressió. En general, les guies clíniques solen recomanar l'ingrés de tots els nens d'edat menor o igual a 3 mesos (fins i tot en alguna guia demanen que es dugui a terme en centres que tinguin UCIP) (294).

⁴Des dels anys 2004-2005 la tècnica de PCR del Vall d'Hebron Campus Hospitalari permet distingir entre la *B. pertussis* i la *B. parapertussis*. De fet, des que es va començar a utilitzar aquesta tècnica, a l'hospital ja es permetia aquesta diferenciació. El que no permet d'entrada és diferenciar entre la *B. pertussis* i la *B. holmesii*, perquè s'amplifica un gen comú a les dues i després s'ha de fer una PCR específica per a la *B. holmesii*. S'han començat a detectar de manera aïllada alguns casos de *B. holmesii* al 2015.

L'objectiu no va ser posar a prova una hipòtesi concreta, fet pel qual no va ser possible realitzar un càlcul formal de la grandària de la mostra. Atès que es tracta d'una patologia relativament poc freqüent, s'optà per obtenir una mostra de conveniència que té en compte tots els subjectes atesos al centre que compleixin amb els criteris d'inclusió. Es coneixia que la xifra de pacients ingressats al Vall d'Hebron Campus Hospitalari durant aquests 14 anys amb els diagnòstics indicats a continuació (vegeu *Procediments*) estava al voltant de 400, però es desconeixia quina era la prevalença de resultats microbiològics positius en aquests pacients. Per tant, no es podia establir a priori el nombre de pacients que s'inclourien en l'estudi, però serien tots els que complissin amb els criteris d'inclusió establerts fins a un màxim de 400.

6.3. PROCEDIMENTS

Es varen incloure de forma preliminar tots els pacients que van estar ingressats al Vall d'Hebron Campus Hospitalari per tos ferina a través dels codis CIE en el document d'alta d'hospitalització (CIE 10: A37, A37.0, A37.1, A37.8, A37.9 i A37.-J17 i CIE 9: 033.9, 033.9 [484.3], 033.8, 033, 033.0, 033.1).

Posteriorment es van excloure aquells pacients en què no hi hagués confirmació microbiològica de tos ferina (mitjançant tècnica de PCR i/o cultiu positiu a *B. pertussis* o *B. parapertussis*).

D'acord amb la legislació vigent (LOPD 15/1999 i LIB 14/2007) és necessari sol·licitar l'autorització expressa del pacient per tal d'emmagatzemar i tractar dades personals que facin referència a la salut. D'altra banda, l'ordre SAS/3470/2009, que regula els estudis postautorització de tipus observacional per medicaments d'ús humà, estableix el requeriment de sol·licitud de consentiment informat en aquells casos en què s'entrevista el pacient o no s'adopta un procediment de dissociació segur. Tot i això, les dades necessàries per a la realització d'aquest estudi s'obtenen de forma retrospectiva i el registre de dades es realitza mitjançant un procediment de dissociació. No està prevista la cessió de dades personals a tercers. A més, els pacients no van seguir controls posteriors en el centre, per la qual cosa es considera que l'esforç que s'hauria

de realitzar per informar els pacients sobre l'estudi i sol·licitar el seu consentiment exprés no és raonable. Tenint en compte aquests fets, no es va sol·licitar el consentiment informat dels subjectes amb l'autorització corresponent del CEIC.

De cada pacient ingressat es van recollir les següents variables:

- DADES DEMOGRÀFIQUES: edat, sexe i ètnia⁵.
- DADES SOBRE TIPUS D'INGRÉS I TRASLLAT: ingrés a la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques (UCIP), trasllat d'un altre centre, data d'ingrés, data d'alta, data d'ingrés a la UCIP, data d'alta de la UCIP i data de trasllat hospitalari.
- DADES DE MOTIU D'INGRÉS: motiu d'ingrés a l'hospital i motiu d'ingrés a la UCIP.
- DADES DE CLÍNICA: apnea, febre, nutrició, convulsions, dies des de l'inici de quadre catarral previ a l'ingrés hospitalari, dies de l'inici de quadre catarral previ al començament del tractament antibiòtic.
- DADES D'ANTECEDENTS: antecedents patològics, duració de la gestació i immunitzacions rebudes.
- DADES DE FONT D'INFECCIÓ: es comptabilitzaren com a contactes els que presentaven clínica compatible i també aquells dels quals es té constància de proves microbiològiques confirmatòries.
- DADES D'ANTECEDENTS D'IMMUNITZACIÓ MATERNA I ÈPOCA DE CAMPANYA D'IMMUNITZACIÓ DE DONES EMBARASSADES CONTRA LA TOS FERINA.
- DADES DE CONSTANTS A L'INGRÉS: pes, temperatura axil·lar i saturació.
- DADES MICROBIOLÒGIQUES: diagnòstic microbiològic del qual es té primer el resultat PCR o cultiu, realització o no de PCR, resultat de

⁵La classificació ètnica emprada és la de l'*Standard Operating Procedure for data transfer in EuroSIDA* (358).

la PCR, realització o no del cultiu, resultat del cultiu, aspirat nasofaringi per virus⁶ i coinfeccions.

- **DADES D'ANÀLISI:** data de primera analítica, leucòcits a la primera analítica, limfòcits a la primera analítica, plaquetes a la primera analítica, natrèmia a la primera analítica, xifra de leucòcits més elevada i data d'aquesta, xifra de limfòcits més elevada i data de la mateixa, xifra de plaquetes més elevades i data d'aquesta, data de l'última analítica, xifra de leucòcits a l'última analítica, xifra de limfòcits a l'última analítica, xifra de plaquetes a l'última analítica; xifres de leucòcits, limfòcits i plaquetes prèvies i posteriors a l'administració d'immunoglobulines si convé i xifra de leucòcits, limfòcits i plaquetes prèvies i posteriors a ET si convé.
- **DADES RADIOGRÀFIQUES:** nombre de radiografies realitzades durant l'ingrés, data de la primera realització de radiografia i característiques de la primera radiografia, característiques de la primera radiografia patològica i data d'aquesta si existeix, característiques de la radiografia més patològica i data d'aquesta si existeix, característiques de l'última radiografia abans de l'alta i data d'aquesta.
- **DADES D'ECOCARDIOGRAFIA:** nombre d'ecocardiografies realitzades, data de realització de la primera ecocardiografia, variable sobre si presenten o no hipertensió pulmonar (HTP), data de realització de la primera ecocardiografia amb HTP i data de realització de la primera ecocardiografia sense signes d'HTP pulmonar.

⁶A partir dels anys 2013-2014 es començà a utilitzar la PCR múltiple per diagnosticar múltiples virus respiratoris i només en aquells casos més susceptibles (Oncohematologia pediàtrica, UCIP i Neonatologia). Des de la temporada 2014-2015 s'ha ampliat el seu ús en el diagnòstic d'altres cohorts de pacients, essent actualment l'única tècnica emprada en la detecció de rutina. Abans s'utilitzava la tècnica d'immunofluorescència (IF), que permetia detectar menys virus (grip A, grip B, metapneumovirus humà, virus parainfluença 1, 2 i 3 i VRS). De fet, el rinovirus, el virus parainfluença 4, el coronavirus humà 229E, OC43, NL63 i el bocavirus són virus que només es poden detectar per PCR, ja que no es detecten per IF.

- DADES SOBRE ANTIBIOTERÀPIA: tractament antibiòtic rebut, dies de tractament i data d'inici d'antibioteràpia.
- DADES SOBRE ALTRES TERAPÈUTIQUES:
 - Immunoglobulina intravenosa polivalent (IGIV)⁷.
 - Heparina⁷.
 - ET, nombre d'exsanguinotransfusions i volèmia total.
 - Prostaciclina.
 - Oxigen en cànules nasals.
 - Cànules d'alt flux.
 - Ventilació mecànica no invasiva.
 - Ventilació mecànica invasiva.
 - Ventilació d'alta freqüència.
 - Òxid nítric.
 - Suport inotròpic.
 - ECMO.
 - Dies totals d'oxigenoteràpia.

Al costat de cada variable consten dues altres variables: data d'inici del tractament i durada del tractament en dies si correspon.

- DADES FINALS: seqüeles, tipus de seqüela, *exitus* i necròpsia.

FASE PRIMERA DE L'ESTUDI: revisió de l'evolució i dels tractaments. La variable resultat és l'evolució del pacient i té dues categories: mala evolució i bona evolució. Es considera mala evolució la necessitat d'ingrés a la UCIP com a causa de la infecció, les seqüeles (qualsevol tipus de patologia que no impliqui

⁷Existeix un protocol intern de la UCIP del Vall d'Hebron Campus Hospitalari per al maneig de la tos ferina potencialment greu (*Guía para el manejo de la tos ferina potencialmente grave en niños menores de 6 meses*). En aquesta guia es consideren *grup d'alt risc* els pacients amb tos ferina menors de 2 mesos o menors d'un any que no han rebut cap dosi de vacuna i que presenten més de 20.000 leucòcits/mm³ i més de 15.000 limfòcits/mm³. En aquest grup d'alt risc es recomana el tractament amb azitromicina, IGIV 1g/kg/dia (per dos dies) i enoxaparina 1 mg/kg/12 hores.

la recuperació *ad integrum*) o l'evolució a *exitus*. Es considera bona evolució quan no compleixen cap de les característiques que impliquen mala evolució, és a dir no ingressen a la UCIP, es recuperen *ad integrum* i no evolucionen cap a *exitus*.

FASE SEGONA DE L'ESTUDI: revisió de 4 anys (els dos previs a la introducció de la campanya d'immunització de tos ferina en dones embarassades i els dos primers de la introducció de la immunització en gestants). Es comparen els dos grups el que pertany a l'època de la immunització en dones gestants i el que no. De fet, atès que l'inici de la campanya és a febrer de 2014 (reunió informativa 17 de gener de 2014), es recullen dades fins a febrer de 2016, per fer dos anys complets tant d'època de campanya de vacunació en dones gestants com sense campanya d'immunització en dones gestants. També es compara el grup de nens les mares dels quals varen rebre la vacuna antipertússica durant la gestació amb la resta.

6.4. PROTECCIÓ DE LES DADES PERSONALS

Tota la informació obtinguda en l'estudi va ser tractada de forma confidencial, complint amb la LOPD 15/1999. Les dades s'emmagatzemen en una base de dades específica, a on el pacient s'identifica únicament per un codi. L'investigador completa i custodia un llistat en el qual consten els noms dels pacients inclosos en l'estudi, el seu codi d'inclusió i el seu número d'història clínica.

6.5. ANÀLISI ESTADÍSTICA

El nivell de significació estadística es fixa en $p < 0,05$. L'anàlisi estadística es fa amb el programa SPSS 22.0.

S'indica al text si hi ha un percentatge de dades no recollides superiors al 10% per a cada variable.

PRIMERA FASE DE L'ESTUDI: es va realitzar una anàlisi descriptiva de les variables demogràfiques, clíniques i resultats d'exploracions complementàries

dels dos grups (pacients amb evolució favorable i pacients amb evolució desfavorable) de març 2002 a febrer 2016. Les variables categòriques es presenten com recomptes i percentatges. S'avalua la normalitat de la distribució de les variables contínues mitjançant l'estadístic de Shapiro-Wilks i es descriu com mitjana i desviació estàndard si segueixen una distribució normal o com mediana i rang interquartílic (RIQ) en cas contrari. Per comparar els valors de les variables categòriques s'utilitzen proves exactes (en cas que sigui necessari s'empra la correcció de Yates). Per comparar variables contínues, s'utilitza la prova de t de Student per a mostres independents si segueixen una distribució normal o proves no paramètriques (U de Mann-Whitney) en cas contrari.

Dins del subgrup de pacients que ingressen a la UCIP es detallen característiques dels pacients als quals s'apliquen tècniques com ara l'ET o que evolucionen a *exitus*.

En el cas de cercar un punt de tall d'una variable quantitativa el qual sigui una bona referència d'ingrés a la UCIP s'empra la distribució percentil·lar creant noves variables categoritzades per cadascun dels punts de tall percentil·lar (també es té en compte si existeix algun punt d'interès clínic). Posteriorment, es prova el comportament univariant i multivariant de cadascuna d'aquestes variables.

Es construeix un model predictiu d'evolució desfavorable mitjançant regressió logística. Les variables d'interès (edat, leucocitosi inicial...) se seleccionen mitjançant un procediment d'eliminació per passos cap enrere. En el cas que sigui necessari es categoritzen les variables i es practica anàlisis de regressió logística.

Si es detecta que una variable sembla rellevant, com el sexe, es realitza anàlisi comparativa d'aquesta variable amb les altres.

Per analitzar dades abans i després (d'un tractament o de l'aplicació d'una tècnica) s'utilitzen els contrastos estadístics amb proves per a dades aparellades (prova de Wilcoxon). Aquest seria el cas per exemple de la comparació del nombre de leucòcits abans i després de l'administració d'immunoglobulina.

SEGONA FASE DE L'ESTUDI: es practica una anàlisi descriptiva de les variables demogràfiques, clíniques i resultats d'exploracions complementàries dels dos grups (època sense immunització de tos ferina en gestants o època amb campanya de vacunes contra la tos ferina en gestants). Les variables categòriques es presenten com recomptes i percentatges. S'avalua la normalitat de la distribució de les variables contínues mitjançant l'estadístic de Shapiro-Wilks i es descriu com mitjana i desviació estàndard si segueixen una distribució normal o com mediana i rang interquartílic en cas contrari. Per comparar els valors de les variables categòriques s'usen proves exactes (en cas que sigui necessari s'empra la correcció de Yates). Per comparar variables contínues, s'usa la prova de t de Student per a mostres independents si segueixen una distribució normal o proves no paramètriques (U de Mann-Whitney) en cas contrari.

Dins del subgrup de pacients que pertanyen a la campanya d'immunització materna es detallen característiques dels pacients les mares dels quals havien rebut immunització materna.

Dins de la segona fase es realitza comparació entre el grup de nens les mares dels quals varen rebre la vacuna antipertússica durant la gestació i el grup de nens les mares dels quals no la van rebre, amb les tècniques estadístiques mencionades abans.

S'analitza l'impacte del programa de vacunació antipertússica en embarassades en els ingressos: s'obtenen les dades percentuals anuals de la cobertura de vacuna antipertússica entre les dones embarassades des de la implantació per part de l'administració sanitària de l'estratègia de vacunació. Per obtenir un percentatge de cobertura vacunal se'n calcula la mitjana directa en el període d'estudi. Amb aquest percentatge de mitjana es calcula el previsible impacte de la vacunació en l'observació dels ingressos en dos marcs teòrics: la cobertura completa (100%) i la inexistència del programa.

7. RESULTATS

7.1. PRIMERA FASE

Des de març de 2002 fins a febrer de 2016 (14 anys), 389 pacients menors de 18 anys van ser ingressats amb els codis CIE abans mencionats; d'aquests 214 complien el criteri microbiològic d'inclusió dins de l'estudi, és a dir les proves microbiològiques eren positives per *Bordetella* spp.

L'evolució dels pacients va ser majoritàriament bona; van necessitar ingrés a la UCIP un 19,6% dels pacients (v. la figura 1). Dels que van necessitar ingrés a la UCIP, 3 van ser *exitus* i 3 més van patir seqüeles de diferent grau. Les tres pacients que van ser *exitus* (les tres eren nenes) van ingressar els anys 2004, 2007 i 2011, respectivament.

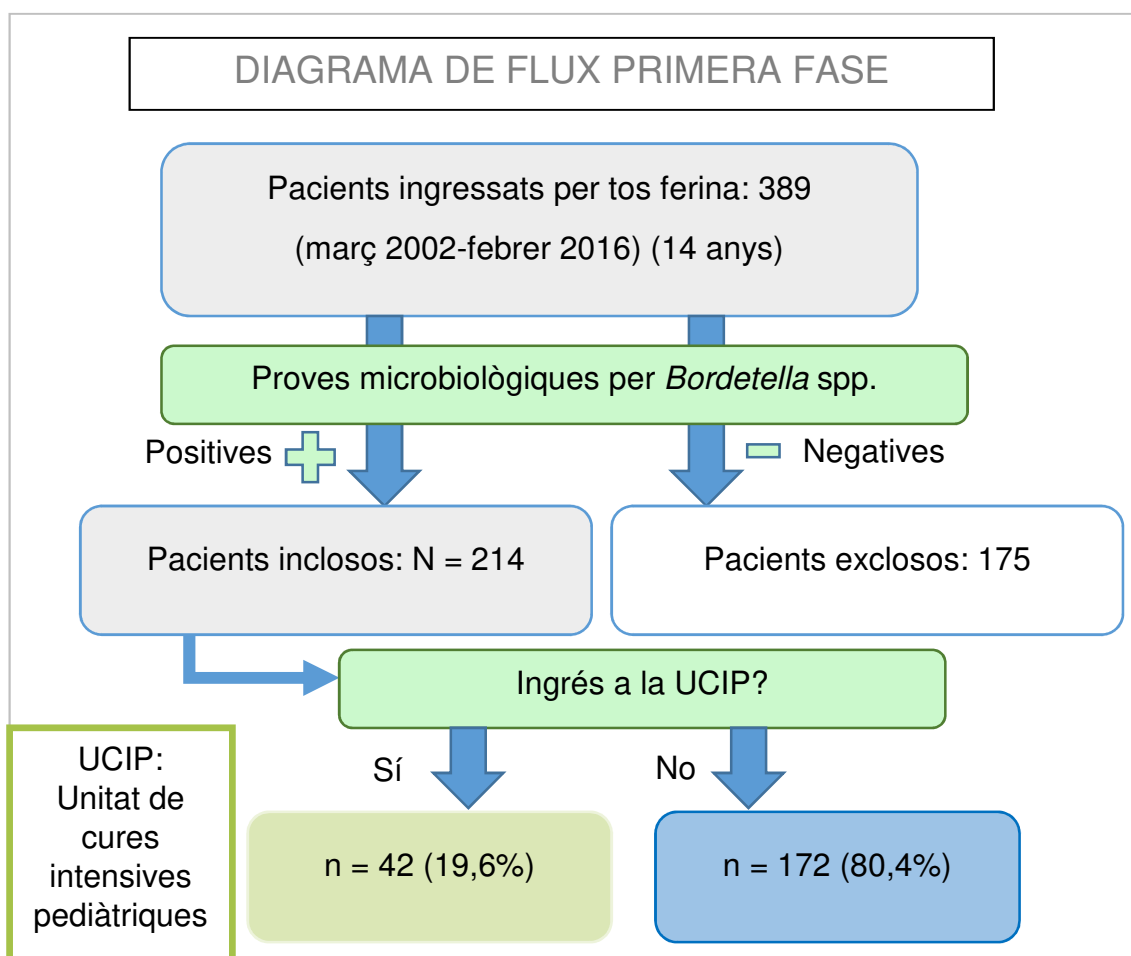


Figura 1. Diagrama de flux de la primera fase de l'estudi.

El nombre de casos per any és relativament estable, amb una mediana de 14,5 ingressos per any (RIQ 10,25–19); a excepció del brot epidèmic del 2011 i la baixa incidència dels anys 2002, 2003 i 2006. No hi va haver ingressos durant els dos primers mesos de 2016 (v. la figura 2).

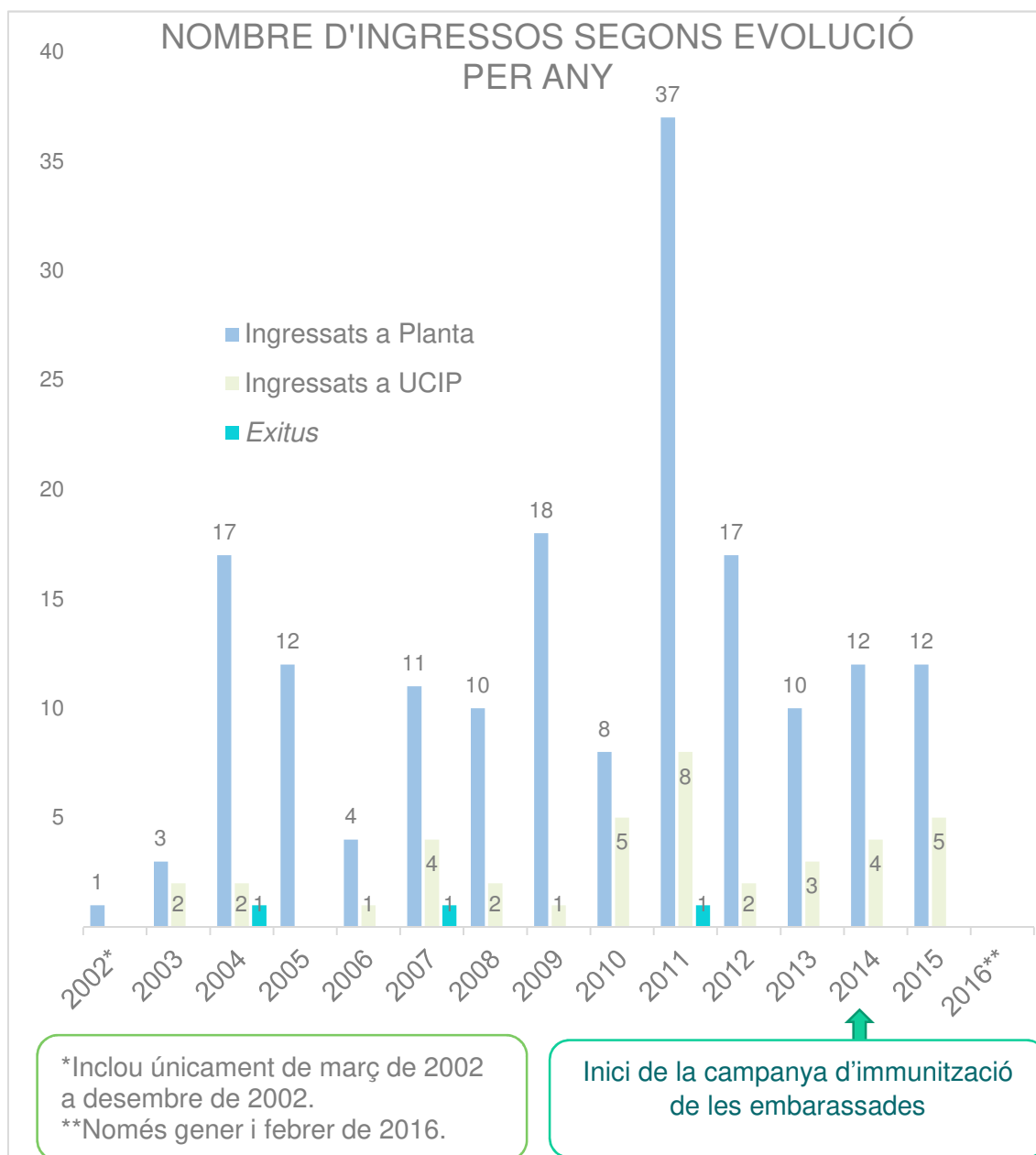


Figura 2. Nombre de pacients ingressats per tos ferina segons l'any.

Encara que va haver-hi ingressos durant tot l'any, els mesos de l'any amb més ingressos van ser els d'estiu (v. la figura 3).

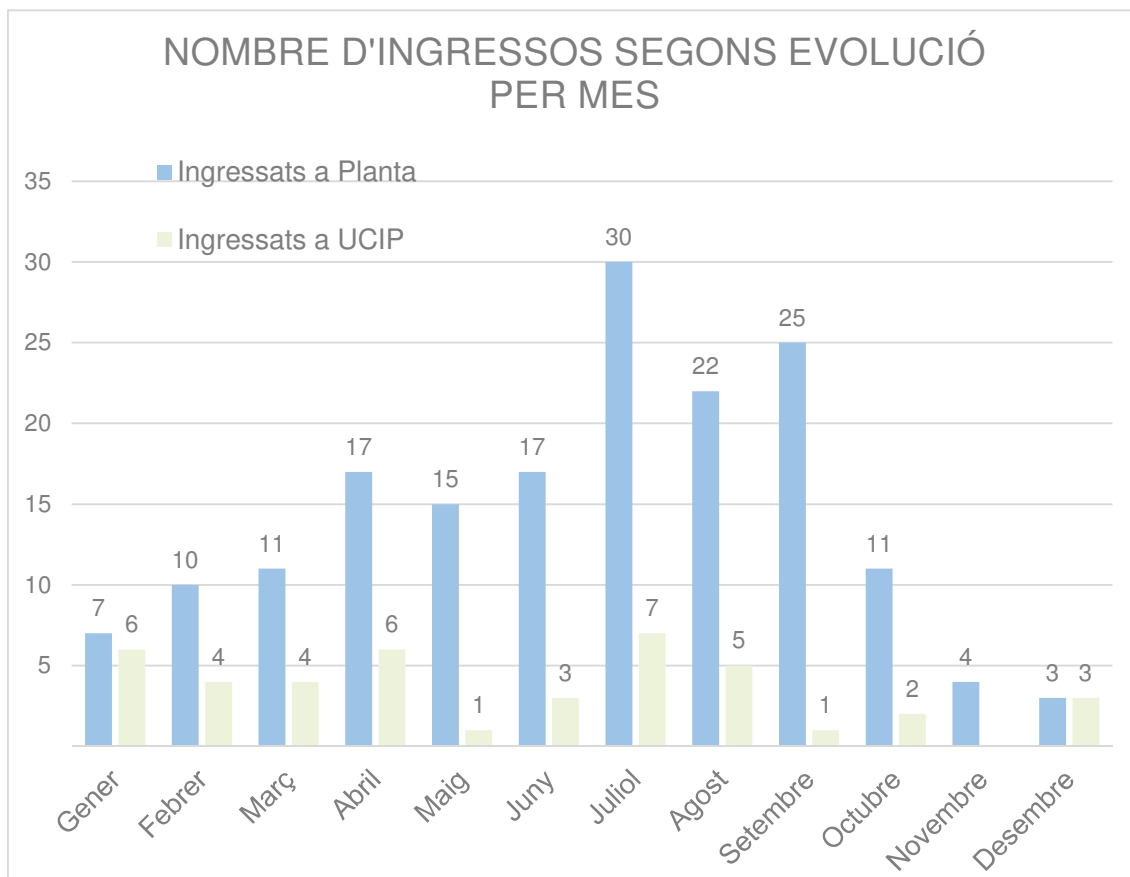


Figura 3. Nombre de pacients ingressats segons el mes de l'any.

7.1.1. CARACTERÍSTIQUES DESCRIPTIVES

DADES DEMOGRÀFIQUES: el 50,5% dels pacients eren de sexe femení (57,1% en el cas dels ingressats a la UCIP). La mediana d'edat va ser de 61 dies (RIQ 39–105,25) (v. la figura 4). Un 95,8% dels pacients eren menors de 12 mesos, un 83,6% menors de 4 mesos i un 46,3% menors de 2 mesos. El 73,1% dels pacients de l'estudi eren d'ètnia blanca (v. la figura 5).

DISTRIBUCIÓ DE L'EDAT DELS PACIENTS

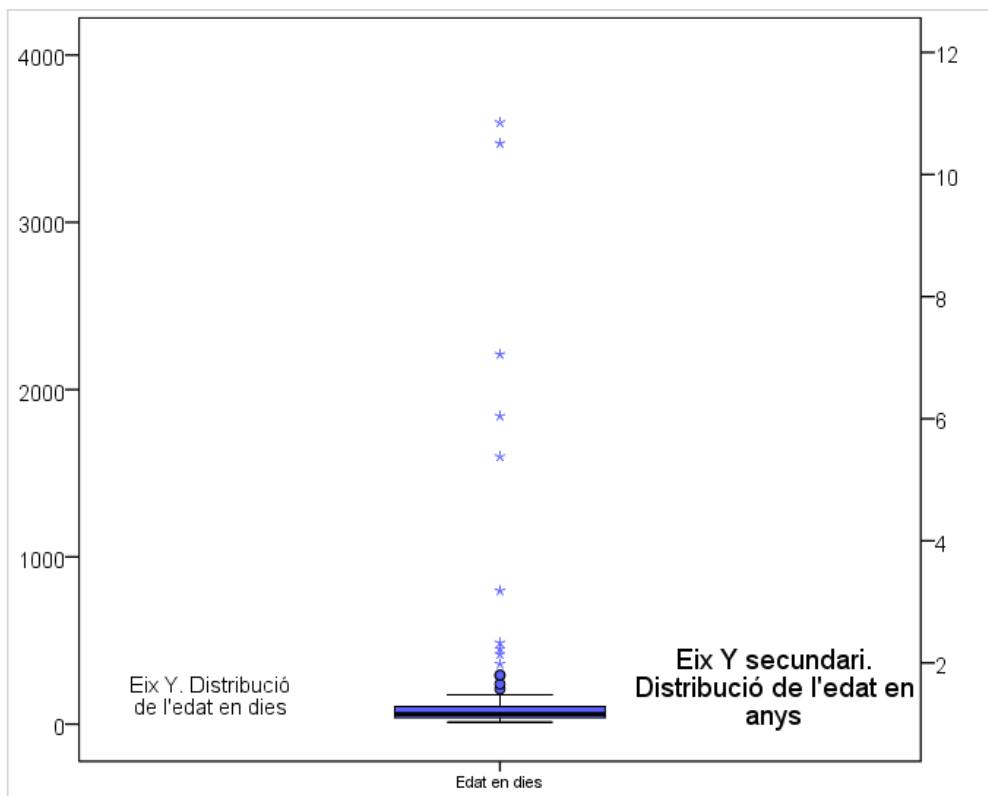


Figura 4. Distribució de l'edat dels pacients inclosos.

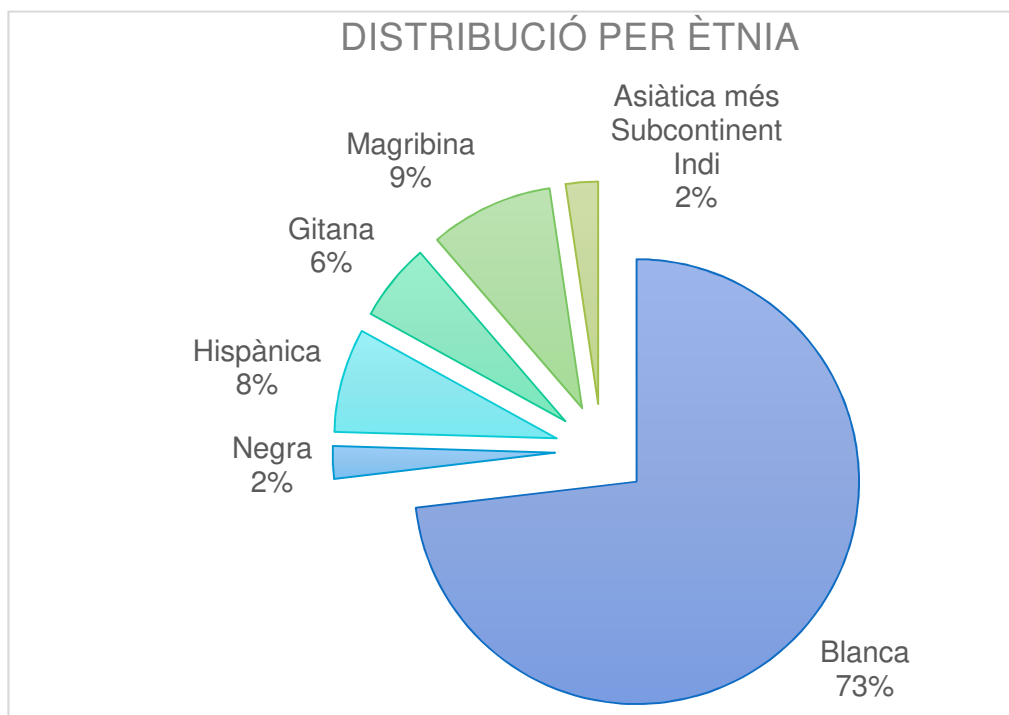


Figura 5. Distribució global dels pacients en funció de l'ètnia.

ANTECEDENTS: en un 86,8% dels pacients de la mostra no constaven antecedents patològics (cinc pacients tenia una cardiopatia, quatre tenien una pneumopatia crònica i un tenia immunodepressió). En 5 pacients constava l'antecedent de distòcia social i en 3 es registrava amuntegament a domicili. Un 12,1% dels pacients eren prematurs.

Un 67,1% dels pacients ingressats no havia rebut cap dosi de vacuna DTPa efectiva contra la tos ferina (almenys 15 dies abans del l'episodi); i 27,7% dels pacients una sola dosi.

La font d'infecció més freqüent van ser els germans, seguits de les mares *(N = 163) (v. la figura 6).

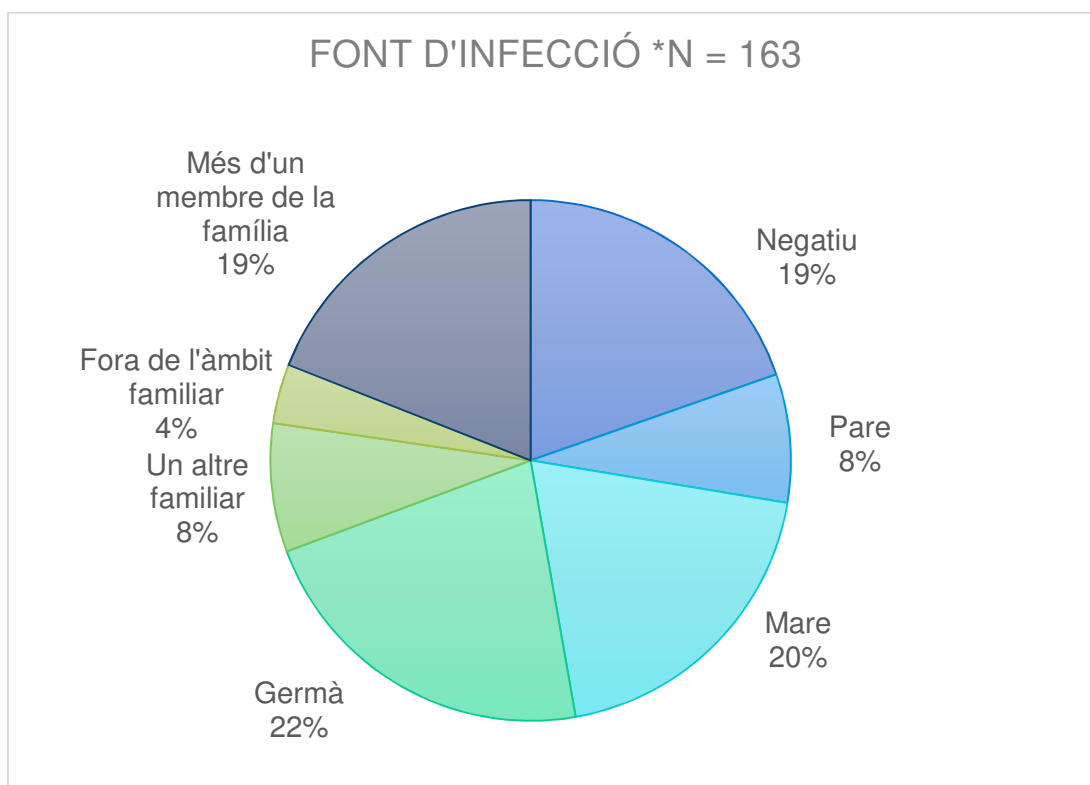


Figura 6. Font d'infecció de la tos ferina.

DADES SOBRE L'INGRÉS: un 13,6% dels pacients provenien d'un altre centre amb una mediana de dies d'estada al centre emissor de 2 dies (RIQ 0,5–4). La mediana d'estada a l'hospital (centre emissor + centre receptor) en total fou de 6 dies (RIQ 4–9). La mediana de dies de quadre catarral abans de l'hospitalització va ser de 7 (RIQ 3–8)* (N = 192) i la de dies de quadre catarral abans d'iniciar el tractament antibiòtic és de 7 (RIQ 4–8) *(N = 192). En els que van ingressar a la UCIP; la mediana de l'estada a la UCIP va ser de 5 (RIQ 2–9,5) dies.

CLÍNICA: el motiu d'ingrés més freqüent va ser la infecció respiratòria amb sospita de tos ferina (70,6%) (v. la figura 7) i el motiu més freqüent d'ingrés a la UCIP va ser la insuficiència respiratòria greu (v. la figura 8).

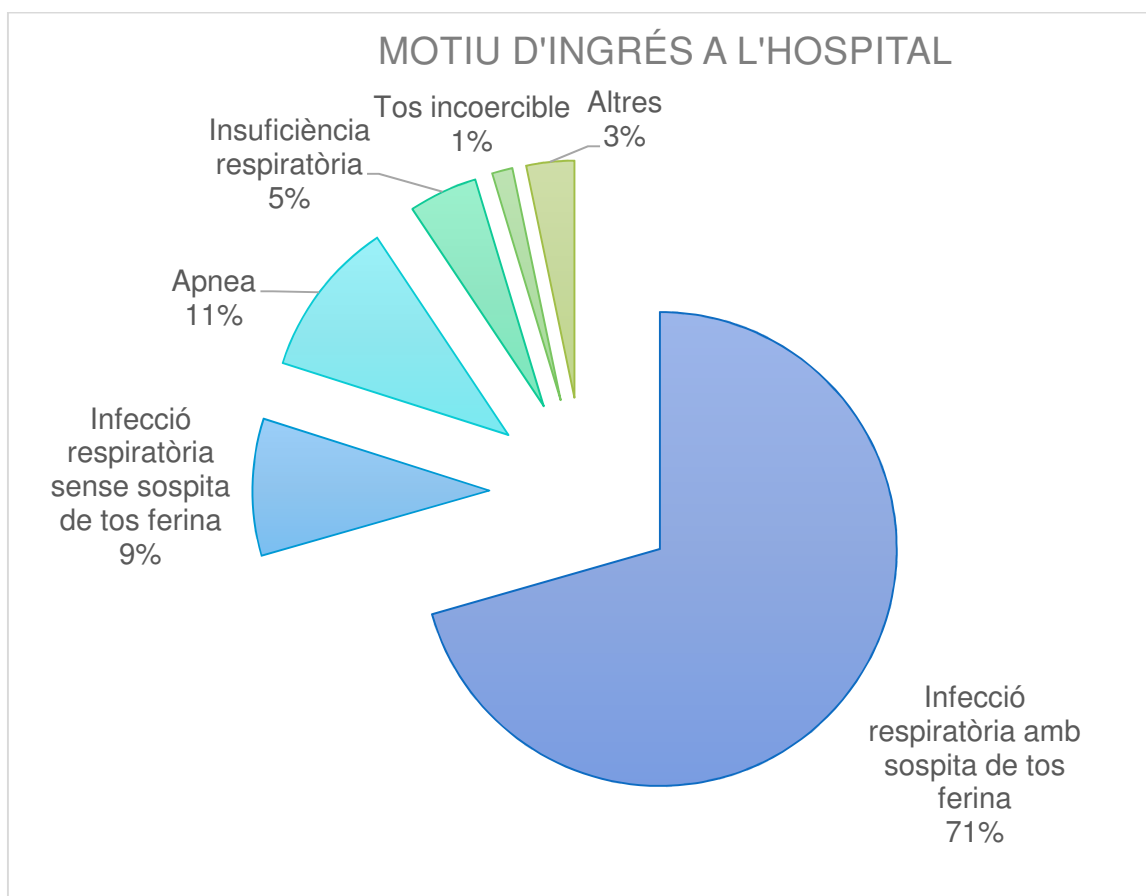


Figura 7. Motiu d'ingrés a l'hospital.

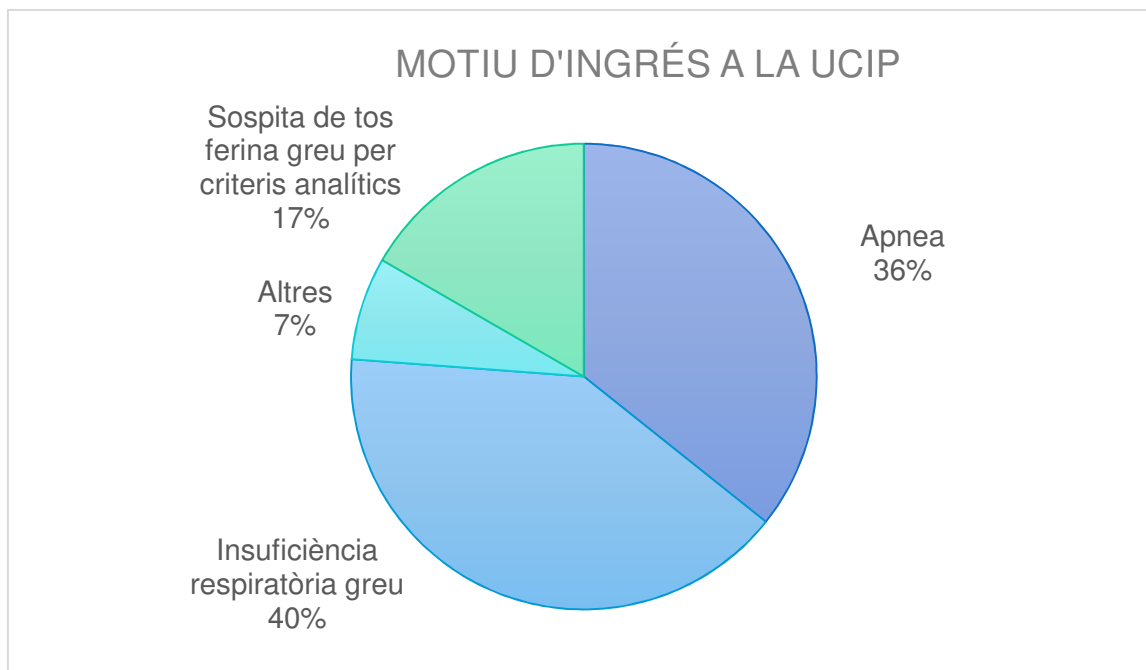


Figura 8. Motiu d'ingrés a la UCIP.

Un 63,4% dels pacients va presentar algun trastorn en l'alimentació, en menor o major grau; un 24,9% va requerir sonda nasogàstrica (SNG) o seroteràpia (STP) (v. la figura 9). Un 50,9% dels pacients va presentar apnea i un 13,6% febre. Només un pacient va presentar convulsions.

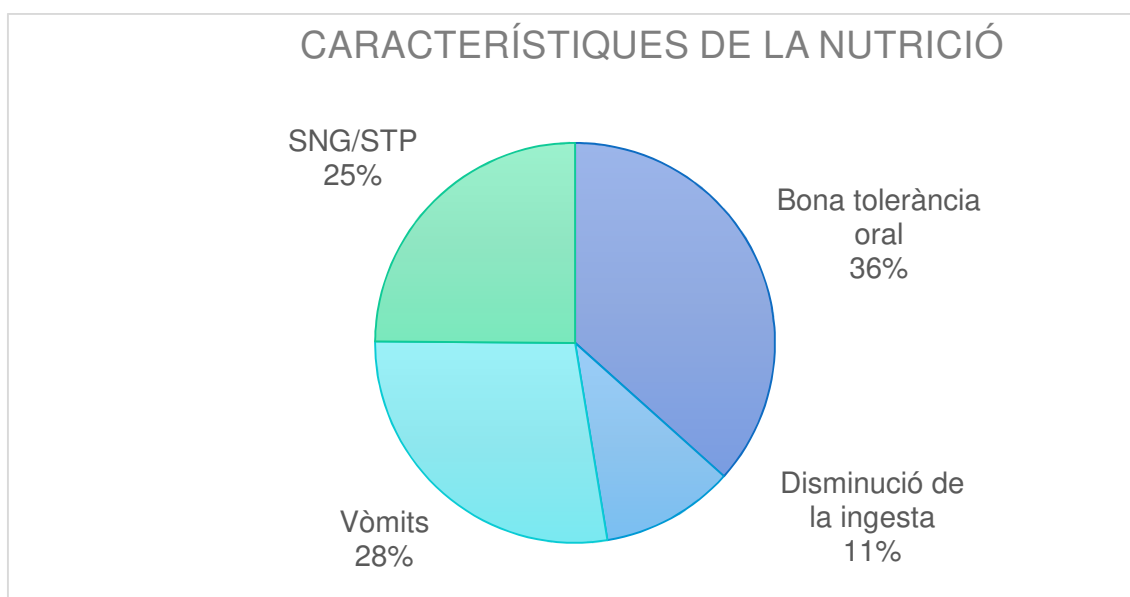


Figura 9. Dificultats en la nutrició en els ingressats per tos ferina.

CONSTANTS: la mediana de pes dels pacients inclosos va ser de 5 kg (RIQ 4,2–6,03). La temperatura axil·lar a l'ingrés va tenir una mediana de 36,6 °C (RIQ 36,3–37). La saturació d'oxigen a l'ingrés mediana era de 98% (RIQ 97–100) *(N = 159).

DIAGNÒSTIC: es va practicar la tècnica de PCR en un 99,5% i la de cultiu en un 79,4% dels pacients. La PCR va donar el diagnòstic microbiològic inicial en 210 pacients (98,1%) i la infecció per *B. pertussis* va suposar un 92,5% dels casos. Només 16 pacients van tenir una infecció per *B. parapertussis* (v. la taula 1).

Taula 1. Concordança en el diagnòstic microbiològic (PCR i cultiu).

	CULTIU negatiu	CULTIU positiu <i>B. pertussis</i>	CULTIU positiu <i>B. parapertussis</i>	CULTIU no vàlid per motius tècnics	CULTIU no realitzat	TOTAL
PCR negativa	0	0	1	0	0	1
PCR positiva <i>B. pertussis</i>	48	93	0	16	40	197
PCR positiva <i>B. parapertussis</i>	3	0	1	6	4	14
PCR no vàlida per motius tècnics	0	1	0	0	0	1
PCR no realitzada	0	0	1	0	0	1
TOTAL	51	94	3	22	44	214

ANÀLISIS: a la taula 2 es mostren les dades d'hemograma inicial i els limfòcits, leucòcits i plaquetes pic. En el 83,6% dels casos la primera analítica realitzada coincidia amb el dia d'ingrés. Les xifres de leucòcits, limfòcits i plaquetes pic habitualment coincidien amb el dia de l'ingrés (v. la taula 3).

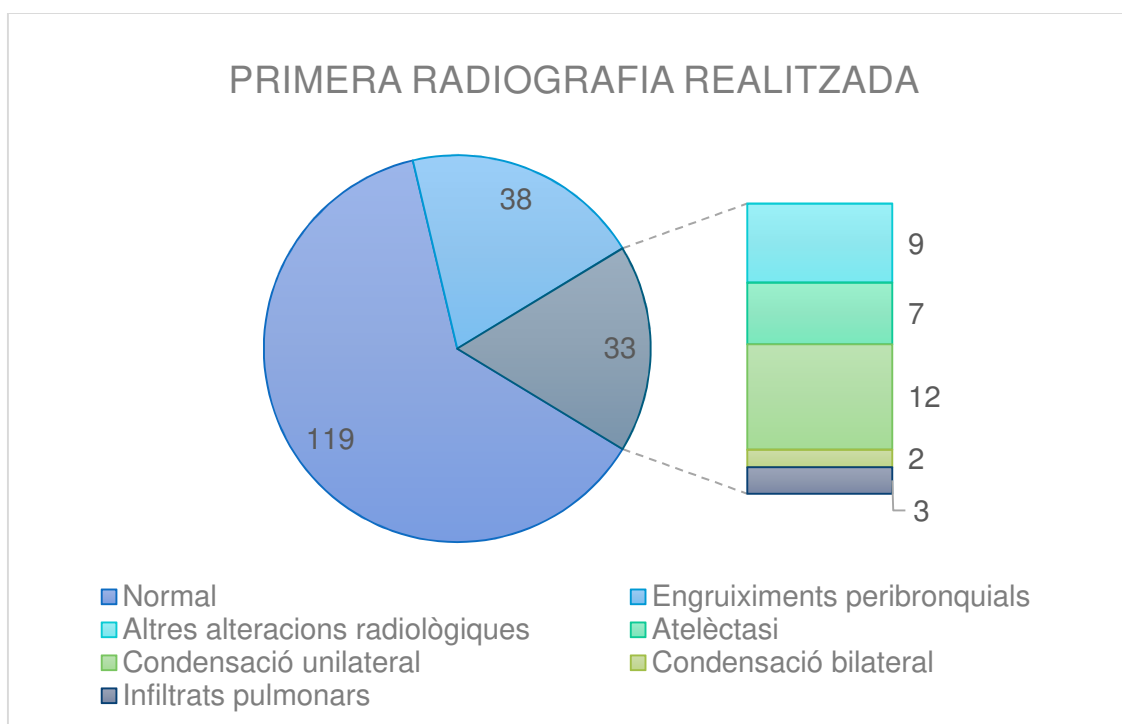
Taula 2. Dades sobre l'hemograma inicial, leucòcits, limfòcits i plaquetes pic.

	Mediana	RIQ	Mínim / màxim
Leucòcits inicials (mm³)	14.800	(11.200–21.530)	4.100 / 63.000
Limfòcits inicials (mm³)	9.179	(6.200–14.074)	448 / 43.470
Plaquetes inicials (mm³)	457.800	(377.550–555.000)	162.000 / 906.400
Leucòcits pic (mm³)	16.300	(11.900–24.200)	5.660 / 84.900
Limfòcits pic (mm³)	10.214	(6.958–18.000)	3.340 / 51.000
Plaquetes pic (mm³)	501.300	(390.500–612.000)	166.900 / 1.300.000

Taula 3. Dades sobre els dies en què s'obtenien les xifres pic de leucòcits, limfòcits i plaquetes respecte a l'ingrés.

	Mediana	RIQ	Mínim / màxim
Dies dels leucòcits pic respecte a l'ingrés	0 dies	(0-3)	-2 / 13 dies
Dies dels limfòcits pic respecte a l'ingrés	0 dies	(0-3)	-4 / 13 dies
Dies de les plaquetes pic respecte a l'ingrés	0 dies	(0-2)	-4 / 59 dies

RADIOLOGIA: es van realitzar una o diverses radiografies de tòrax a 190/214 dels pacients i un 62,6% no tenia alteracions patològiques. El patró patològic més freqüent van ser els engruiximents peribronquials (20%) (v. la figura 10). La localització més habitual de la condensació unilateral en els pacients que la presentaven va ser el pulmó dret (8; en 4 del lòbul superior dret).

**Figura 10.** Patró radiològic de la primera radiografia realitzada.

COINFECCIONS: es va realitzar un aspirat nasofaringi (ANF) per detectar virus en un 91,6% dels pacients i a un 16,8% se'ls va detectar un virus. El virus més freqüentment detectats varen ser els virus parainfluença (45%), seguits del virus respiratori sincicial (VRS) (24%) (v. la figura 11).

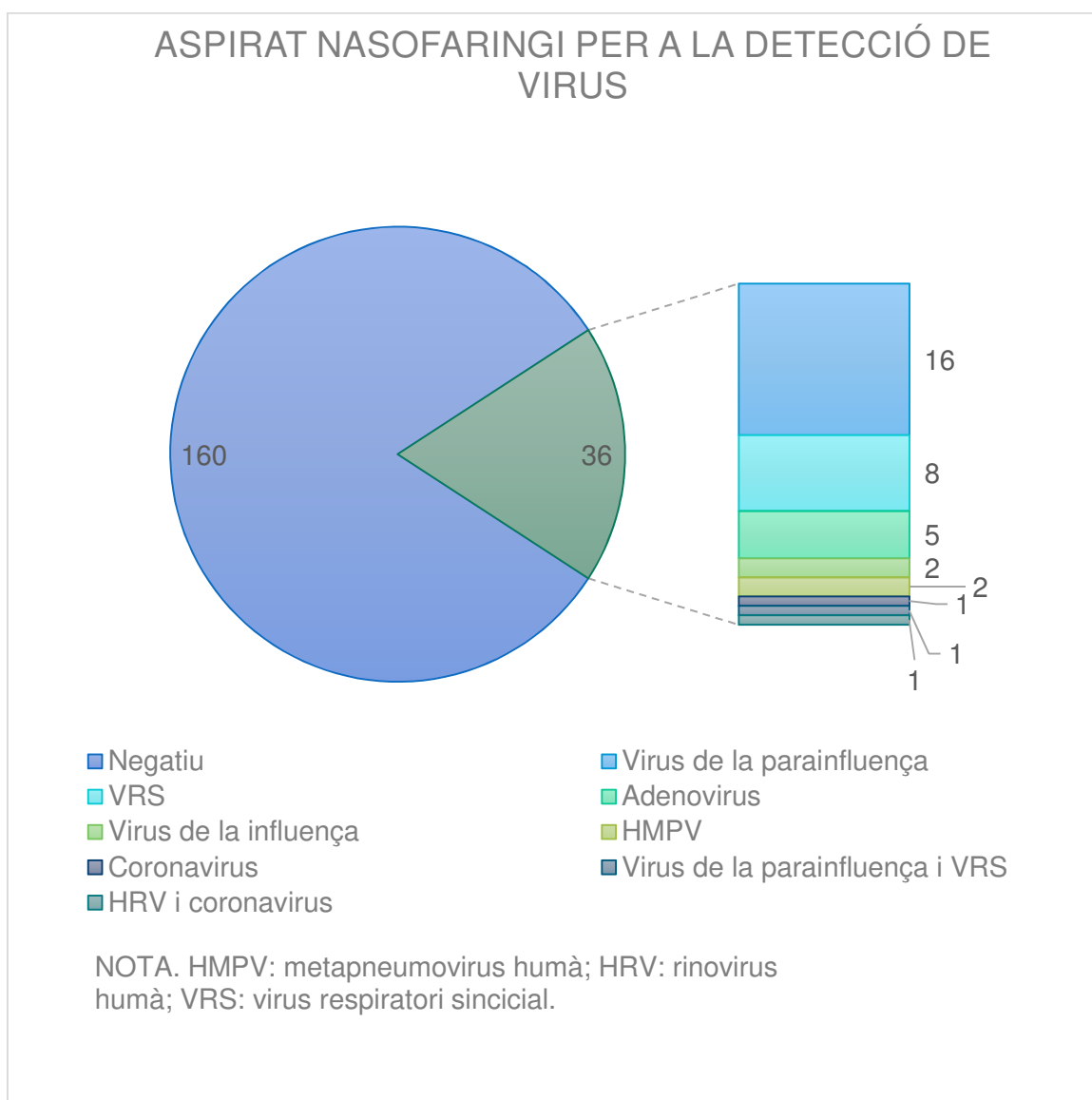


Figura 11. Aspirat nasofaringi per a la detecció de virus.

En 4 dels 12 pacients que es van intubar es va detectar com a coinfecció un bacteri a l'aspirat traqueal; així, en dos pacients es va detectar una sobreinfecció bacteriana precoç per *Haemophilus influenzae* (en un d'aquests pacients es va detectar primer *H. influenzae* i posteriorment *Stenotrophomonas maltophilia* i *Enterobacter cloacae*). En 3 pacients es va detectar una sobreinfecció bacteriana tardana (un d'aquests pacients tindria diversos aspirats traqueals amb coinfecció per bacteris *S. maltophilia*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Comamonas acidovorans* i *Klebsiella pneumoniae*; i un altre tindria *Chryseobacterium indologenes* en l'aspirat traqueal).

ECOCARDIOGRAFIA/HIPERTENSIÓ PULMONAR (HTP): es va fer una ecocardiografia a un 16,4% dels pacients (a un 4,7% dels pacients que van ingressar a planta, i a un 64,3% dels que van ingressar a la UCIP): 9/35 pacients van presentar hipertensió pulmonar. Aquests 9 pacients representen un 21,4% dels pacients que van ingressar a la UCIP. La taula 4 mostra les principals dades analítiques dels pacients amb HTP. Cal destacar que dos d'ells presentaven una analítica inicial pràcticament sense alteracions significatives, tot i que tots ells varen presentar una marcada leucocitosi i limfocitosi durant l'ingrés.

Taula 4. Característiques analítiques i tractament amb macròlids dels pacients amb HTP.

Núm. de pacient	Edat Sexe	Leucòcits inicials/mm³	Limfòcits inicials/mm³	Plaquetes inicials/mm³	leucòcits pic/mm³	Limfòcits pic/mm³	Plaquetes pic/mm³	Dies d'inici dels macròlids respecte a l'ingrés	Exitus
8	20 dies Femení	25.000 (0 dies) ⁸	17.250 (0 dies)	No valorable	56.800 (8 dies)	24.090 (3 dies)	685.000 (14 dies)	1 dia després de l'ingrés	No
13	68 dies Femení	9.800 (0 dies)	6.164 (0 dies)	430.000 (0 dies)	84.900 (4 dies)	29.715 (4 dies)	625.000 (4 dies)	1 dia després de l'ingrés	Sí
49	24 dies Femení	10.500 (0 dies)	7.455 (0 dies)	387.100 (0 dies)	50.400 (3 dies)	21.672 (3 dies)	387.100 (0 dies)	3 dies després de l'ingrés	No

⁸Entre parèntesis a la taula: dies de l'hemograma respecte a l'ingrés. Tots els hemogrames van ser al moment de l'ingrés o posteriors.

TOS FERINA A PEDIATRIA: FACTORS PRONÒSTIC D'EVOLUCIÓ EN EL PACIENT HOSPITALITZAT

54	28 dies Femení	38.900 (1 dia)	28.397 (1 dia)	501.000 (1 dia)	55.800 (4 dies)	28.483 (2 dies)	630.300 (4 dies)	3 dies després de l'ingrés	Sí
108	47 dies Masculí	26.400 (0 dies)	13.728 (0 dies)	186.400 (0 dies)	45.600 (1 dia)	26.448 (1 dia)	586.100 (13 dies)	1 dia després de l'ingrés	No
113	32 dies Femení	45.200 (4 dies)	24.408 (4 dies)	438.500 (4 dies)	45.200 (4 dies)	24.408 (4 dies)	544.300 (5 dies)	4 dies després de l'ingrés	Sí
142	23 dies Femení	38.200 (0 dies)	23.302 (0 dies)	640.800 (0 dies)	38.200 (0 dies)	23.302 (0 dies)	739.000 (10 dies)	El dia de l'ingrés	No
149	60 dies Masculí	38.940 (0 dies)	32.140 (0 dies)	820.000 (0 dies)	38.940 (0 dies)	32.140 (0 dies)	820.000 (0 dies)	7 dies abans de l'ingrés	No
199	31 dies Masculí	63.000 (10 dies)	34.020 (10 dies)	893.000 (10 dies)	63.000 (10 dies)	34.020 (10 dies)	1.300.000 (24 dies)	El dia de l'ingrés	No

7.1.2. TRACTAMENT

En la majoria de pacients els macròlids es van iniciar el dia d'ingrés (v. la figura 12). La majoria dels pacients varen rebre tractament exclusivament amb un macròlid: azitromicina 84,6% i eritromicina 1,9%. La resta, 13,5%, varen rebre macròlids i d'altres antibiòtics —especialment amoxicil·lina/àcid clavulànic—, pautats majoritàriament de manera empírica (v. la taula 5). Alguns pacients varen rebre múltiples tractaments antiinfecciosos. Per sospita de septicèmia 11 pacients van rebre cefotaxima.

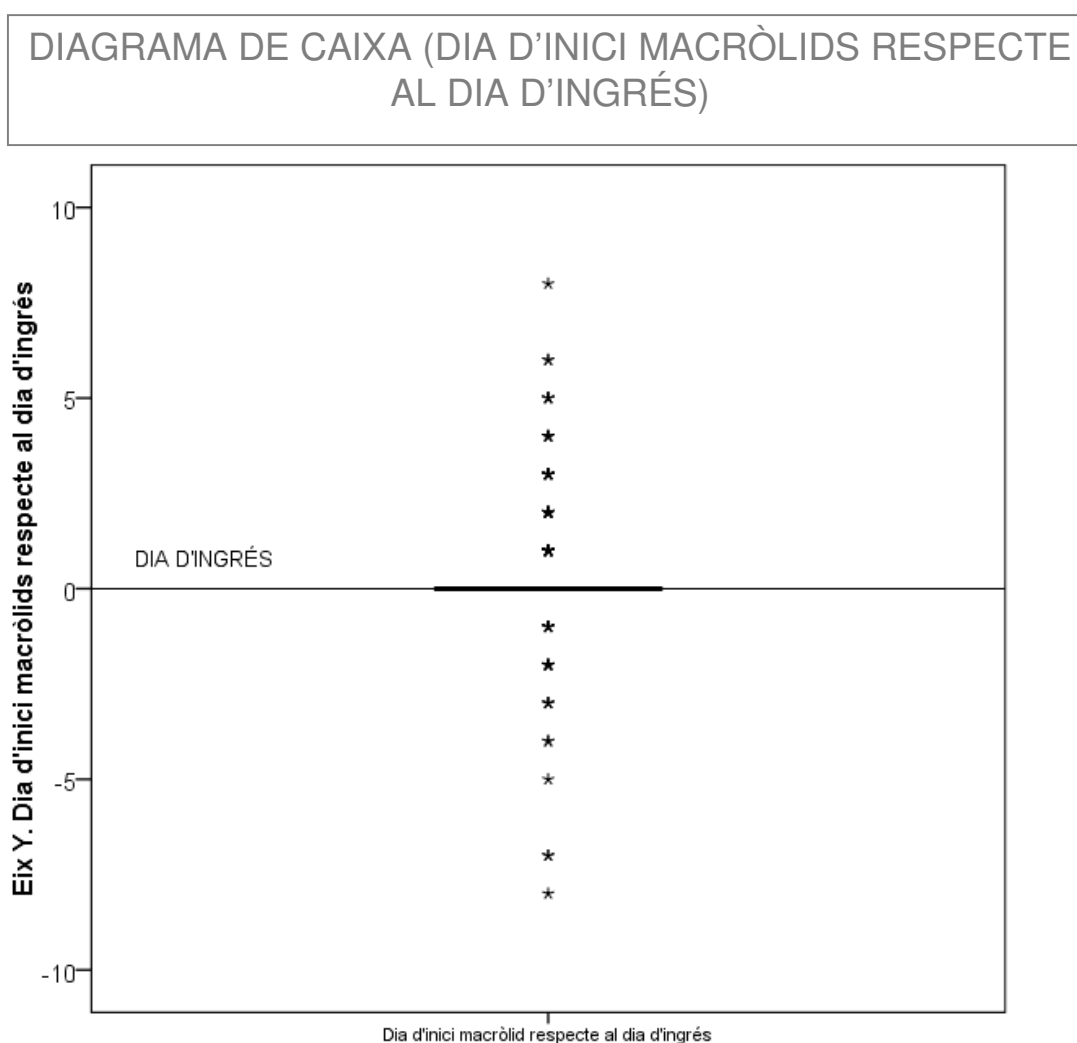


Figura 12. Distribució del dia d'inici dels macròlids respecte al dia d'ingrés.

Taula 5. Resum dels tractaments antibiòtics administrats durant l'ingrés dels pacients inclosos a l'estudi.

Antibiòtic	
Azitromicina	84,6%
Eritromicina	1,9%
Macròlid i amoxicil·lina/àcid clavulànic	4,7%
Macròlid més amoxicil·lina/àcid clavulànic més d'altres antibiòtics	3,7%
Macròlid més d'altres antibiòtics diferents d'amoxicil·lina/àcid clavulànic	5,1%

Un 37,9% dels pacients ingressats va necessitar oxigenoteràpia (50,6% van ser nenes). Respecte a la resta de modalitats de suport respiratori, 22 ingressats van rebre suport amb cànules d'alt flux (50% varen ser de sexe femení), 12 pacients van rebre ventilació mecànica invasiva (91,7% dones, $p = 0,005$), 5 pacients (totes nenes) van necessitar VAFO i 9 pacients van requerir òxid nítric (88,9% de sexe femení, $p = 0,035$).

Set pacients van rebre prostaciclina (85,7% de sexe femení), i 7 drogues inotròpiques (totes nenes) ($p = 0,014$). Només 4 pacients van rebre suport amb circulació extracorpòria, dos d'aquests pacients van ser *exitus* i els altres dos van presentar seqüeles (v. la taula 6). Només una nena va acabar sent *exitus* sense haver rebut ET i no havent arribat a entrar en ECMO (v. l'annex 1), un dels tractaments que va rebre va ser òxid nítric. A les quatre nenes que van entrar en ECMO se'ls va administrar òxid nítric (v. l'annex 2).

Taula 6. Característiques analítiques i evolució dels pacients sotmesos a ECMO.

Núm. de pacient	Edat a l'ingrés i sexe	Durada ECMO	Leucòcits inicials/mm ³	Limfòcits inicials/mm ³	Plaquetes inicials/mm ³	Leucòcits pic/mm ³	Limfòcits pic/mm ³	Plaquetes pic/mm ³	Seqüeles/Exitus	Any
49	24 dies Femení	27 dies	10.500	7.455	387.100	50.400	21.672	387.100	— Traqueostomia, pneumopatia i HTP lleu. — Retard psicomotor i dèficit visual. — Estancament ponderal i portadora gastrostomia.	2007
54	28 dies Femení	33 dies	38.900	28.397	501.000	55.800	28.483	630.300	<i>Exitus</i>	2007
113	32 dies Femení	32 dies	45.200	24.408	438.500	45.200	24.408	544.300	<i>Exitus</i>	2011
187	27 dies Femení	15 dies	23.150	11.019	428.000	60.480	30.600	672.000	Trombosis carotídia i jugular dreta.	2014

Va rebre heparina un 15,9% i IGIV (2 g/kg) un 17,8% dels pacients, respectivament. A la pràctica, un 81,6% dels que van rebre IGIV van rebre també heparina. En les anàlisis practicades abans de l'administració d'IGIV el valor de tendència central era de 30.120 leucòcits/mm³ i 21.894 limfòcits/mm³. La distribució percentil·lar del nombre de leucòcits, limfòcits i plaquetes després de l'administració d'IGIV va ser significativament menor respecte als valors previs a l'administració (v. la taula 7).

Si es comparen el grup que va rebre IGIV i el que no hi ha diferències significatives quant a l'administració de diferents tractaments. El grup que rebia IGIV va rebre més oxigenoteràpia (84,2% *versus* 27,8%) ($p < 0,001$), més òxid nítric (18,4% *versus* 1,1%) ($p < 0,001$) i més ventilació mecànica (23,7% *versus* 1,7%) ($p < 0,001$). A més, el grup que va rebre IGIV va necessitar una mediana de 7 (RIQ 1–14,75) dies d'oxigenoteràpia, mentre que els que no se'ls administrava IGIV rebien una mediana de 0 (RIQ 0–1,75) dies d'oxigenoteràpia ($p < 0,001$).

No es van trobar diferències entre el grup que rebia IGIV i els que no respecte al sexe dels pacients (57,9% i 48,9%, respectivament). De les 3 nenes que van morir, a 2 se'ls va administrar IGIV ($p = 0,082$). Els 3 que van quedar amb seqüeles tots 3 havien rebut IGIV.

Taula 7. Dades sobre l'hemograma previ i posterior a l'administració d'immunoglobulina intravenosa polivalent.

	Hemograma abans de l'administració d'IGIV	Hemograma després de l'administració d'IGIV ⁹	p
Leucòcits (mm³)	30.120 (RIQ 23.250–42.650)	21.200 (RIQ 17.550–26.550)	< 0,001
Limfòcits (mm³)	21.894 (DE = 8.758)	14.929 (DE = 5.695)	< 0,001
Plaquetes (mm³)	498.191,89 (DE = 203.944)	418.400 (RIQ 296.200–540.100)	0,026

⁹ Les anàlisis van ser practicades poques hores després de completar el tractament amb IGIV.

Només en 8 dels pacients ingressats es va practicar ET (dos cops en un d'ells), 5 van presentar seqüeles i 2 van ser *exitus* (v. la taula 8). Dels 8 pacients que van rebre exsanguinotransfusió 7 van ser de sexe femení.

Abans de la pràctica d'ET la xifra de leucòcits va ser de mitjana 42.246 (DE = 15.653). De la mateixa manera que amb el tractament amb immunoglobulina intravenosa —i fins i tot mostrant un major descens amb el tractament—, la xifra de leucòcits, limfòcits i plaquetes després de l'administració d'ET va ser significativament inferior respecte als valors previs a aquest tractament (v. la taula 9).

Taula 8. Característiques dels pacients que van rebre exsanguinotransfusió.

Núm. de pacient	Edat a l'ingrés i sexe	Dies respecte a l'ingrés en què es practica ET	Nombre d'ET i volèmies (80 cc/kg)	HTP	Seqüeles/Exitus	Any
49	24 dies Femení	Quart dia	Una més de dues volèmies	Sí	Seqüeles. —Traqueostomia, pneumopatia i HTP lleu. — Retard psicomotor i dèficit visual. — Estancament ponderal i portadora gastrostomia.	2007
54	28 dies Femení	Quart dia	Una d'una volèmia	Sí	<i>Exitus</i>	2007
61	24 dies Femení	Segon dia	Una de doble volèmia	No	Sense seqüeles	2008

113	32 dies Femení	Cinquè dia	Dues de doble volèmia	Sí	<i>Exitus</i>	2011
142	23 dies Femení	Segon dia	Una de doble volèmia	Sí	Sense seqüeles	2011
153	41 dies Femení	Novè dia	Una de doble volèmia	No	Sense seqüeles	2012
187	27 dies Femení	Vuitè dia	Una de 3 volèmies	No	Seqüeles. Trombosi carotídia i jugular dreta	2014
199	31 dies Masculí	Onzè dia	Una d'1,5 volèmia	Sí	Seqüeles. Pneumopatia (continua O ₂ a l'alta)	2015

Taula 9. Dades sobre l'hemograma previ i posterior a l'exsanguinotransfusió.

	Hemograma abans de l'administració d'ET	Hemograma després de l'administració d'ET¹⁰	p
Leucòcits (mm³)	42.246 (SD = 15.653)	14.569 (SD = 5.155)	0,012
Limfòcits (mm³)	22.395 (SD = 7.536)	6.168 (SD = 2.786)	0,012
Plaquetes (mm³)	491.779 (SD = 263.579)	137.900 (RIQ 126.150–143.875)	0,017

¹⁰ Hemograma practicat immediatament després de l'ET.

7.1.3. ANÀLISI SEGONS L'EVOLUCIÓ

Es comparen les característiques dels dos grups d'interès, el de pacients amb evolució favorable (n = 172) i el de pacients que van requerir ingrés a la UCIP (n = 42).

CARACTERÍSTIQUES BASALS: la taula 10 presenta les característiques basals d'aquests grups. Les dues poblacions eren comparables per la majoria de característiques, únicament es van detectar diferències estadísticament significatives en el percentatge de pacients amb immunització contra la tos ferina, l'edat dels pacients, el pes i la saturació inicial, totes elles menors en els pacients que van requerir ingrés a la UCIP.

Taula 10. Característiques basals de cada grup.

	No ingrés a la UCIP n = 172	Ingrés a la UCIP n = 42	p
Sexe masculí	88 (51,2%)	18 (42,9%)	0,391
Edat en dies	70 (RIQ 45–114)	40 (RIQ 27,75–57)	< 0,001
No antecedents cardiopatia/pneumopatia	164 (96,5%)	39 (92,9%)	0,306
Cardiopatia	3 (1,8%)	2 (4,8%)	
Pneumopatia	3 (1,8%)	1 (2,4%)	
Gestació a terme	142 (88,2%)	34 (82,9%)	0,423
Cap dosi de vacuna contra la tos ferina¹¹	101 (59,1%)	42 (100%)	< 0,001

¹¹En aquesta taula, en l'apartat "vacuna contra la tos ferina", només es fa referència a la immunització administrada al nen, i no a les vacunes que puguin haver estat administrades durant la gestació.

Alguna dosi de vacuna contra la tos ferina	70 (40,9%)	0	
Pes en kg	5,28 (RIQ 4,3–6,24)	4,27 (RIQ 3,545–4,99)	< 0,001
Temperatura axil·lar a l'ingrés en °C	36,6 (RIQ 36,3–36,9)	36,5 RIQ (36,3–37)	0,716
Saturació d'O₂ a l'ingrés *(N = 159)	99 (RIQ 98–100)	98 (RIQ 93–100)	0,018
Font d'infecció *(N = 163):			0,166
<ul style="list-style-type: none"> • Negatiu • Pare • Mare • Germà • Un altre familiar • Fora de l'àmbit familiar • Més d'un membre de la família amb tos 	<ul style="list-style-type: none"> • 27 (20,6%) • 12 (9,2%) • 20 (15,3%) • 31 (23,7%) • 11 (8,4%) • 6 (4,6%) • 24 (18,3%) 	<ul style="list-style-type: none"> • 5 (15,6%) • 1 (3,1%) • 12 (37,5%) • 5 (15,6%) • 2 (6,3%) • 0 • 7 (21,9%) 	
Ètnia:			0,566
<ul style="list-style-type: none"> • Blanca • Magribina • Negra • Hispànica • Asiàtica (i subcontinent indi) • Gitana 	<ul style="list-style-type: none"> • 127 (73,8%) • 14 (8,1%) • 3 (1,7%) • 13 (7,6%) • 3 (1,7%) • 10 (5,8%) 	<ul style="list-style-type: none"> • 28 (66,7%) • 5 (11,9%) • 2 (4,8%) • 3 (7,1%) • 2 (4,8%) • 2 (4,8%) 	

TIPUS D'INGRÉS: el percentatge de pacients derivats d'un altre centre va ser superior —possiblement en relació al fet que es tracta d'un centre de referència de pacients crítics— en el grup de pacients que varen requerir ingrés a la UCIP ($p < 0,001$). També l'estada hospitalària va ser més llarga en els pacients de la UCIP, sense trobar-se diferències en la resta de dades relacionades amb l'ingrés (v. la taula 11).

Taula 11. Característiques del tipus d'ingrés a cada grup.

	No ingrés a la UCIP n = 172	Ingrés a la UCIP n = 42	p
Derivació des d'un altre centre	5 (2,9%)	24 (57,1%)	< 0,001
Estada hospitalària (dies)	5 (RIQ 4–7)	15 (RIQ 9–20)	< 0,001
Dies de quadre catarral previs a l'hospitalització* (N = 192)	7 (RIQ 3–8)	5 (RIQ 3–7)	0,241
Dies de quadre catarral previs a l'inici del tractament antibiòtic *(N = 192)	7 (RIQ 4–9)	5,5 (RIQ 4–7)	0,438

CLÍNICA: es van demostrar diferències estadísticament significatives en el motiu d'ingrés (major nombre de pacients amb insuficiència respiratòria i/o apnea en els pacients ingressats a la UCIP) i les característiques de la nutrició (major necessitat de SNG/STP en el grup de pacients que va requerir UCIP (v. la taula 12). L'únic pacient que va presentar clínica de convulsió pertanyia al grup d'ingressats a la UCIP.

Taula 12. Dades sobre el tipus d'ingrés segons el grup.

	No ingrés a la UCIP n = 172	Ingrés a la UCIP n = 42	p
Motiu d'ingrés:			< 0,001
<ul style="list-style-type: none"> • Infecció respiratòria sospita de tos ferina • Infecció respiratòria no sospita de tos ferina • Apnea • Insuficiència respiratòria • Tos incoercible • Altres 	<ul style="list-style-type: none"> • 134 (77,9%) • 12 (7%) • 15 (8,7%) • 4 (2,3%) • 3 (1,7%) • 4 (2,3%) 	<ul style="list-style-type: none"> • 17 (40,5%) • 8 (19%) • 8 (19%) • 6 (14,3%) • 0 • 3 (7,1%) 	
Presenten apnea	72 (41,9%)	37 (88,1%)	< 0,001
Presenten febre	20 (11,6%)	9 (21,4%)	0,128
Nutrició:			< 0,001
<ul style="list-style-type: none"> • Bona tolerància • Disminució ingesta • Vòmits • SNG/STP 	<ul style="list-style-type: none"> • 72 (41,9%) • 21 (12,2%) • 58 (33,7%) • 21 (12,2%) 	<ul style="list-style-type: none"> • 6 (14,6%) • 2 (4,9%) • 1 (2,4%) • 32 (78%) 	

MICROBIOLOGIA: no es varen detectar diferències estadísticament significatives quant a les espècies de *Bordetella* entre els dos grups ($p = 1$). Tampoc hi va haver diferències quant a la presència de coinfeccions virals (16,2% dels pacients de planta presentaven un virus a l'ANF¹², i en el cas de la UCIP aquest percentatge era del 26,2%) ($p = 0,176$).

ANÀLISIS: pel que fa a les característiques analítiques es van observar diferències estadísticament significatives en els leucòcits, limfòcits i plaquetes inicials; i en els leucòcits, limfòcits i plaquetes pic. En l'últim hemograma realitzat en els pacients, només es van trobar diferències en els leucòcits (v. la taula 13).

Taula 13. Característiques de l'anàlisi de sang en els dos grups.

	No ingrés a la UCIP n = 172	Ingrés a la UCIP n = 42	p
Leucòcits inicials (mm³)	13.700 (RIQ 10.600–18.800)	22.135 (RIQ 14.900–36.002,5)	< 0,001
Limfòcits inicials (mm³)	8.412 (RIQ 6.017,5–12.351)	13.901 (RIQ 9.934,25–21.575,5)	< 0,001
Plaquetes inicials (mm³)	449.700 (RIQ 367.450–540.200)	527.700 (RIQ 400.200–708.500)	0,013
Leucòcits pic (mm³)	14.800 (RIQ 11.035–20.950)	34.500 (RIQ 20.872,5–46.040)	< 0,001
Limfòcits pic (mm³)	9.176 (RIQ 6.642,5–13.054)	20.922 (RIQ 13.659–29.936,25)	< 0,001
Plaquetes pic (mm³)	473.000 (RIQ 383.400–566.200)	628.150 (RIQ 502.750–748.475)	< 0,001

¹²Els pacients als quals no es va realitzar ANF pertanyien al grup de no ingrés a la UCIP (18 en total); es compten com a valors perduts.

Leucòcits finals (mm³)	11.900 (RIQ 9.600–15.465)	15.115 (RIQ 11.735–19.050)	0,001
Limfòcits finals (mm³)	7.628 (RIQ 5.804–10.457)	9.122,5 (RIQ 6.136,25–13.492)	0,104
Plaquetes finals (mm³)	406.500 (RIQ 341.300–503.900)	464.000 (RIQ 304.025–650.100)	0,191
Natrèmia inicial (mmol/L) *(N = 181)	137 (RIQ 135–139)	137 (RIQ 135–139,25)	0,983

RADIOGRAFIA: els pacients que van ingressar a la UCIP tenien més freqüentment la radiografia inicial patològica (57,1%) que els que ingressaven a la planta d'hospitalització (31,8%) *(N = 190) (p = 0,004).

TRACTAMENT: a la taula 14 es detalla la freqüència d'administració dels tractaments segons si pertanyien o no al grup de la UCIP.

Taula 14. Freqüència d'administració de tractament segons el grup.

	No ingrés a la UCIP n = 172	Ingrés a la UCIP n = 42	p
Antibioteràpia			< 0,001
Azitromicina (únicament)	158 (91,9%)	23 (54,8%)	
Eritromicina (únicament)	3 (1,7%)	1 (2,4%)	
Macròlids més altres antibiòtics	11 (6,4%)	18 (42,9%)	
Oxigenoteràpia rebuda	40 (23,3%)	41(97,6%)	< 0,001
Immunoglobulina administrada	16 (9,3%)	22 (52,4%)	< 0,001

Heparina administrada	10 (5,8%)	24 (57,1%)	< 0,001
Òxid nítric administrat	0	9 (21,4%)	< 0,001

La durada de l'oxigenoteràpia en el grup de la UCIP va tenir una mediana de 10,5 dies (RIQ 6,5–15,5), mentre que en el grup que no ingressava a la UCIP la mediana va ser de 0 dies (RIQ 0–0; $p < 0,001$).

L'inici d'un macròlid després del dia de l'ingrés comporta una probabilitat d'ingressar a la UCIP de gairebé quatre vegades major que rebre'l des d'abans d'ingressar o el mateix dia de l'ingrés (*odds ratio* de 3,9 i intervals de confiança al 95% d'1,9 a 8,0 i $p < 0,001$) (v. la figura 13).

DIAGRAMA DE CAIXES (DIA D'INICI MACRÒLIDS RESPECTE AL DIA D'INGRÉS SEGONS GRUP)

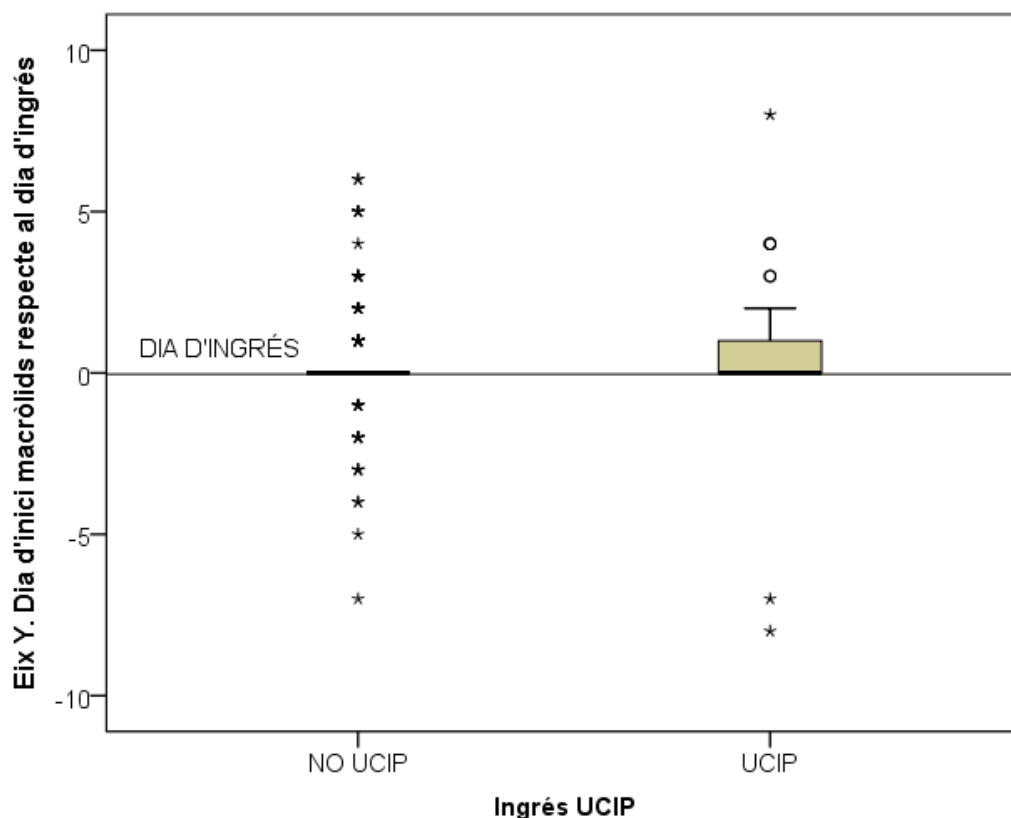


Figura 13. Distribució del dia d'inici dels macròlids respecte al dia d'ingrés segons cada grup.

7.1.4. ANÀLISI DE PUNTS DE TALL DE REFERÈNCIA D'EVOLUCIÓ

Es cerquen els punts de tall de referència de leucòcits, limfòcits i plaquetes inicials i pic amb més probabilitats predictives pel que fa a la probabilitat d'ingrés a la UCIP. Per cada punt de tall de referència d'una variable cercat es construeix una taula resum amb l'anàlisi estadística. En la taula resum de cada punt de tall de referència s'hi troben diferents punts de tall de la variable en estudi categoritzada per la distribució percentil·lar ($P_{25}, P_{33}, P_{50}, \dots$). En els diferents punts de tall de la variable categoritzada ($P_{25}, P_{33}, P_{50}, \dots$), detallats en files de la taula, es prova el comportament univariant i multivariant amb l'edat. El punt de tall de la variable categoritzada que obté majors probabilitats predictives del model s'escull com a punt de tall de referència, i es marca en color blau a la taula.

PUNT DE TALL DELS LIMFÒCITS INICIALS PEL QUE FA A L'INGRÉS A LA UCIP

Per cercar el punt de tall dels limfòcits inicials que és referència d'ingrés a la UCIP es prova el comportament univariant de cadascuna de les variables de la distribució percentil·lar i es pot veure que des del mateix percentil 25 (els que tenen més de 6.200 limfòcits) ja tenen una significativa major probabilitat d'ingressar a la UCIP de gairebé 3 vegades més (*odds ratio* de 2,94 amb un interval de confiança d'1,09 a 7,9) i això continua en augment fins als 10.000 limfòcits. Els que tenen més de 10.000 limfòcits ingressen a la UCIP més de 5 vegades més que no pas els que tenen els limfòcits per sota de 10.000. Cal dir que a partir del percentil 66 la probabilitat d'ingrés a la UCIP baixa en comparació a la progressió dels punts de tall dels altres percentils (tot i que és més alta que en el percentil 25). El punt de tall dels 10.000 limfòcits inicials també és el que obté les majors probabilitats predictives del model amb la variable edat categoritzada i el valor de limfòcits categoritzat a 10.000 limfòcits.

Les diferents accions acaben justificant el punt de tall dels limfòcits inicials en 10.000 mm^3 com a referència de la probabilitat d'ingrés a la UCIP (v. la taula 15).

Taula 15. Punt de tall dels limfòcits inicials referència d'ingrés a la UCIP.

Distribució percentil·lar dels limfòcits inicials		Comportament univariant de les noves variables categoritzades percentil·lars dels limfòcits inicials pel que fa a l'ingrés a la UCIP				Anàlisi multivariant de la variable categoritzada percentil·lar en el corresponent percentil dels limfòcits inicials i la variable edat categoritzada. Interval de confiança del 95%.				
Variable categoritzada per percentil	Limfòcits inicials en mm ³ del percentil	Odds ratio	p	IC superior (95%)	IC inferior (95%)	Variable categoritzada	p	Odds ratio	IC superior	IC inferior
P ₂₅	6.200	2,947	0,033	1,092	7,958					
						Edat inferior a 60 dies	< 0,001	4,203	1,925	9,175
						Limfòcits inicials en P ₂₅	0,068	2,585	0,933	7,159

TOS FERINA A PEDIATRIA: FACTORS PRONÒSTIC D'EVOLUCIÓ EN EL PACIENT HOSPITALITZAT

P₃₃	6.975,92	4,571	0,003	1,706	12,242	Variable categoritzada	p	Odds ratio	IC superior	IC inferior
						Edat inferior a 60 dies	< 0,001	4,222	1,918	9,294
						Limfòcits inicials en P33	0,005	4,260	1,558	11,648
P₅₀	9.179	4,976	< 0,001	2,238	11,065	Variable categoritzada	p	Odds ratio	IC superior	IC inferior
						Edat inferior a 60 dies	< 0,001	4,369	1,959	9,744
						Limfòcits inicials en P₅₀	< 0,001	4,888	2,146	11,134

TOS FERINA A PEDIATRIA: FACTORS PRONÒSTIC D'EVOLUCIÓ EN EL PACIENT HOSPITALITZAT

P₅₅	10.000	5,316	< 0,001	2,445	11,560	Variable categoritzada	p	Odds ratio	IC superior	IC inferior
						Edat inferior a 60 dies	< 0,001	4,502	2,005	10,107
						Limfòcits inicials en P₅₅	< 0,001	5,369	2,402	11,999
P₆₆	11.845,92	3,449	0,001	1,714	6,942	Variable categoritzada	p	Odds ratio	IC superior	IC inferior
						Edat inferior a 60 dies	< 0,001	5,002	2,228	11,226
						Limfòcits inicials en P₆₆	< 0,001	3,940	1,871	8,3

PUNT DE TALL DELS LEUCÒCITS INICIALS PEL QUE FA A L'INGRÉS A LA UCIP

Des del percentil 33 (> 12.264 leucòcits inicials en mm³) ja hi ha 3,4 vegades més de risc d'ingrés a la UCIP i l'edat inferior a 60 dies té 4,3 vegades més de risc. Com que en tots els altres talls percentil·lars més alts es manté el risc i va pujant, sembla que el tall que té rellevància és aquest, el P₃₃ (v. la taula 16).

Taula 16. Punt de tall dels leucòcits inicials referència d'ingrés a la UCIP.

Distribució percentil·lar dels leucòcits inicials		Comportament univariant de les noves variables categoritzades percentil·lars dels leucòcits inicials pel que fa a l'ingrés a la UCIP				Anàlisi multivariant de la variable categoritzada percentil·lar en el corresponent percentil dels leucòcits inicials i la variable edat categoritzada. Interval de confiança del 95%.
Variable categoritzada per percentil	Leucòcits inicials en mm ³ del percentil	Odds ratio	p	IC superior (95%)	IC inferior (95%)	

TOS FERINA A PEDIATRIA: FACTORS PRONÒSTIC D'EVOLUCIÓ EN EL PACIENT HOSPITALITZAT

P₂₅	11.200	3,897	0,014	1,319	11,519	Variable categoritzada	p	Odds ratio	IC superior	IC inferior
						Edat inferior a 60 dies	< 0,001	4,347	1,984	9,522
						Leucòcits inicials en P₂₅	0,02	3,734	1,235	11,289
P₃₃	12.264	3,612	0,006	1,439	9,062	Variable categoritzada	p	Odds ratio	IC superior	IC inferior
						Edat inferior a 60 dies	< 0,001	4,309	1,963	9,457
						Leucòcits inicials en P₃₃	0,01	3,439	1,340	8,824

TOS FERINA A PEDIATRIA: FACTORS PRONÒSTIC D'EVOLUCIÓ EN EL PACIENT HOSPITALITZAT

P₅₀	14.800	4,237	< 0,001	1,954	9,187	Variable categoritzada	p	Odds ratio	IC superior	IC inferior
						Edat inferior a 60 dies	< 0,001	4,905	2,191	10,979
						Leucòcits inicials en P₅₀	< 0,001	4,682	2,089	10,494
P₆₆	18.128	4,469	< 0,001	2,193	9,107	Variable categoritzada	p	Odds ratio	IC superior	IC inferior
						Edat inferior a 60 dies	< 0,001	5,299	2,321	12,1
						Leucòcits inicials en P₆₆	< 0,001	5,299	2,466	11,386

P₇₁	20.000	4,778	< 0,001	2,339	9,758	Variable categoritzada	p	Odds ratio	IC superior	IC inferior
						Edat inferior a 60 dies	< 0,001	4,932	2,170	11,207
						Leucòcits inicials en P₇₁	< 0,001	5,280	2,464	11,314

PUNT DE TALL DE LES PLAQUETES INICIALS PEL QUE FA A L'INGRÉS A LA UCIP

El punt de tall de referència de les plaquetes inicials és el P₆₆ perquè és en aquest punt de > 524.424 plaquetes mm³ en l'anàlisi inicial que comença a haver significació estadística pel que a la relació a ingressar a la UCIP (v. la taula 17).

Taula 17. Punt de tall de les plaquetes inicials referència d'ingrés a la UCIP.

Distribució percentil·lar de les plaquetes inicials		Comportament univariant de les noves variables categoritzades percentil·lars de les plaquetes inicials pel que fa a l'ingrés a la UCIP				Anàlisi multivariant de la variable categoritzada percentil·lar en el corresponent percentil de les plaquetes inicials i la variable edat categoritzada. Interval de confiança del 95%.				
Variable categoritzada per percentil	Plaquetes inicials en mm ³ del percentil	Odds ratio	p	IC superior (95%)	IC inferior (95%)	Variable categoritzada	p	Odds ratio	IC superior	IC inferior
P ₂₅	377.550	1,454	0,386	0,623	3,391					
						Edat inferior a 60 dies	0,001	4,237	1,942	9,242
						Plaquetes inicials en P ₂₅	0,626	1,245	0,516	3,001

TOS FERINA A PEDIATRIA: FACTORS PRONÒSTIC D'EVOLUCIÓ EN EL PACIENT HOSPITALITZAT

P₃₃	406.000	1,725	0,171	0,790	3,767	Variable categoritzada	p	Odds ratio	IC superior	IC inferior
						Edat inferior a 60 dies	< 0,001	4,350	1,993	9,495
						Plaquetes inicials en P₃₃	0,166	1,768	0,789	3,963
P₅₀	457.800	1,537	0,224	0,769	3,071	Variable categoritzada	p	Odds ratio	IC superior	IC inferior
						Edat inferior a 60 dies	< 0,001	4,411	2,019	9,638
						Plaquetes inicials en P₅₀	0,180	1,637	0,796	3,365

TOS FERINA A PEDIATRIA: FACTORS PRONÒSTIC D'EVOLUCIÓ EN EL PACIENT HOSPITALITZAT

P₆₆	524.424	2,486	0,011	1,237	4,993	Variable categoritzada	p	Odds ratio	IC superior	IC inferior
						Edat inferior a 60 dies	< 0,001	4,258	1,938	9,355
						Plaquetes inicials en P₆₆	0,016	2,435	1,178	5,035
P₇₅	555.000	3,253	0,001	1,571	6,733	Variable categoritzada	p	Odds ratio	IC superior	IC inferior
						Edat inferior a 60 dies	< 0,001	4,449	2,003	9,886
						Plaquetes inicials en P₇₅	0,002	3,393	1,575	7,312

PUNT DE TALL DELS LIMFÒCITS PIC PEL QUE FA A L'INGRÉS A LA UCIP

El punt de tall predictor d'ingrés a la UCIP seria en el cas dels limfòcits pic el percentil 25, perquè el fet de tenir més de > 6.958 limfòcits/mm³ ja implica 6,8 vegades més de risc d'ingrés a la UCIP i l'edat inferior a 60 dies ja té 3,7 vegades més de risc en aquest punt (v. la taula 18).

Taula 18. Punt de tall dels limfòcits pic referència d'ingrés a la UCIP.

Distribució percentil·lar dels limfòcits pic		Comportament univariant de les noves variables categoritzades percentil·lars dels limfòcits pic pel que fa a l'ingrés a la UCIP				Anàlisi multivariant de la variable categoritzada percentil·lar en el corresponent percentil dels limfòcits pic i la variable edat categoritzada. Interval de confiança del 95%.				
Variable categoritzada per percentil	Limfòcits pic en mm ³ del percentil	Odds ratio	p	IC superior (95%)	IC inferior (95%)	Variable categoritzada	p	Odds ratio	IC superior	IC inferior
P ₂₅	6.958	8,696	0,004	2,023	37,384	Edat inferior a 60 dies	0,001	3,741	1,696	8,25
						Limfòcits pic en P ₂₅	0,011	6,866	1,569	30,054

TOS FERINA A PEDIATRIA: FACTORS PRONÒSTIC D'EVOLUCIÓ EN EL PACIENT HOSPITALITZAT

P₃₃	8.053,56	6,020	0,001	2,051	17,760	Variable categoritzada	p	Odds ratio	IC superior	IC inferior
						Edat inferior a 60 dies	0,001	3,912	1,771	8,637
						Limfòcits pic en P₃₃	0,003	5,168	1,729	15,449
P₄₈	10.000	7,944	< 0,001	3,173	19,884	Variable categoritzada	p	Odds ratio	IC superior	IC inferior
						Edat inferior a 60 dies	0,001	3,989	1,773	8,975
						Limfòcits pic en P₄₈	< 0,001	7,292	2,861	18,586

TOS FERINA A PEDIATRIA: FACTORS PRONÒSTIC D'EVOLUCIÓ EN EL PACIENT HOSPITALITZAT

P₅₀	10.214	8,776	< 0,001	3,503	21,987	Variable categoritzada	p	Odds ratio	IC superior	IC inferior
						Edat inferior a 60 dies	0,001	4,009	1,772	9,067
						Limfòcits pic en P₅₀	< 0,001	8,214	3,184	20,730
P₆₆	13.504,6	10,695	< 0,001	4,819	23,735	Variable categoritzada	p	Odds ratio	IC superior	IC inferior
						Edat inferior a 60 dies	0,001	4,529	1,927	10,643
						Limfòcits inicials en P₆₆	< 0,001	10,814	4,708	24,839

PUNT DE TALL DELS LEUCÒCITS PIC PEL QUE FA A L'INGRÉS A LA UCIP

Sobre el punt de tall dels leucòcits pic, cal dir que el percentil 25 ja és un bon predictor d'ingrés a la UCIP. El punt de tall en > 11.900 leucòcits/mm³ ja implica 7,1 vegades més de risc d'ingrés a la UCIP i l'edat inferior a 60 dies té 3,8 vegades més de risc (v. la taula 19).

Taula 19. Punt de tall dels leucòcits pic referència d'ingrés a la UCIP.

Distribució percentil·lar dels leucòcits pic		Comportament univariant de les noves variables categoritzades percentil·lars dels leucòcits pic pel que fa a l'ingrés a la UCIP				Anàlisi multivariant de la variable categoritzada percentil·lar en el corresponent percentil dels leucòcits pic i la variable edat categoritzada. Interval de confiança del 95%.				
Variable categoritzada per percentil	Leucòcits pic en mm ³ del percentil	Odds ratio	p	IC superior (95%)	IC inferior (95%)	Variable categoritzada	p	Odds ratio	IC superior	IC inferior
P ₂₅	11.900	8,696	0,004	2,023	37,384	Edat inferior a 60 dies	0,001	3,838	1,741	8,461
						Leucòcits pic en P ₂₅	0,009	7,110	1,626	31,091

TOS FERINA A PEDIATRIA: FACTORS PRONÒSTIC D'EVOLUCIÓ EN EL PACIENT HOSPITALITZAT

P₃₃	12.978,4	13,333	< 0,001	3,115	57,063	Variable categoritzada	p	Odds Ratio	IC superior	IC inferior
						Edat inferior a 60 dies	< 0,001	4,281	1,916	9,562
						Leucòcits pic en P₃₃	0,001	12,838	2,956	55,738
P₅₀	16.300	11,385	< 0,001	4,253	30,477	Variable categoritzada	p	Odds ratio	IC superior	IC inferior
						Edat inferior a 60 dies	< 0,001	4,531	1,976	10,392
						Leucòcits pic en P₅₀	< 0,001	11,527	4,209	31,537

P₆₂	20.000	9,778	< 0,001	4,338	22,041	Variable categoritzada	p	Odds ratio	IC superior	IC inferior
						Edat inferior a 60 dies	< 0,001	5,301	2,248	12,499
						Leucòcits pic en P₆₂	< 0,001	11,068	4,689	26,121
P₆₆	21.128	9,105	< 0,001	4,191	19,782	Variable categoritzada	p	Odds ratio	IC superior	IC inferior
						Edat inferior a 60 dies	< 0,001	5,712	2,392	13,640
						Leucòcits pic en P₆₆	< 0,001	10,944	4,737	25,282

PUNT DE TALL DE LES PLAQUETES PIC PEL QUE FA A L'INGRÉS A LA UCIP

En el cas de les plaquetes pic el punt de tall de referència és $> 390.500/\text{mm}^3$ (P₂₅), perquè ja aquest punt implica una *odds ratio* de 3,4 en els que tenen una edat inferior a 60 dies d'ingrés a la UCIP) (v. la taula 20).

Taula 20. Punt de tall de les plaquetes pic referència d'ingrés a la UCIP.

Distribució percentil·lar de les pic		Comportament univariant de les noves variables categoritzades percentil·lars de les plaquetes pic pel que fa a l'ingrés a la UCIP				Anàlisi multivariant de la variable categoritzada percentil·lar en el corresponent percentil de les plaquetes pic i la variable edat categoritzada. Interval de confiança del 95%.				
Variable categoritzada per percentil	Plaquetes pic en mm ³ del percentil	Odds ratio	p	IC superior (95%)	IC inferior (95%)	Variable categoritzada	p	Odds ratio	IC superior	IC inferior
P ₂₅	390.500	3,897	0,014	1,319	11,519	Edat inferior a 60 dies	< 0,001	4,177	1,908	9,143
						Plaquetes pic en P ₂₅	0,028	3,463	1,145	10,471

TOS FERINA A PEDIATRIA: FACTORS PRONÒSTIC D'EVOLUCIÓ EN EL PACIENT HOSPITALITZAT

P₃₃	428.296	3,612	0,006	1,439	9,062	Variable categoritzada	p	Odds ratio	IC superior	IC inferior
						Edat inferior a 60 dies	< 0,001	4,309	1,963	9,457
						Plaquetes pic en P₃₃	0,01	3,439	1,340	8,824
P₅₀	501.300	4,237	< 0,001	1,954	9,187	Variable categoritzada	p	Odds ratio	IC superior	IC inferior
						Edat inferior a 60 dies	< 0,001	4,334	1,953	9,616
						Plaquetes pic en P₅₀	0,001	4,120	1,854	9,153

TOS FERINA A PEDIATRIA: FACTORS PRONÒSTIC D'EVOLUCIÓ EN EL PACIENT HOSPITALITZAT

P₆₆	554.280	4,469	< 0,001	2,193	9,107	Variable categoritzada	p	Odds ratio	IC superior	IC inferior
						Edat inferior a 60 dies	< 0,001	4,328	1,938	9,667
						Plaquetes pic en P₆₆	< 0,001	4,347	2,070	9,129
P₇₅	612.000	5,923	< 0,001	2,851	12,303	Variable categoritzada	p	Odds ratio	IC superior	IC inferior
						Edat inferior a 60 dies	< 0,001	5,025	2,179	11,590
						Plaquetes pic en P₇₅	< 0,001	6,624	3,012	14,565

7.1.5. ANÀLISI MULTIVARIANT

Es realitza l'anàlisi multivariant de les variables següents: edat, sexe, radiografia inicial, moment d'inici d'un macròlid, apnea, leucòcits, limfòcits i plaquetes inicials en els punts de referència que totes elles han demostrat relació bivariada amb ingrés a la UCIP; excepte el sexe. No s'agafen les variables pic de leucòcits, limfòcits i plaquetes perquè l'objectiu és predir anar a la UCIP, i per tant la variable d'interès és l'hemograma inicial. A més, per exemple, en 130 de 207 anàlisis els leucòcits pic coincidien amb els leucòcits inicials. Tampoc es posa en el model de multivariant la variable immunització al nen perquè cap dels nens que va anar a la UCIP estava vacunat. Semblant passa amb l'oxigenoteràpia, que només ingressà a la UCIP un nen que no en requerís. Aquestes dues variables distorsionen el resultat del multivariant, perquè l'absència d'immunització administrada al nen i l'oxigenoteràpia són pràcticament una condició *sine qua non* d'ingrés a la UCIP. Obtenir unes *odds ratios* superiors a 100, com en el cas d'aquestes dues variables, fa optar a treure-les del model perquè no aporten més informació que la que ja sabem és a dir que cap dels pacients que ingressen a la UCIP duia una vacuna administrada al nen i només un dels que va a la UCIP no duia oxigen. En definitiva aquesta informació quantitativa aporta escàs valor a la decisió clínica. També s'ha optat per no col·locar en el model la variable pes, per evitar possibles problemes de col·linealitat amb l'edat.

De les 8 variables seleccionades el model multivariant va determinar que l'edat inferior a 60 dies, un nivell de limfòcits inicial major de 10.000 mm^3 , l'inici d'un macròlid després del dia de l'ingrés i la presència d'apnea són factors pronòstic independents. La variable del sexe, la de la radiografia inicial, la dels leucòcits inicials i la de les plaquetes inicials van quedar eliminades del model (v. la taula 21).

Sobre les variables de l'hemograma inicial es pot detallar que, dels que tenen més de 10.000 mm^3 de limfòcits en l'anàlisi inicial, un 98,9% té més de 12.264 mm^3 de leucòcits. Existeixen diferències entre el grup que té els leucòcits inicials per sobre del punt de tall de referència i el grup que no, respecte a la variable categoritzada en el punt de tall de referència dels limfòcits inicials ($p < 0,001$). I dels que tenen més de 524.424 mm^3 plaquetes un 74,3% tenen més de 10.000 mm^3 limfòcits, trobant-se també diferències entre el grup que té les plaquetes inicials per sobre el

punt de tall de referència i el que no respecte a la variable categoritzada en el punt de tall dels limfòcits inicials ($p < 0,001$).

Taula 21. Resum de l'anàlisi multivariant.

Variables incloses en el model multivariant		Odds ratio (IC 95%) Univariant	p	Odds ratio (IC 95%) Multivariant	p
Edat en dies	≥ 60	1	< 0,001	1	0,003
	< 60	4,552 (2,103 – 9,853)			
Sexe	Masculí	1	0,336	Aquesta variable no està en l'equació. La variable queda eliminada en el 4t pas.	
	Femení	1,397(0,707 – 2,758)			
Leucòcits inicials en mm ³	≤ 12.264	1	0,006	Aquesta variable no està en l'equació. La variable queda eliminada en el 3r pas.	
	> 12.264	3,612 (1,439 – 9,062)			
Limfòcits inicials en mm ³	≤ 10.000	1	< 0,001	1	0,001
	> 10.000	5,316 (2,445 – 11,560)			
Plaquetes inicials en mm ³	≤ 524.424	1	0,011	Aquesta variable no està en l'equació. La variable queda eliminada en el 2n pas.	
	> 524.424	2,486 (1,237 – 4,993)			

Apnea	Absència Presència	1 10,278 (3,851 – 27,433)	< 0,001	1 8,553 (2,726 – 26,833)	< 0,001
Radiografia inicial	Normal Patològica	1 2,865 (1,420 – 5,738)	0,003	Aquesta variable no està en l'equació. La variable queda eliminada en el 5è pas.	
Inici d'un macròlid	Abans d'ingressar o el mateix dia d'ingrés Després del dia de l'ingrés	1 3,857 (1,853 – 8,028)	< 0,001	1 8,317 (2,806 – 24,650)	

7.2. SEGONA FASE

Van ingressar 62 pacients per tos ferina de març de 2012 fins a febrer de 2016 (4 anys), dos anys de període sense immunització en dones embarassades i els dos anys següents amb campanya d'immunització en dones embarassades. Va haver-hi més ingressos durant els dos anys sense campanya de vacunació en embarassades (un 56,5% dels pacients van pertànyer a aquest període) (v. la figura 14). Cap dels pacients d'aquesta segona fase va ser *exitus*.

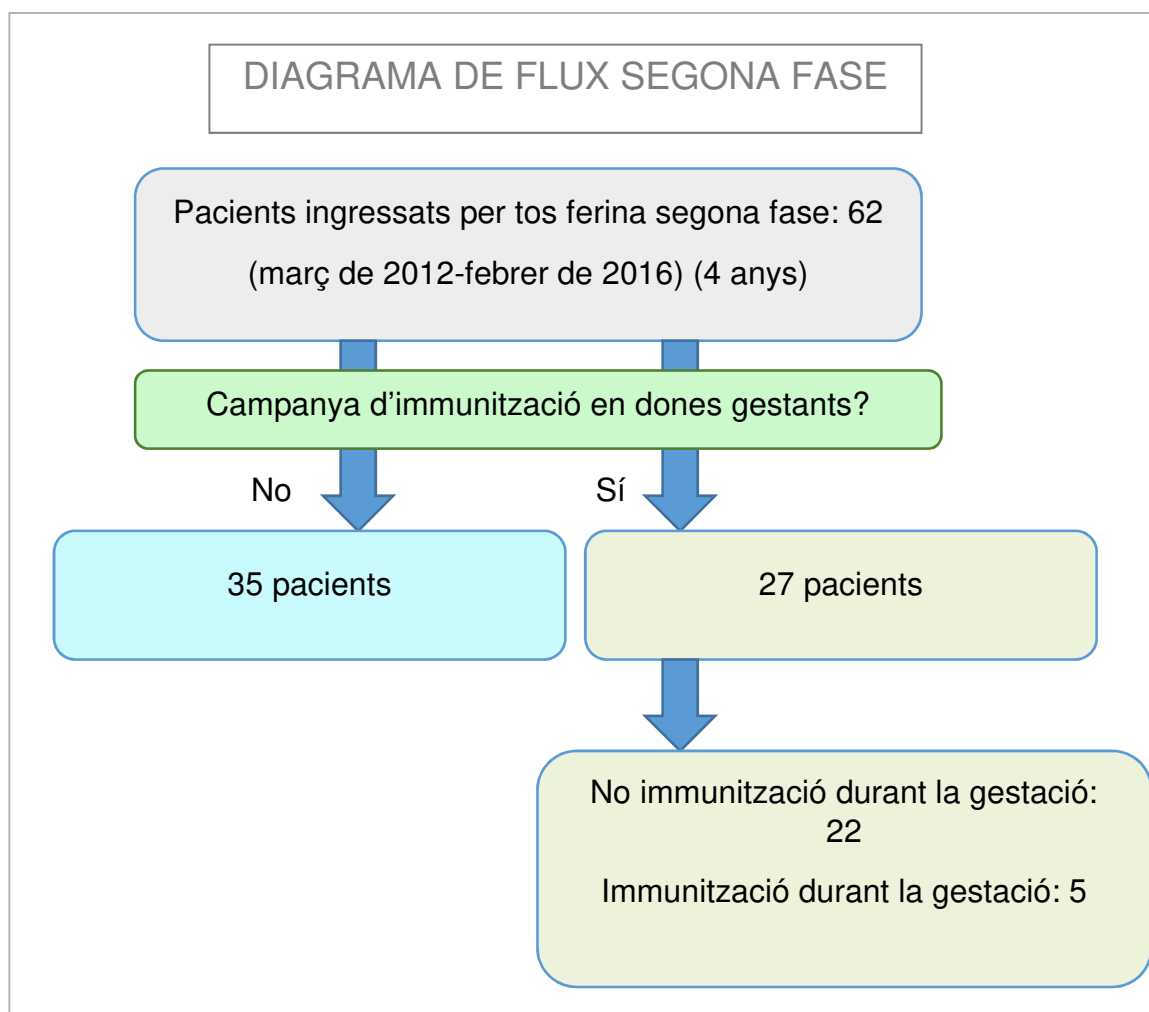


Figura 14. Diagrama de flux de la segona fase de l'estudi.

No hi va haver diferències respecte als ingressos a la UCIP entre el període amb campanya d'immunització en gestants i el període sense ($p = 0,058$). Cal valorar aquesta informació amb molta cautela, ja que dels pacients que ingressen i pertanyien a la campanya d'immunització en dones embarassades, en 22 casos les mares no havien rebut la vacuna i en només cinc casos les mares havien estat immunitzades (un va ingressar a la UCIP). És a dir, la majoria de nens que ingressen durant la campanya d'immunització en dones embarassades són infants les mares dels quals no van rebre la vacuna contra la tos ferina durant l'embaràs (v. la figura 15).

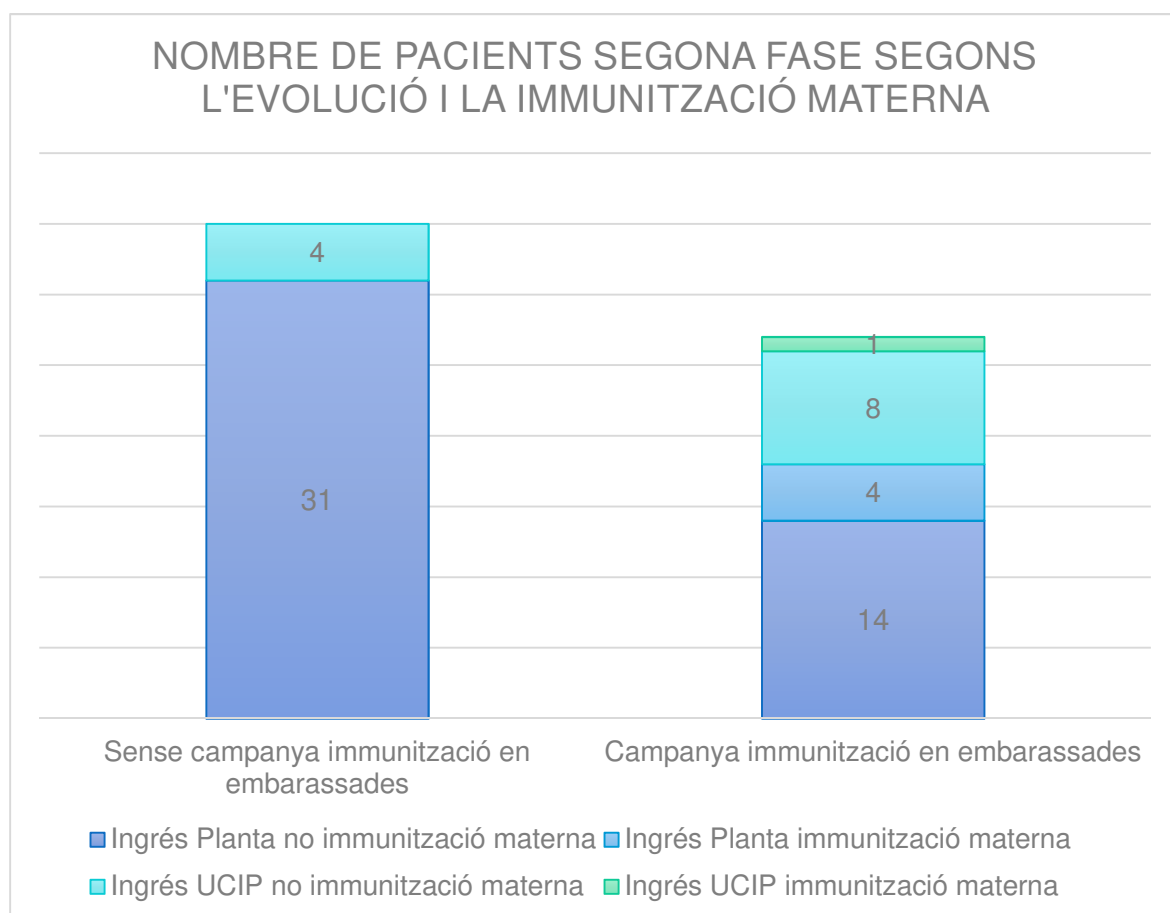


Figura 15. Nombre de pacients de la segona fase segons l'evolució i la immunització materna.

Es calcula l'impacte en el nombre d'ingressos que podria haver tingut una cobertura d'immunització de les gestants del 100% en aquests dos anys de campanya. Per a aquest càlcul s'empra la composició d'un percentatge mitjà de mares vacunades. Durant 10 mesos de l'any 2014 es té un percentatge de vacunació materna del 50,61%; durant 12 mesos de l'any 2015, una cobertura del 72,1%, i durant 2 mesos del 2016 la cobertura és del 79,18%; això dona una mitjana ponderada percentual del 63,7%. Es practica una proporcionalitat directa: si amb un 63,7% de cobertura de vacunació materna, hi ha 5 casos fills de mare vacunada que ingressen¹³, amb un 100% de cobertura de vacunació materna hi hauria 7,84 ingressos. Durant aquests dos anys van ingressar 27 pacients; amb una cobertura de vacuna antipertússica en les gestants del 100% es podrien haver estalviat uns 19 ingressos a l'hospital. Aquest càlcul té limitacions, com ara que la dada calculada es basa en que els ingressos s'han distribuït uniformement en els 24 mesos d'aquest treball de camp. Tampoc no es poden generar intervals de confiança, perquè els valors obtinguts són estimacions puntuals que no es poden referenciar a bases poblacionals conegudes. D'altra banda, els percentatges de cobertura d'immunització en les gestants són globals de Catalunya, i es desconeix si la cobertura de les gestants de la base sociodemogràfica poblacional que té com a referència el Vall d'Hebron Campus Hospitalari és exactament la mateixa.

De la mateixa manera, la mitjana ponderada de gestants no vacunades seria 36,3% i els fills de mare no vacunada que van ingressar en aquest període són 22. Si el 100% fossin fills de mares no vacunades hi hauria hagut 60,6 ingressos amb una proporcionalitat directa. A la realitat hi va haver 27 ingressos; per tant, amb la campanya d'immunització en embarassades es poden haver estalviat 34 ingressos.

¹³ Dels 5 nens fills de mare vacunada durant la gestació que van ingressar el més gran tenia 166 dies (5 mesos) quan va ingressar.

7.2.1. ANÀLISI COMPARATIVA ENTRE EL GRUP AMB CAMPANYA D'IMMUNITZACIÓ EN EMBARASSADES I EL GRUP SENSE CAMPANYA D'IMMUNITZACIÓ EN LA GESTACIÓ

CARACTERÍSTIQUES BASALS: els dos grups van ser comparables en les característiques basals (v. la taula 22) .

Taula 22. Característiques basals del grup sense període d'immunització materna respecte al grup del període amb immunització durant la gestació.

	Sense campanya d'immunització en embarassades n = 35	Campanya d'immunització embarassades n = 27	p
Sexe masculí	20 (57,1%)	14 (51,9%)	0,798
Edat en dies	62 (RIQ 49–98)	51 (RIQ 43–105)	0,447
No antecedents cardiopatia/pneumopatia	32 (94,1%)	26 (96,3%)	1
Cardiopatia	1 (2,9%)	1 (3,7%)	
Pneumopatia	1 (2,9%)	0	
Gestació a terme	30 (88,2%)	25 (92,6%)	0,685
Cap dosi de vacuna contra la tos ferina¹⁴	24 (68,6%)	19 (70,4%)	1
Alguna dosi de vacuna contra la tos ferina	11 (31,4%)	8 (29,6%)	

¹⁴En aquesta taula, en l'apartat "vacuna contra la tos ferina", només es fa referència a la immunització administrada al nen, i no a les vacunes que puguin haver estat administrades durant la gestació.

Pes en kg	4,9 (RIQ 4,25– 6,28)	5 (RIQ 4,3–6,78)	0,826
Temperatura axil·lar a l'ingrés en °C *(N = 56)	36,4 (RIQ 36,2– 36,8)	36,4 (RIQ 36,2– 36,8)	0,861
Saturació a l'ingrés *(N = 48)	99 (RIQ 97,5–100)	99 (RIQ 97–100)	0,906
Font d'infecció * (N = 51):			0,544
<ul style="list-style-type: none"> • Negatiu • Pare • Mare • Germà • Un altre familiar • Més d'un membre de la família amb tos 	<ul style="list-style-type: none"> • 6 (23,1%) • 4 (15,4%) • 4 (15,4%) • 7 (26,9%) • 4 (15,4%) • 1 (3,8%) 	<ul style="list-style-type: none"> • 5 (20%) • 4 (16%) • 6 (24%) • 5 (20%) • 1 (4%) • 4 (16%) 	

TIPUS D'INGRÉS: sobre les característiques d'hospitalització no va haver-hi diferències quant a si havien estat ingressats a un altre centre, ni en l'estada hospitalària, ni en els dies de quadre catarral previ a l'hospitalització (v. la taula 23).

Taula 23. Característiques de l'hospitalització segons la campanya d'immunització.

	Sense campanya d'immunització en embarassades n = 35	Campanya d'immunització materna n = 27	p
Derivació des d'un altre centre	5 (14,3%)	7 (25,9%)	0,335
Estada hospitalària en dies	5 (RIQ 4–7)	6 (RIQ 4–11)	0,114
Dies de quadre catarral previs a l'hospitalització *(N = 57)	7 (RIQ 3–9,25)	7 (RIQ 3–7,5)	0,883
Dies de quadre catarral previ a l'inici del tractament antibiòtic *(N = 57)	7 (RIQ 3–10,75)	7 (RIQ 3,5–7)	0,941

MICROBIOLOGIA: també van ser comparables els dos períodes quant a l'espècie de *Bordetella* spp. ($p = 0,065$) (v. la figura 16). En canvi, es van trobar diferències estadísticament significatives pel que fa a la presència de coinfecció vírica entre els dos grups amb una $p = 0,02^*$ (N = 53) (v. la figura 17).

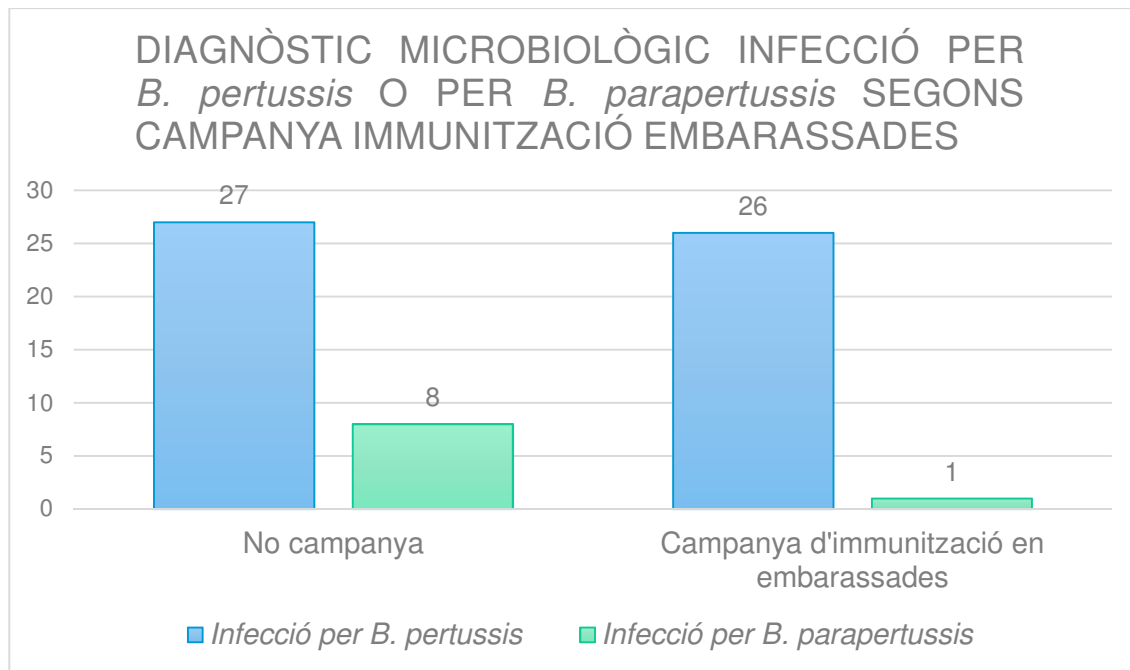


Figura 16. Espècie de *Bordetella* segons la campanya d'immunització en embarassades.

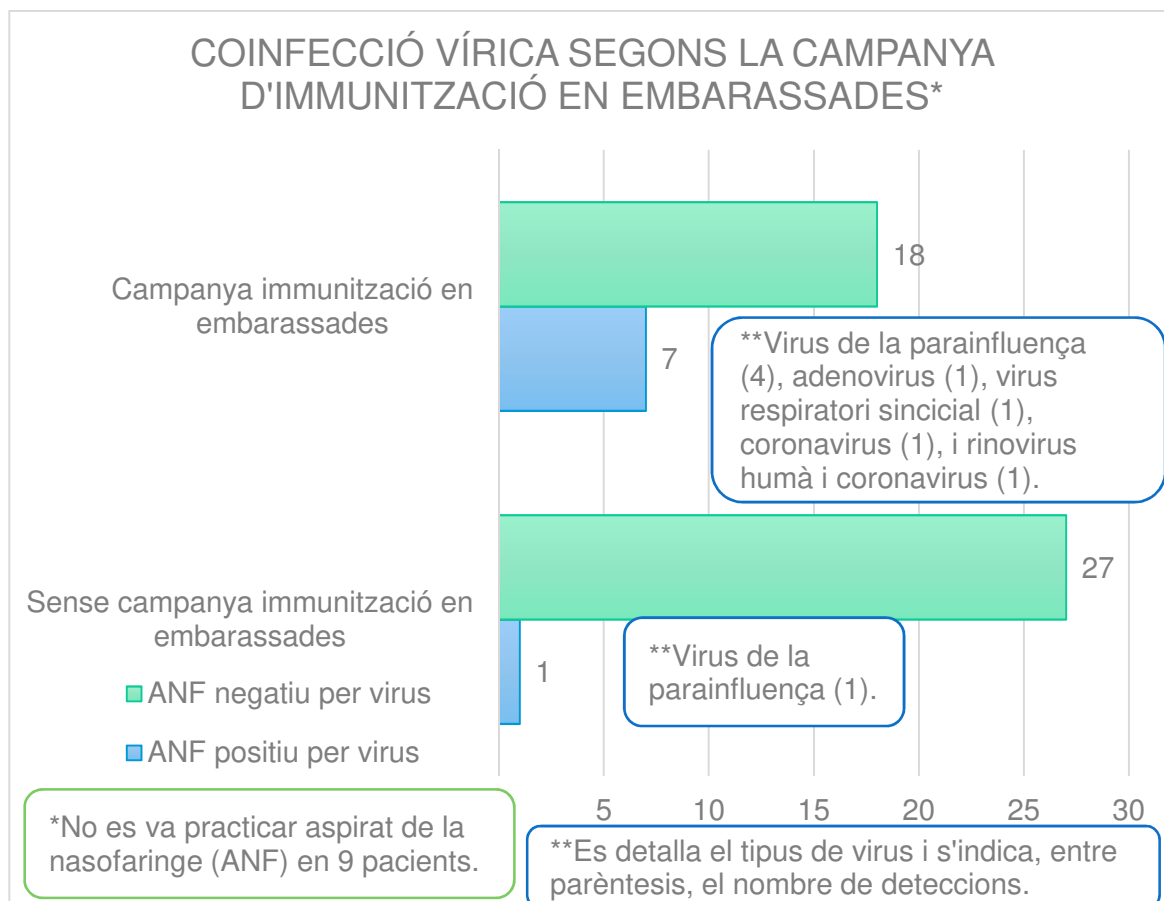


Figura 17. Presència de coinfecció vírica segons si es realitzava o no la campanya d'immunització durant la gestació.

CLÍNICA: pel que fa a les característiques clíniques es van trobar diferències estadísticament significatives en la presència d'apnea i en la nutrició (v. la taula 24) (v. l'annex 3).

Taula 24. Característiques clíniques segons la campanya d'immunització materna.

	Sense campanya d'immunització en embarassades n = 35	Campanya d'immunització materna n = 27	p
Presenten apnea	7 (20%)	17 (63%)	0,001
Presenten febre	2 (5,7%)	4 (14,8%)	0,390
Nutrició			0,005
- Bona tolerància	18 (51,4%)	5 (19,2%)	
- Disminució ingesta	5 (14,3%)	1 (3,8%)	
- Vòmits	8 (22,9%)	9 (34,6%)	
- SNG/STP	4 (11,4%)	11 (42,3%)	

ANÀLISI: respecte a l'hemograma de les dues èpoques campanya immunització embarassades contra la tos ferina i època sense immunització en embarassades no es van trobar diferències en els leucòcits, limfòcits i plaquetes inicials. Tampoc es van trobar diferències en els leucòcits, limfòcits i plaquetes pic (v. la taula 25).

Taula 25. Hemograma segons la campanya d'immunització materna contra la tos ferina.

	Sense campanya d'immunització en embarassades n = 35	Campanya d'immunització materna n = 27	p
Leucòcits inicials (mm³)	15.300 (RIQ 10.200–21.900)	15.390 (RIQ 12.592,5–21.935)	0,493
Limfòcits inicials (mm³)	9.576 (RIQ 6.139–15.111)	11.118,5 (RIQ 8.662,5–14.242)	0,274
Plaquetes inicials (mm³)	451.400 (RIQ 370.000–550.800)	421.500 (RIQ 345.500–560.250)	0,448
Leucòcits pic (mm³)	15.300 (RIQ 10.200–24.500)	16.470 (RIQ 12.985–25.877,5)	0,274
Limfòcits pic (mm³)	9.576 (RIQ 6.447–21.070)	11.714 (RIQ 9.403,5–19.972,75)	0,189
Plaquetes pic (mm³)	467.500 (RIQ 384.000–582.200)	427.000 (RIQ 355.750–627.000)	0,793

TRACTAMENT: hi va haver diferències respecte als tractaments administrats entre tots dos grups (v. la taula 26).

Taula 26. Tractaments administrats segons la campanya d'immunització materna.

	Sense campanya d'immunització en embarassades n = 35	Campanya d'immunització materna n = 27	p
Antibioteràpia			1
- Azitromicina	30 (85,7%)	24 (88,9%)	
- Macròlids més altres antibiòtics	5 (14,3%)	3 (11,1%)	
Oxigenoteràpia rebuda	11 (31,4%)	14 (51,9%)	0,124
Immunoglobulina administrada	7 (20%)	5 (18,5%)	1
Heparina administrada	7 (20%)	6 (22,2%)	1
Ventilació mecànica Invasiva	1 (2,9%)	2 (7,4%)	0,575
Òxid nítric	0	2 (7,4%)	0,186

7.2.2. CARACTERÍSTIQUES DELS NENS QUE INGRESSEN TOT I QUE LES SEVES MARES HAGIN REBUT IMMUNITZACIÓ DURANT L'EMBARÀS

Durant el període de campanya d'immunització materna, la majoria de les mares dels nens que van requerir ingrés no havien rebut la vacuna durant la gestació (81,5%). Només es té constància de cinc nens les mares dels quals havien rebut durant la gestació la vacuna contra la tos ferina i van necessitar ingressar. Un d'aquests nens va requerir ingrés a la UCIP. La taula 27 mostra un resum de les característiques principals d'aquests pacients.

Taula 27. Característiques dels nens que ingressen per tos ferina tot i que les seves mares hagin estat vacunades durant la gestació.

Núm. pacient Any d'ingrés	Edat a l'ingrés i sexe	Font	NAT / Patologia de base	Vacuna al nen ¹⁵	Leucòcits inicials / pic en mm ³	Limfòcits inicials / pic en mm ³	Plaquetes inicials / pic en mm ³	UCIP	Altres
190 2014	36 dies Femení	—	NAT / no patologia de base	Cap	10.970 / 10.970	7.536 / 7.536	307.000 / 307.000	No	<ul style="list-style-type: none"> - Afebril. - ANF per detectar virus no realitzat. - Absència apnea / No va requerir oxigen.

¹⁵Immunitzacions rebudes efectives: es considerarà vacunació efectiva tota aquella administrada un mínim de 15 dies abans de l'episodi.

TOS FERINA A PEDIATRIA: FACTORS PRONÒSTIC D'EVOLUCIÓ EN EL PACIENT HOSPITALITZAT

									- Inicia macròlids quan ingressa.
203 2015	41 dies Masculí	Ger mà	NPT: EG: 36 / no altra patologia de base	Cap	14.120 / 16.640	10.350 / 10.915	423.000 / 423.000	Sí	- Afebril. - Mare vacunada a les 31 setmanes de gestació. - Coinfecció per virus de la parainfluença. - Apnees i bradicàrdia que requereixen ventilació amb bossa autoinflable. - Cànules d'alt flux durant 3 dies. - Inicia macròlids quan ingressa.
205 2015	131 dies (4 mesos) Masculí	Pare	NAT / no patologia de base	Una	16.510 / 16.510	12.382 / 12.382	338.000 / 338.000	No	- Febre. - Coinfecció per adenovirus. - Presència d'apnea, oxigen en cànules nasals durant 2 dies.

TOS FERINA A PEDIATRIA: FACTORS PRONÒSTIC D'EVOLUCIÓ EN EL PACIENT HOSPITALITZAT

									- Inicia macròlids quan ingressa.
206 2015	166 dies (5 mesos) Femení	—	NAT / no patologia de base	Dues	11.950 / 11.950	6.572 / 6.572	422.000 / 422.000	No	- Afebril. - ANF per detectar virus amb resultat negatiu. - Presència d'apnea, oxigen en cànules 2 dies. - Inicia macròlids 3 dies abans de l'ingrés.
208 2015	52 dies Femení	—	NAT/distòcia social	Cap	8.530 / 8.530	5.314 / 5.314	401.000 / 401.000	No	- Febre. - ANF per detectar virus amb resultat negatiu. - Absència apnea/No va requerir oxigen. - Inicia macròlids dos dies després de l'ingrés.

7.2.3. ANÀLISI COMPARATIVA ENTRE ELS PACIENTS LES MARES DELS QUALS VAN REBRE IMMUNITZACIÓ I LES QUE NO EN VAN REBRE

A la taula 28 es mostren les característiques del grup en què les seves mares van rebre la vacuna antipertússica durant la gestació i del grup en què les seves mares no la van rebre.

Taula 28. Comparativa entre els fills de mares no immunitzades durant la gestació i els fills de gestants immunitzades.

	No immunització materna durant la gestació n = 57	Immunització materna durant la gestació n = 5	p
Ingrés a la UCIP	12 (21%)	1 (20%)	1
Sexe masculí	32 (56,1%)	2 (40%)	0,650
Edat en dies	61 (RIQ 45,5–99)	52 (RIQ 38,5–148,5)	0,980
Gestació a terme	51 (91,1%)	4 (80%)	0,415
Cap dosi de vacuna contra la tos ferina¹⁶	40 (70,2%)	3 (60%)	0,638
Pes en kg	5 (RIQ 4,275–6,240)	4,64 (RIQ 4,4–7,1)	0,763
Apnea	21 (36,8%)	3 (60%)	0,366
Febre	4 (7%)	2 (40%)	0,069
Coinfecció vírica *(N = 53)	6 (12,2%)	2 (20%)	0,104

¹⁶En aquesta taula, en l'apartat "vacuna contra la tos ferina", només es fa referència a la immunització administrada al nen, i no a les vacunes que puguin haver estat administrades durant la gestació.

Leucòcits inicials (mm³)	15.655 (RIQ 12.120–22.050)	11.950 (RIQ 9.750–15.315)	0,114
Limfòcits inicials (mm³)	11.106 (RIQ 7.209–15.401,25)	7.536 (RIQ 5.943–11.366)	0,219
Plaquetes inicials (mm³)	445.450 (RIQ 355.250–550.950)	401.000 (RIQ 322.500–422.500)	0,127
Oxigenoteràpia	22 (38,6%)	3 (60%)	0,385
Infecció per <i>B. parapertussis</i>	9 (15,8%)	0	1

8. DISCUSSIÓ

La tos ferina continua sent una causa important d'ingrés hospitalari en el pacient pediàtric; amb risc de complicacions greus, especialment en el nen més petit. Els principals factors pronòstic per a l'ingrés a la UCIP són **l'absència d'immunitzacions** administrades al nen, la necessitat d'**oxigenoteràpia**, la presència d'**apnea**, **l'elevació dels limfòcits i una menor edat**. A més, **l'administració precoç de macròlids en cas de tos ferina en el lactant disminueix el risc d'ingrés a la UCIP**.

Actualment, al nostre país, tot i la campanya sistemàtica d'immunització materna, la majoria de nens que ingressen per tos ferina encara són nens les mares dels quals no havien estat immunitzades durant la gestació. Per tant, cal un esforç addicional **per incrementar la cobertura de la vacuna contra la tos ferina durant l'embaràs**.

DADES EPIDEMIOLÒGIQUES

En els últims anys, com ja s'ha mencionat, diferents treballs semblaven apuntar a un increment de la incidència de la tos ferina. Així, des dels anys 80 ja es detectava un increment de casos als EUA (244) i des de la dècada dels 90 un increment de la mortalitat per aquesta malaltia (245).

El nostre estudi mostra un **gran pic d'ingressos l'any 2011**, i una estabilització dels ingressos entre els anys 2012 i 2015. Altres investigacions realitzades en el nostre entorn, com ara l'article "Increase of pertussis incidence in 2010 to 2012 after 12 years of low circulation in Spain" (246), manifesten també un augment de casos a l'inici de la darrera dècada (247).

Com ja s'ha mencionat, força estudis relacionen l'augment de la tos ferina amb la introducció al calendari de vacunacions sistemàtiques de la vacuna acel·lular (248,249). A Catalunya la vacuna acel·lular es comença a introduir l'any 1999 a les dosis dels 18 mesos i 4-6 anys; i en el calendari de l'any 2002 totes les dosis de vacuna antipertússica eren ja acel·lulars (250). Així, l'augment en el nombre d'ingressos del 2011 detectat en el nostre estudi podria estar relacionat amb aquest

canvi del tipus de vacuna administrat (251). En el moment actual l'OMS recomana que els països que encara usen la vacuna de cèl·lules senceres en la primovacunació, no facin el canvi a vacunes acel·lulars, tret que es pugui assegurar el compliment d'altres estratègies, com la vacunació sistemàtica en embarassades (252–254).

Tanmateix, la comprensió actual de l'increment de la incidència de la tos ferina no és perfecta. En la revisió de Domenech de Cellès *et al.* es presentaven les dades d'incidència de tos ferina en 63 països i s'objectivava que el ressorgiment de la tos ferina no era universal (130). Aquestes troballes evidencien la complexitat de la biologia de la malaltia, en la qual intervenen factors com ara diferents esquemes de vacunació segons el país, variacions en els factors demogràfics i socials, diversitat genètica dels agents etiològics i divergència pel que fa a la malaltia i a la transmissió entre individus (130,255,256).

De la mateixa manera, en diversos estudis s'ha objectivat que la taxa d'atac de la tos ferina és més alta en el sexe femení (6,257). En canvi, de manera global en el nostre estudi, **els nens i les nenes ingressaven de forma similar**, tot i que posteriorment es valorarà que **les formes més greus sí que repercuteixen principalment en les nenes**.

Respecte a l'edat, els pacients ingressats a l'hospital per tos ferina del nostre estudi eren **majoritàriament menors de 4 mesos (83,6%)** i quasi la totalitat eren menors d'un any (95,8%), fet que coincideix amb la literatura existent arreu. Així, l'any 2010, de 809 pacients hospitalitzats per tos ferina a Califòrnia (80) un 72% eren menors de 6 mesos i un 55% menors de 3 mesos, mentre que en l'estudi de Horiba *et al.* al Japó un 93% eren menors d'un any (134).

Els pacients del nostre estudi **no solien tenir antecedents patològics**, per la qual cosa el motiu d'ingrés era la potencial gravetat de la pròpia tos ferina. Tot i això, en un 12,1% constava l'antecedent de **prematunitat**, xifra superior al 6,88% dels parts que van ser prematurs l'any 2010 a Espanya, segons dades de l'Instituto Nacional de Estadística (258). En l'estudi aquí explicat no es van trobar diferències quant a la prematuritat i la probabilitat d'ingrés a la UCIP, però la majoria d'estudis relacionen l'antecedent de prematuritat amb la gravetat de la tos ferina (259,260). Sembla ser, doncs, que la prematuritat augmenta la probabilitat d'ingrés per tos

ferina, i com que hi ha més prematurs ingressats s'objectiven més formes greus en els nens nascuts preterme.

En el nostre estudi va haver-hi **ingressos tots els mesos de l'any, però els mesos amb més ingressos van ser els d'estiu**, com descriuen les darreres dades epidemiològiques a Catalunya (261,262) i al País Basc (263).

Respecte a la font d'infecció, un estudi dels EUA publicat l'any 2015 detectava que en contrast amb estudis anteriors en què les mares eren la font més comú de transmissió de la tos ferina als lactants, actualment, el contacte més comú són els germans (264). En la mateixa línia, en el nostre estudi, la **font clínica** més freqüent de contacte varen ser els **germans** (22%), seguits de les **mares** (20%). Diversos estudis recalquen que en el cas dels lactants menors de 6 mesos la principal font de contagi són els contactes domiciliaris (265,266). De totes maneres, segons Wendelboe *et al.* tampoc s'ha de subestimar la proporció de contactes que correspondrien a una transmissió des d'un contacte casual comunitari. Segons les seves dades un 20-47% de la transmissió de la tos ferina en lactants es deurien a un contacte a la comunitat de manera casual (267). En el nostre estudi només en un 4% es va poder establir la font d'infecció fora de l'àmbit familiar, però aquesta xifra podria ser més alta ja que en un 19% la font no es va poder establir. Nielsen *et al.* van fer un estudi que tenia com a objectiu estudiar l'associació entre la intensitat de l'exposició i la mortalitat per tos ferina (268). Presumiblement, els casos primaris (les infeccions fora de l'àmbit familiar) podrien haver estat menys exposats a l'agent infeccios. En l'anàlisi multivariant de l'estudi de Nielsen, l'edat i l'estat d'exposició eren factors pronòstic. En comparació amb els casos primaris, els casos secundaris i els múltiples tenien més risc de morir. En la mostra del nostre estudi no hi va haver diferències quant a la font d'infecció i la pertinença al grup que ingressava a la UCIP, però cal tenir present que el baix nombre de casos considerats com a externs a l'àmbit familiar podria impedir detectar diferències.

DADES MICROBIOLÒGIQUES

En el nostre estudi, un 92,5% de les mostres microbiològiques dels pacients corresponia a *B. pertussis* i un **7,5% a *B. parapertussis***, percentatges força semblants als descrits a l'epidèmia de tos ferina a Washington de l'any 2012 (78),

en la qual es detalla que dels casos diagnosticats per PCR, un 90,7% eren positius per a la *B. pertussis*, un 5,7% per a la *B. parapertussis*, un 1% per a la *B. holmesii* i un 2,6% indeterminats. En un altre estudi dels EUA dels anys 2008-2010 es conclouia que el percentatge de la *B. parapertussis* era del 13,9% (87).

Coincidint amb el fet que la vacuna acel·lular no protegeix contra les infeccions per *B. parapertussis* (269), als EUA cada vegada es detecten més casos d'infecció per aquesta espècie de *Bordetella*. A més, el fet que alguns laboratoris no disposen de capacitat de detectar la *B. parapertussis* mitjançant PCR podria minimitzar el seu paper potencial com a causa de tos ferina i de casos greus (270). Potser amb l'ampliació de la cobertura vacunal en les gestants amb el temps, el percentatge d'infeccions per aquest microorganisme augmentarà, però en comparar els dos anys anteriors i posteriors de l'inici de la campanya d'immunitzacions en embarassades pel que fa als ingressos en el nostre centre no hi va haver diferències encara quant a l'espècie de *Bordetella*.

Respecte a la gravetat del quadre clínic associat a l'espècie de *Bordetella*, **tres** dels pacients que van **ingressar a la UCIP** del nostre centre **tenien una infecció per *B. parapertussis*; però tots els pacients que requeriren ET** i els 3 que varen morir van ser infectats per *B. pertussis*. En general, la tos ferina per *B. parapertussis* és més suau i de curs més curt, encara que pot prendre la forma clàssica de la tos ferina amb tos paroxística, gall inspiratori i vòmit després de la tos (87,270). En poblacions immunitzades la infecció per *B. pertussis* pot ser difícil de distingir de la infecció per *B. parapertussis*, o altres infeccions virals o bacterianes (269).

Pel que fa a les **coinfeccions virals**, en l'estudi de Crowcroft *et al.* varen detectar que en els pacients hospitalitzats per tos ferina era **freqüent** la coinfecció per VRS ja que la presentaven un 33% dels pacients (136). En els nostres resultats el VRS va ser el segon virus amb freqüència en ser detectat, darrere dels virus parainfluença. Per altra banda, Versteegh *et al.* també van estudiar les coinfeccions en pacients amb infecció per *B. pertussis*. Aquest grup va detectar que aquestes eren freqüents (28%) i que per ordre de més a menys comuns involucraven: virus parainfluença, VRS, adenovirus i virus influença (271,272), de manera bastant similar al nostre treball respecte a les coinfeccions virals.

De la mateixa manera que ja destacava Crowcroft, és important remarcar que el presentar una infecció viral **no descarta** la possibilitat que el pacient pateixi una **tos ferina**, fet que caldrà valorar si el context clínic ho suggereix. Tot i això, la coinfecció per VRS **no va afectar negativament el pronòstic** en el seu estudi. Tampoc en el treball aquí comentat es van trobar diferències entre el grup que ingressava a la UCIP i el que no ho feia respecte a la presència de coinfecció viral. El percentatge de pacients amb coinfecció viral del nostre estudi podria ser més elevat, perquè hi ha virus com el rinovirus que només s'han determinat de rutina en l'ANF als últims anys¹⁷ i no es pot saber la seva freqüència real al llarg de l'estudi, perquè molts pacients no es van estudiar per aquest virus. En l'estudi de Frassanito *et al.* publicat el 2017, de 53 nens ingressats per tos ferina 25 tenien una coinfecció viral (la seva tècnica de PCR permetia detectar 14 virus) i la coinfecció més detectada van ser els rinovirus (273). En aquest estudi italià no detectaven associació entre la gravetat clínica i la presència o absència de coinfecció viral en la tos ferina. Segons ells, però, els nens amb tos ferina sense coinfecció viral eren més petits i menys sovint alimentats amb llet materna.

En canvi, si avaluem les dades en sentit invers, o sigui amb l'objectiu de veure quants pacients amb bronquiolitis a l'hivern tenen coinfecció per *B. pertussis*, els resultats són ben diferents. Així, la tos i l'apnea es poden presentar tant en una bronquiolitis com en la tos ferina però en els pacients hospitalitzats per bronquiolitis a l'hivern, la *B. pertussis* és un patògen poc comú (0,2%) (274).

Pel que fa a les proves diagnòstiques emprades sembla evident la **superioritat de la PCR en l'àmbit hospitalari** (sobretot en **els nens més petits**) respecte a la resta de tècniques. En l'estudi aquí comentat, la PCR va donar el diagnòstic microbiològic

¹⁷A partir dels anys 2013-2014 es començà a utilitzar la PCR múltiple per diagnosticar múltiples virus respiratoris i només en aquells casos més susceptibles (Oncohematologia pediàtrica, UCIP i Neonatologia). Des de la temporada 2014-2015 s'ha ampliat el seu ús en el diagnòstic d'altres cohorts de pacients, essent actualment l'única tècnica emprada en la detecció de rutina. Abans s'utilitzava la tècnica d'immunofluorescència (IF) que permetia detectar menys virus (grip A, grip B, metapneumovirus humà, virus parainfluença 1, 2 i 3 i VRS). De fet, el rinovirus, el virus parainfluença 4, el coronavirus humà 229E, OC43, NL63 i el bocavirus són virus que només es poden detectar per PCR, ja que no es detecten per IF.

inicial en 210 pacients (98,1%). La PCR va ser més precoç en el diagnòstic, perquè en els casos en els quals tant el cultiu com la PCR eren positius, els clínics disposaven del resultat de la PCR abans. A més, la PCR també va ser més sensible i va permetre més diagnòstics microbiològics: en 73 pacients als quals s'havia pres mostra de cultiu i de PCR, només la PCR va donar un resultat positiu. Aquestes dades són comparables a les publicades per diferents grups d'investigadors com a la sèrie de casos d'Halasa *et al.* (275) o el treball de García-Martínez *et al.* (276). Tant per la rapidesa com per la seva sensibilitat, aquesta tècnica ha de formar sempre part de l'arsenal diagnòstic davant d'un nen i d'un adult amb sospita de tos ferina. Cal tenir en compte, però, que la PCR és menys sensible en adults que en lactants (277), ja sigui perquè els adults consulten més tard o perquè presenten una neteja més ràpida del bacteri. De fet, en adolescents i adults és més útil la serologia (278).

DADES CLÍNIQUES I MARCADORS PRONÒSTIC D'INGRÉS A LA UCIP

En un estudi sobre la tendència de la tos ferina **en lactants** als EUA dels anys 1980-1999, s'afirmava que la durada mitjana d'**hospitalització** per tos ferina a la dècada dels 90 era de 7 dies (70), molt similar a la del nostre estudi (**6 dies**).

Només un 13,6% dels infants ingressats per tos ferina del nostre estudi van tenir febre. De fet, la tos ferina és una malaltia que no sol ser febril (8). A més, almenys un 88% dels pacients que ingressaven per tos ferina en el nostre estudi van presentar un període catarral abans de l'ingrés. Per tant, s'ha de sospitar tos ferina en **pacients afebrils amb quadre catarral** i amb tos que es va fent més duradora i intensa (132).

Pel que fa a la definició dels **factors de mal pronòstic** en les nostres dades cal destacar **una menor edat i l'absència de vacunació administrada al nen**. Així, la majoria dels pacients que evolucionaven desfavorablement solien ser menors de 2 mesos i, per tant, eren massa **petits per haver rebut una primera dosi efectiva de vacuna** contra la tos ferina segons el calendari de l'AEP (245,279). La rellevància de l'absència d'immunitat contra la tos ferina com a factor pronòstic és compartida per la literatura científica; per exemple, en un treball en el qual s'estudiava els pacients ingressats per tos ferina a la UCIP d'un centre d'Austràlia

durant 20 anys, es destacava que un 94% dels pacients no havien rebut cap dosi de vacuna contra la tos ferina (280). En el cas del nostre treball **cap dels pacients que van ingressar a la UCIP havia rebut una dosi de vacuna efectiva contra la tos ferina administrada al nen**. Igualment, **la majoria de nens que van ingressar al nostre centre (67,1%) no havien rebut cap dosi de vacuna contra la tos ferina administrada al nen que fos efectiva** (administrada almenys 15 dies abans del l'episodi). Així, **l'administració de vacuna antipertússica al nen protegeix contra l'ingrés i contra la mala evolució**, per la qual cosa cal insistir que la **primovacunació** es produeixi en el moment corresponent; és a dir, que s'administrin les **dosis el mateix dia que els lactants compleixen els dos i els quatre mesos de vida**, intentant evitar endarreriments innecessaris (281,282).

De manera semblant a la manca d'immunització efectiva administrada al nen, la necessitat d'oxigenoteràpia va ser una condició pràcticament *sine qua non* d'ingrés a la UCIP en el nostre estudi. Només va ingressar a la UCIP un nen que no va requerir oxigenoteràpia. En l'àmbit clínic també cal destacar l'apnea com a factor de mal pronòstic en l'anàlisi multivariant del nostre estudi, dades que coincideixen amb l'estudi de Paddock *et al.*, que proposen que la presència d'apnea i la consegüent hipoxèmia poden formar part del mecanisme patogènic en les morts per tos ferina, atès que podrien comportar vasoconstricció pulmonar, HTP i finalment insuficiència cardíaca (113). Namachivayam *et al.*, però, puntualitzen que els pacients que ingressen a la UCIP amb el diagnòstic de pneumònia presenten una pitjor evolució des del punt de vista respiratori que els que ho fan amb apnea (280). Sembla evident que la presentació com a pneumònia de la tos ferina associa mal pronòstic com han demostrat diversos autors (245,260,280,283–285). Així, la **presència d'una radiografia inicial alterada es va associar a mal pronòstic** en el nostre univariant (tot i que no en el multivariant), però el **nombre de pacients amb una condensació alveolar evident va ser molt baix**, i per això la interpretació d'aquesta troballa és complicada amb els resultats obtinguts. Atès que un 62,6% dels pacients inclosos tenia la radiografia normal i un 20% presentava engruïments peribronquials (en 190 de 214 es va realitzar almenys una placa de tòrax), **proposem** —per evitar exploracions complementàries innecessàries i iatrogènia— **que en els pacients majors de 60 dies, que no han presentat apnea, que no requereixen oxigen, que duen alguna dosi de vacuna contra la**

tos ferina i que tenen menys de 10.000 limfòcits/mm³ no es realitzi una radiografia de tòrax, i se'n limiti l'ús als pacients que presentin algun dels factors de risc citats (286).

Un percentatge elevat dels pacients inclosos en el nostre estudi van rebre a l'ingrés un diagnòstic correcte de tos ferina (70,6%), encara que només 214 dels 389 pacients que van ingressar amb els codis CIE de tos ferina van complir finalment el criteri microbiològic d'inclusió dins de l'estudi. En una revisió sistemàtica sobre el diagnòstic clínic de la tos ferina, destacaven que els signes i símptomes individuals tenen poc valor i que el més rendible era la impressió clínica global i recomanaven que quan un metge té una sospita elevada de tos ferina faci les proves diagnòstiques necessàries (287).

Respecte a la utilitat de les proves complementàries, a l'article de Guinto-Ocampo *et al.*, en el qual es buscaven característiques clíniques i analítiques que permetessin saber precoçment quins lactants tenien tos ferina, destacaven la xifra de limfòcits en valor absolut com una bona eina per predir quins nadons estarien afectats per aquesta malaltia (288). En aquest sentit, en el nostre estudi la mediana inicial de leucòcits va ser de 14.800/mm³ i la dels limfòcits, 9.179/mm³. Cal recordar que una xifra de leucòcits > 20.000/mm³ amb més d'un 50% de limfòcits en un pacient amb un quadre clínic compatible és altament suggestiva de tos ferina (133) i seria raonable davant d'un **lactant** petit amb **sospita de tos ferina** practicar un **hemograma al moment de la sospita diagnòstica o d'ingressar-lo, tant amb finalitats diagnòstiques com pronòstiques i, per tant, terapèutiques**.

L'algoritme de la GPI proposa com a **criteri diagnòstic de tos ferina per a nens de 0-3 mesos, ≥ 20.000 leucòcits/ ≥ 10.000 limfòcits** (132). Això és cert pel que fa a un diagnòstic positiu, **però el fet de no presentar ≥ 20.000 leucòcits/ ≥ 10.000 limfòcits no permet descartar tos ferina**. Molts dels pacients del nostre estudi que van ser ingressats per tos ferina confirmada microbiològicament no complien d'entrada aquest criteri d'hemograma en la seva analítica inicial. Els pacients que ingressaven a la UCIP tendien a complir més aquesta definició (mediana de leucòcits inicials, 22.135/mm³ (RIQ 14.900–36.002,5) i de limfòcits inicials, 13.901/mm³ (RIQ 9.934,25–21.575,5)); encara que tampoc en la seva totalitat.

La limfocitosi, a més, és útil en el diagnòstic diferencial entre bronquiolitis i tos ferina, que sovint comparteixen signes clínics. En un estudi de casos i controls aparellats, en el qual comparaven característiques epidemiològiques i clíniques de pacients amb tos ferina amb pacients amb bronquiolitis per VRS, van trobar que els pacients amb infecció per *B. pertussis* presentaven més sovint apnea, cianosi i **limfocitosi**, mentre que els pacients amb VRS tenien més sovint febre, vòmit i treball respiratori (289).

De fet, des d'un punt de vista analític, la presència de leucocitosi i de limfocitosi són característiques de la tos ferina, i la toxina de la *B. pertussis* és la responsable de la limfocitosi associada a la malaltia (6,290). Ara bé, cal **diferenciar la leucocitosi i la limfocitosi habitualment associades a la tos ferina** i l'existència d'**elevacions molt significatives** que han de considerar-se **marcadors de mal pronòstic**. Així, nombrosos estudis han detectat que els pacients amb mala evolució tenen una marcada leucocitosi i limfocitosi (113,169,291,292,240–242,260,280,283–285).

En aquest estudi es van cercar punts de tall de referència dels leucòcits, els limfòcits i les plaquetes, tant inicials com pic, que intentessin **predir l'ingrés a la UCIP**. En el cas dels **leucòcits, els limfòcits i les plaquetes inicials** aquests punts de tall se situaven **respectivament en 12.264/mm³, 10.000/mm³ i 524.424/mm³**. També es va calcular el mateix per als valors pic d'aquests mateixos paràmetres: 11.9000/mm³, 6.958/mm³ i 390.500/mm³, respectivament.

Per posar exemples sobre punts de tall d'hemograma inicial predictors d'ingrés a la UCIP, en aquest estudi s'ha vist que el punt de tall de 10.000 limfòcits/mm³ inicials (en un multivariant que inclou els limfòcits i l'edat) és un bon predictor d'ingrés a la UCIP, ja que una edat inferior a 60 dies comporta 4,5 vegades més probabilitat d'anar a la UCIP i tenir **més de 10.000 limfòcits inicials comporta 5,3 vegades més probabilitat d'anar a la UCIP**. En el cas dels leucòcits inicials, aquest punt de tall predictor se situa en més de 12.264/mm³ ja que això comporta 3,4 vegades més de risc d'ingrés a la UCIP i l'edat inferior a 60 dies té 4,3 vegades més de risc.

En sanitat i en medicina, aquestes *odds ratio* tan altes (*odds ratios* > 2,5) signifiquen ja una elevada associació i molta probabilitat de més d'adquirir la característica (ingressar a la UCIP). Per tant, **tots els pacients que presentin més de 10.000**

limfòcits/mm³ inicials o més de 12.264 leucòcits/mm³ inicials **seria recomanable que ingressessin en un centre que disposi d'UCIP.**

Respecte als valors de leucòcits, limfòcits i plaquetes i la seva relació amb el temps en l'estudi aquí comentat, cal fer alguns aclariments sobre el moment i el nombre d'hemogrames practicats. Al nostre estudi, la majoria de pacients tenen la **xifra més elevada de leucòcits, limfòcits i plaquetes propera a la data d'ingrés.** Però en alguns pacients només es va practicar una única analítica durant tota la seva estada hospitalària i un 86,3% de les primeres analítiques es van practicar el dia de l'ingrés, fet que **pot alterar la interpretació de les dades** sobre dies respecte a l'ingrés de leucòcits pic, limfòcits pic i plaquetes pic. Concretament, en 130 de 207 anàlisis, els leucòcits pic coincidien amb els leucòcits inicials.

Sobre aquest tema encara es pot fer un altre aclariment dels punts de tall de referència pic i inicials, posant com a exemple els leucòcits i els limfòcits. En l'anàlisi de resultats el punt de tall dels leucòcits inicials (12.264/mm³) i dels limfòcits inicials (10.000/mm³) és superior al punt de tall dels leucòcits pic (11.900/mm³) i dels limfòcits pic (6.958/mm³). Els leucòcits i els limfòcits pic són una qüestió dinàmica, no se sap en quin moment es produiran, ni si hi haurà un pic. En canvi, els leucòcits i els limfòcits inicials són una característica més del moment i tenen un ancoratge en el temps (en el 83,6% la primera anàlisi practicada coincidia amb el dia d'ingrés). El fet que els **punt de tall dels leucòcits i limfòcits pic en termes absoluts estiguin per sota els punt de tall dels limfòcits i leucòcits pic podria ser el resultat que no tinguem el pic de tots els pacients o que els pic coincideixen força amb els inicials** o a alguna qüestió clínica o terapèutica que encara no es coneix. La mateixa explicació es pot aplicar al punt de tall de referència de les plaquetes pic (390.500/mm³), que també és inferior al punt de tall de les plaquetes inicials (524.424/mm³).

En diferents publicacions parlen de punts de tall diferents a partir dels quals defineixen la gravetat de la tos ferina. Oñoro *et al.* defineixen la tos ferina greu amb les següents característiques: hipoxèmia refractària, xoc cardiogènic i pneumònia associada a leucocitosi extrema (> 50.000 leucòcits/mm³) (242). En el treball de Wortis *et al.* un 82% de morts per tos ferina tenien una xifra de leucòcits superior a 20.000/mm³ i un 89% una xifra de limfòcits superior a 10.000/mm³ (260). En la

mateixa línia de Wortis *et al.*, la presència d'una limfocitosi superior a $10.000/\text{mm}^3$ a l'inici del quadre es va associar a mal pronòstic en el nostre treball pel que fa a la necessitat d'ingrés a la UCIP. De totes maneres, dels 3 pacients que van morir, un no complia aquestes característiques en l'anàlisi inicial (el dia que va ingressar tenia $9.800/\text{mm}^3$ de leucòcits i $6.164/\text{mm}^3$ de limfòcits; amb tot, aquest pacient acabaria tenint $84.900/\text{mm}^3$ de leucòcits i $29.715/\text{mm}^3$ de limfòcits quatre dies després). Els tres pacients del nostre estudi que van morir tenien una xifra pic de més de $20.000/\text{mm}^3$ de limfòcits i de més de $40.000/\text{mm}^3$ de leucòcits.

Un treball multicèntric prospectiu dels EUA sobre tos ferina a cures intensives acaba amb la conclusió que l'HTP està associada amb la mortalitat en la tos ferina greu i que una xifra elevada de leucòcits està associada amb la necessitat de ventilació mecànica, l'HTP i el risc de mortalitat (169). Mentre alguns investigadors han relacionat els agregats de leucòcits als vasos pulmonars amb la hipertensió pulmonar (113,293), d'altres l'han relacionada amb la vasoconstricció per disfunció endotelial o mecanismes relacionats amb les toxines de la *B. pertussis* (169,285). En el treball de Sawal *et al.* en què examinaven mostres d'anatomia patològica de morts per tos ferina, els vasos pulmonars estaven plens de leucòcits sense trombes ben organitzats (293). Paddock *et al.* van trobar en algunes petites artèries pulmonars algun trombe parcialment oclusiu de fibrina, generalment amb dany alveolar difús (113). Per aquest motiu, es va valorar el paper de la xifra de plaquetes com a marcador pronòstic i es van trobar diferències estadísticament significatives entre el grup que ingressa a la UCIP i el que no, tant pel que fa a la xifra inicial com pel que fa a la xifra pic de plaquetes. **És possible que la leucostasi s'agreugi per la presència d'una situació pròpiament protrombòtica.** En el nostre estudi, mentre que les plaquetes inicials no van ser factors pronòstic independents en l'anàlisi multivariant, sí que ho van ser els **limfòcits inicials**. Tot i això, **cal tenir en compte que els valors elevats de limfòcits inicials estan relacionats amb valors elevats de plaquetes inicials** i amb el valor de leucòcits inicials **a la nostra mostra**. Per tant, sembla ser que **els limfòcits elevats són més específics de mal pronòstic** (i en l'anàlisi estadística recullen el valor de les plaquetes), però això no treu que l'elevació de les plaquetes pugui jugar un paper en la mala evolució de la malaltia.

En el nostre treball es va detectar HTP en 9 pacients que van ingressar a la UCIP (21,4%) i, d'aquests, 7 presentaven una xifra inicial de limfòcits superior a 10.000/mm³ i tots tenien una xifra pic de limfòcits superior a 20.000/mm³. Per aquest motiu, considerem que en **qualsevol pacient amb tos ferina i una limfocitosi significativa (> 15.000 - > 20.000/mm³) estaria indicada la realització precoç d'una ecocardiografia per detectar la presència d'hipertensió pulmonar**, abans que el pacient pugui entrar en xoc cardiogènic.

Dels dos pacients que van tenir HTP i no tenien una xifra inicial de limfòcits superior a 10.000/mm³, un va començar el tractament amb macròlids i va tenir la xifra pic de limfòcits (21.672/mm³) 3 dies després de l'anàlisi inicial (que era la d'ingrés); i l'altre pacient (una nena) va començar el macròlid 24 hores més tard de l'anàlisi d'ingrés i 4 dies després presentava la xifra pic de limfòcits (29.715/mm³). L'evolució dels leucòcits en aquesta pacient encara va ser més destacada, ja que va passar de 9.800/mm³ a 84.900/mm³ en 4 dies i va acabar sent *exitus*. Per tant, en tots dos casos sembla que el paper del retard en l'inici del tractament amb macròlids podria haver determinat el pronòstic dels pacients.

Al nostre estudi, a més, s'observa que **l'augment de les xifres de leucòcits i limfòcits pot ser molt ràpid**. Caldria, doncs, seguir la guia clínica de Cherry, que recomana que si les xifres de leucòcits/limfòcits estan augmentant, s'hauria de fer un hemograma cada 6 hores, mentre que si estan estables o disminuint, amb una sola anàlisi al dia n'hi hauria prou (294). Aquest estudi **recomana la pràctica d'un hemograma cada 6-12 hores** en els pacients que ingressen per tos ferina, ja que **una xifra elevada de leucòcits i limfòcits és un factor pronòstic molt rellevant**.

En la mateixa línia del nostre estudi, la guia *Pertussis in Young Infants-Guidance for Clinicians* exposa que una xifra total de ≥ 30.000 leucòcits/mm³ és ja una causa de preocupació i que la rapidesa de l'increment dels leucòcits també és un important indicador d'empitjorament (294).

En un estudi grec de nens ingressats a la UCIP per tos ferina, es va veure que els infants que morien tenien xifres més altes de leucòcits i neutròfils i menors valors plasmàtics de sodi (295). En el nostre estudi no hi va haver diferències quant a la natrèmia respecte al grup que ingressava a la UCIP i el que no. A més, en l'estudi grec els infants que morien també tenien una durada més llarga d'hospitalització

prèvia a l'ingrés a la UCIP. Aquesta última dada de l'estudi grec, de la mateixa manera que l'inici tardà del tractament antibiòtic amb macròlids en la nostra mostra, també apunta que el fet de fer un **diagnòstic tardà implica un pitjor pronòstic** (296).

TRACTAMENT ANTIBIÒTIC I DE SUPORT

Des de fa anys se sap que el tractament amb eritromicina disminueix el temps que els pacients afectes de tos ferina són contagiosos (297,298). També sembla ser que si l'eritromicina s'inicia en el moment adequat disminueix els símptomes de la tos ferina (299). D'altra banda, l'eritromicina administrada en lactants incrementa el risc d'estenosi hipertròfica, sobretot quan es pren les dues primeres setmanes de vida (300,301). Per aquest motiu, Langley *et al.* van fer un assaig controlat comparant l'azitromicina i l'eritromicina per al tractament d'aquesta malaltia (302). En aquest estudi es va objectivar que l'azitromicina és igual d'efectiva que l'eritromicina en el tractament de la tos ferina. A més, l'azitromicina té menys efectes gastrointestinals i afavoreix el compliment terapèutic. És lògic, doncs, que **la immensa majoria de pacients del nostre estudi rebessin azitromicina** com a tractament antibiòtic.

El *Protocol d'actuació per a la Prevenció i el Control de la Tos Ferina* de la Generalitat de Catalunya recomana el tractament del pacient tan aviat com sigui possible i en el cas de menors d'un any recorda que el fàrmac d'elecció és l'azitromicina (303). En la seva actualització de 2015 recomana la profilaxi postexposició en contactes amb qui el pacient conviu, persones vulnerables (menors d'un any), persones amb risc de transmetre la malaltia a contactes vulnerables o nadons infectats en el moment del part (304).

L'estudi de Winter *et al.* relaciona la mortalitat per tos ferina amb no haver rebut macròlids (114). En l'estudi aquí detallat **tots els pacients van rebre macròlids**; per tant, no es pot valorar l'impacte de no administrar aquest tipus d'antibiòtic. Sí que es va poder estudiar que el fet d'iniciar-se el tractament amb macròlids després del dia de l'ingrés comporta una probabilitat d'ingressar a la UCIP de gairebé quatre vegades major que rebre'l des d'abans d'ingressar o el mateix dia de l'ingrés. Per

tant, segurament **el retard en l'administració de macròlids comporta més possibilitats d'evolució desfavorable.**

Atès l'ús extensiu del tractament amb macròlids en els pacients amb tos ferina, un dels reptes de futur és evitar l'adquisició de resistència antibiòtica als macròlids per part de la *B. pertussis*. En aquest sentit, diferents països han detectat *B. pertussis* resistent als antibiòtics. Un exemple és el cas d'un nadó a França que patia de tos ferina al qual van aïllar *B. pertussis* resistent als macròlids al 23è dia d'ingrés (305) o l'alta prevalença de *B. pertussis* resistent a l'eritromicina descrita a la Xina (306). Per aquest motiu, encara que és possible detectar *B. pertussis* resistent a l'eritromicina amb la tècnica de la PCR (307), es recomana mantenir la capacitat de poder practicar la tècnica de cultiu per analitzar l'evolució de les característiques de les bordetes així com la seva resistència als antibiòtics, si més no en laboratoris sentinella.

El tractament de la tos ferina greu en els lactants més petits és difícil. A vegades, s'utilitzen múltiples tractaments i, tot i això, el nadó no sobreviu. En el cas de la tos ferina greu es poden emprar, a més dels antibiòtics, teràpies com la IGIV, l'òxid nítric, l'ET, la ventilació mecànica o l'ECMO.

Encara que la IGIV té activitat antiinfecciosa, el tractament dels pacients amb tos ferina no forma part de les indicacions d'aquest medicament segons la fitxa tècnica (308). Tot i no estar recomanat, tampoc s'usa habitualment en la tos ferina, encara que diversos estudis com ara el de Bruss *et al.* n'avalen l'ús en el tractament de la tos ferina greu (309). En l'estudi de Bruss, els nens als quals s'havia administrat immunoglobulina IV amb alts nivells d'anticossos contra la toxina de la tos ferina presentaven disminució de la limfocitosi i de la tos paroxística el tercer dia després de l'administració de la immunoglobulina. Igualment, segons el treball de Gränstrom *et al.*, altes dosis d'immunoglobulina hiperimmune contra la tos ferina tenen un efecte beneficiós en el tractament de la tos ferina (310). Tot i això, no tots els estudis són concloents pel que fa a l'ús de les immunoglobulines hiperimmunes IV en el tractament de la tos ferina. En un estudi multicèntric en el qual es comparava placebo amb immunoglobulina contra la tos ferina, no hi va haver diferències entre els dos grups pel que fa al nombre o freqüència de símptomes (tos paroxística, gall inspiratori, apnea, bradicàrdia, baixades de la saturació d'oxigen) (311). Tampoc en

l'estudi de Bass *et al.* els pacients tractats amb immunoglobulina hiperimmune contra la tos ferina presentaven canvis en el curs clínic després d'administrar aquest medicament i tampoc canviava el temps que tardava a desaparèixer la *B. pertussis* de la nasofaringe respecte als controls (312).

Tot i la disparitat en les dades disponibles en la literatura, i atesa la gravetat clínica amb què cursen els casos de tos ferina greu establerta, en **el document per al tractament de la tos ferina potencialment greu** en nens menors de 6 mesos **del Vall d'Hebron Campus Hospitalari** es proposa l'ús d'IGIV en el grup de pacients d'alt risc (pacients menors de dos mesos o en no vacunats que presenten més de 20.000 leucòcits/mm³ i més de 15.000 limfòcits/mm³). Com que **no es disposa d'immunoglobulina hiperimmune** contra la tos ferina a l'hospital, **s'empra IGIV a altes dosis**. En el nostre estudi, un 17,8% dels pacients van rebre IGIV polivalent a 1 g/kg/dia durant dos dies (un 52,4% dels ingressats a la UCIP, i un 9,3% dels que no van requerir ingrés). En els controls **analítics realitzats abans i després de l'administració d'IGIV** la distribució percentil·lar tant de **leucòcits com de limfòcits i plaquetes** va ser significativament **menor després de la infusió d'IGIV**. Cal tenir present un potencial biaix d'aquestes dades ja que amb el pas dels dies sembla ser que també es produeix una disminució dels leucòcits, els limfòcits i les plaquetes de manera espontània en els pacients no tractats.

A banda de la IGIV a altes dosis, en la guia per al tractament de la tos ferina potencialment greu **del nostre centre en aquest grup d'alt risc, també es recomana l'administració d'heparina** ja que algunes publicacions suggereixen que l'heparina podria tenir un paper per evitar la progressió de la malaltia en els casos greus. Per exemple, en molts dels vasos pulmonars de pacients que van morir per tos ferina s'hi troba un material semblant a la fibrina que oclou parcialment o completa la llum d'aquests vasos (313) i en la necròpsia d'un pacient mort per tos ferina detectaven artèries de totes les mides trombosades amb necrosi extensa dels teixits (275). Si s'evita la trombosi i l'oclusió d'aquests vasos amb l'heparina no hi hauria malaltia vascular oclusiva, ni HTP, ni necrosi pulmonar. Existeixen també algunes publicacions d'estudis de laboratori que relacionen l'heparina i la *B. pertussis* (314,315). Per exemple, sembla ser que l'heparina inhibeix l'hemaglutinació dels eritròcits de conill induïda per l'hemaglutinina filamentosa, que

és un dels factors de virulència de la *B. pertussis* (316). En un altre article també s'explica que en presència d'heparina l'adherència de la *B. pertussis* a les cèl·lules epitelials disminueix (317). Així, l'heparina de baix pes molecular a 1 mg/kg/12 hores va ser administrada a un 15,9% dels infants del nostre estudi (57,1% dels ingressats a la UCIP i 5,8% dels que no van requerir-hi ingrés).

Tot i la millora analítica mostrada, és difícil valorar l'impacte d'aquestes intervencions (IGIV i heparina) en l'evolució dels pacients, perquè els que van seguir aquesta estratègia terapèutica van ser els que tenien xifres més elevades de leucòcits i limfòcits i, per tant, tenien factors pronòstic de mala evolució que, per exemple, feia que tinguessin més probabilitats d'ingressar a la UCIP. A més, sovint es van administrar conjuntament, fet que fa difícil assignar una potencial millora clínica a un dels dos tractaments. A banda d'això, en valorar les característiques clíniques dels que rebien ambdós tractaments, es va veure que rebien més oxigenoteràpia i durant més dies. També era més freqüent que necessitessin ventilació mecànica o òxid nítric. Així, globalment, els pacients que reben immunoglobulina polivalent evolucionen pitjor clínicament respecte als altres pacients, però això segurament està relacionat amb un biaix de selecció dels pacients d'alt risc.

Respecte al rol de **l'ET en el tractament de la tos ferina greu**, diversos centres proposen tècniques de leucoreducció com la leucofiltració o l'ET atesa la relació ja mencionada entre una xifra elevada de leucòcits i limfòcits i el pitjor pronòstic dels pacients amb tos ferina (169,240–243,285). En aquest sentit, Donoso *et al.* (240) descriuen la supervivència de 3 nens amb tos ferina greu, xoc cardiogènic i HTP als quals s'aplica ET. En canvi, en el treball de Murray *et al.* moren 4 dels 6 pacients que van rebre ET (285); cal dir, però, que tots quatre nens estaven ja en fase de xoc cardiogènic establert en el moment de practicar l'ET. Tot i així, proposen que seria millor utilitzar l'ET que no pas la leucofiltració, perquè la primera podria ser més efectiva a l'hora de retirar de la sang les toxines de la *B. pertussis* (285).

En el nostre estudi **es va aplicar ET a 8 pacients: tres es van recuperar sense seqüeles i dos van ser *exitus*. Possiblement, la clau sigui el moment de la seva aplicació** (318). En aquest sentit, Nieves *et al.* indiquen que, perquè l'ET tingui èxit, s'hauria de fer abans que hi hagi insuficiència orgànica i immediatament

si hi ha xoc o hipotensió (319). En aquesta línia, en dos dels tres pacients que van quedar **sense seqüeles** al nostre estudi després de l'ET, aquesta s'havia realitzat molt precoçment (segon dia respecte a l'ingrés). En **l'algoritme d'ET** per a nens menors de 90 dies que tenen tos ferina clínica de **Rowlands et al.**, les xifres de leucocitosi són extremes (243). Aquest equip proposa que es practiqui ET urgent si el pacient presenta > 100.000 leucòcits/mm³, si presenta > 70.000 leucòcits/mm³ amb insuficiència cardíaca i respiratòria o si presenta > 70.000 leucòcits/mm³ amb insuficiència cardíaca o respiratòria i ecocardiografia amb indicis d'hipertensió pulmonar. Proposen també doble ET si les xifres de leucòcits són > 50.000 mm³ i el pacient presenta deteriorament de la funció cardíaca o respiratòria. En la nostra sèrie de pacients que van rebre ET, la mitjana de leucòcits abans de l'administració d'ET va ser de 42.246/mm³ (SD = 15.653), força inferior a les proposades per Rowlands en el cas de no haver-hi deteriorament de la funció cardíaca o respiratòria. A més, les dues pacients que van ser *exitus* i van rebre ET (una al quart i l'altra al cinquè dia d'ingrés) van tenir una xifra pic de leucòcits de 55.800/mm³ i de 45.200/mm³. Hom podria dir que probablement aquestes xifres haurien estat més elevades si no s'hagués practicat ET, perquè la xifra mitjana de leucòcits després de l'administració va ser de 14.569/mm³ (SD = 5.155). Per tant, sembla evident que la seva indicació ha de ser més preventiva que de rescat, i s'ha de valorar amb pacients amb leucocitosi i limfocitosi no extremes sobretot si hi ha signes d'HTP o xoc inicial, atès que, en el nostre estudi, les 4 nenes que van entrar en ECMO i la cinquena que va morir tenien una xifra pic de leucòcits superior a 40.000 mm³. **Potser en els pacients amb més de 40.000/mm³ leucòcits pic i menors de 2 mesos amb situació clínica d'insuficiència cardíaca o respiratòria o presència d'hipertensió pulmonar seria convenient plantejar-se practicar ET** abans que l'evolució desfavorable de la malaltia sigui irreversible.

Les quatre nenes de l'estudi aquí comentat que van requerir **ECMO** van presentar seqüeles (dues van acabar morint). De Berry *et al.* (41) relaten el cas d'una pacient de 5 setmanes amb tos ferina i HTP greu que va sobreviure després de rebre tractament amb òxid nítric i ECMO; en conseqüència, és una opció a valorar en aquests casos greus. Ara bé, altres estudis també descriuen una **alta mortalitat**; per exemple, en una sèrie de 12 pacients que requereixen ECMO per tos ferina greu, 7 dels 12 pacients van morir (313).

En l'estudi de Pooboni *et al.* (313) sobre nens amb tos ferina greu que requeriren ECMO, van veure que els infants que no sobreviuen tenien HTP que no respon a l'ECMO i a la teràpia vasodilatadora (òxid nítric, sildenafil i dipiridamol) i hipotensió sistèmica que requeria suport amb agents inotròpics i ho relacionen amb una patogènia diferent (leucostasi i oclusió dels vasos) a la de la hipertensió pulmonar persistent del nadó.

El paper de l'òxid nítric en l'arsenal terapèutic de la tos ferina greu és controvertit. Sembla lògic que la necessitat d'òxid nítric i d'ECMO s'associï significativament amb la mortalitat per tos ferina (320). Concretament, Winter *et al.* (114) expliquen que els casos fatals de tos ferina era menys probable que haguessin rebut macròlids i més probable que haguessin rebut òxid nítric. I altres estudis apunten que la citotoxina traqueal de la *B. pertussis* indueix la sintasa de l'òxid nítric en les cèl·lules epitelials respiratòries i que l'òxid nítric format tindria efectes tòxics i danyaria l'epiteli respiratori (321–323). En altres estudis, en canvi, es detalla que en casos fatals de tos ferina l'epiteli respiratori de la tràquea no està danyat, tret que hi hagi una infecció secundària d'origen bacterià o víric (114), dades no corroborades per Paddock *et al.*, que defensen que no hi ha diferències pel que fa a troballes anatomopatològiques entre pacients infectats amb *B. pertussis* exclusivament i aquells coinfectats amb *B. pertussis* i un altre patogen (113).

Sembla evident que cal un estudi prospectiu, multicèntric i aleatoritzat per valorar l'efectivitat de les tècniques de suport vital avançat emprades, com ara l'òxid nítric, l'ET i l'ECMO. De totes maneres, el nostre treball permet **insistir en la necessitat de detecció i tractament precoç d'aquests casos d'alt risc abans que es generi HTP que no respon a ECMO ni a teràpia vasodilatadora.**

MORTALITAT I SEQÜELES

A la nostra sèrie, van morir un **1,4% dels nens ingressats** per tos ferina (dos dels morts eren menors de 2 mesos, i l'altre tenia 68 dies, tots ells nenes), dades similars a les descrites al *Redbook: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases*, en el qual la taxa de letalitat és d'aproximadament un 1% dels nens menors de 2 mesos i menys d'un 0,5% dels nens entre 2 i 11 mesos d'edat (137). Cal tenir

present en valorar el percentatge de morts per tos ferina sobre els ingressats, que el nostre centre és de referència en UCIP, i que un 13,6% dels nens ingressats (i fins un 57,1% dels ingressats a la UCIP) provenien d'un altre centre, fet que podria suposar un biaix de selecció que augmentés les dades de mortalitat. Segons dades cedides i no publicades per l'Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya, la mortalitat per tos ferina a Catalunya va ser d'un cas entre els anys 2001 i 2005, de sis casos entre el 2006 i el 2010 i de tres casos entre el 2011 i el 2012. Des del 2013 fins al 2016 no hi va haver cap mort per tos ferina. Els tres pacients que van ser *exitus* del nostre estudi van ingressar els anys 2004, 2007 i 2011, respectivament. **Cal destacar que des de la introducció de la campanya d'immunització en dones embarassades no hi ha hagut cap mort per tos ferina a Catalunya.** L'any 2015 es va publicar un estudi al Butlletí Epidemiològic de Catalunya en el qual s'explicava que en mostres de sèrum representatives de nounats i dones embarassades dels anys 2003 i 2013, a Catalunya es trobaven uns nivells de protecció immunitària contra la tos ferina molt baixos (324), per la qual cosa es pot afirmar que, durant els anys en què hi havia morts per tos ferina a Catalunya, la protecció immune dels nadons no era òptima. A Espanya, durant la dècada dels 90, quasi no es van notificar morts per tos ferina. En canvi, entre el 2000 i el 2006, la mitjana de morts va ser d'1 cas per any, i va augmentar entre el 2007 i el 2014, que va ser de 4,7 casos per any (281).

Segons alguns estudis, la mortalitat per tos ferina és més alta en les nenes, encara que no tots els treballs detecten el sexe femení com un factor pronòstic de mala evolució (8,169,171,260). En aquest sentit, **les 3 pacients que van morir en la nostra cohort eren nenes.** A més, **les nenes també van requerir més tractament de rescat avançats com ara la ventilació mecànica (el 91,7%) o l'òxid nítric (el 88,9%)** i es va mostrar una tendència no significativa a un major risc d'ingrés a la UCIP. Per aquest motiu, vàrem investigar si hi havia diferències entre els dos sexes quant a variables d'interès en el nostre estudi per intentar explicar la mortalitat més alta en el sexe femení. No es van trobar diferències significatives quant a l'edat, la presència d'apnea, el requeriment d'oxigen, els leucòcits, els limfòcits o les plaquetes entre els dos sexes en els infants que ingressen per tos ferina (v. l'annex 2). Aquestes troballes fan pensar que

possiblement hi hagi un factor (hormonal?) associat al sexe femení que es relacioni amb una pitjor evolució dels pacients amb tos ferina.

Als EUA un altre factor que es relaciona amb mortalitat de lactants per tos ferina és l'origen hispà (171) i pertànyer als grups ètnics dels nadius d'Amèrica i d'Alaska (325). En el nostre estudi, un 73% dels infants eren d'ètnia blanca, i la segona ètnia més freqüent va ser la magribina, percentatges molt similars a les dades dels naixements al 2009 a Catalunya (326) i **no es van trobar diferències** respecte a la mortalitat o la mala evolució **en funció de l'ètnia del pacient**. Probablement, el fet que a Catalunya existeixi un sistema sanitari públic que cobreix tota la població repercuteix en un tractament i una protecció equitatius contra la tos ferina i elimina aquestes diferències detectades als EUA.

IMMUNITZACIÓ EN GESTANTS

Com s'ha comentat anteriorment, el 17 de gener de 2014 s'iniciava a Catalunya la campanya per immunitzar les dones durant l'embaràs contra la tos ferina. Segons el Sistema de notificació microbiològica de Catalunya, pels volts d'aquesta data la situació epidemiològica va ser la següent: l'any amb més casos de tos ferina va ser el 2015 (1.249 casos), seguit de l'any 2011 (597 casos) (248, 249). En canvi, en el nostre estudi, tot i que l'any amb més ingressos també va ser el 2011 (46 nens ingressats), l'any 2015 les dades van ser molt menors a les esperades (17 ingressos) tot i que la circulació de la *B. pertussis* fos molt alta a Catalunya. Així, podria semblar lògic pensar que d'entrada **la immunització durant l'embaràs va evitar hospitalitzacions en la població pediàtrica** en el nostre hospital. Així, es treballa amb la hipòtesi que l'any 2015 la circulació de la *B. pertussis* va ser elevada a Catalunya, però va afectar més altres grups d'edat. Els nens menors de 3 mesos haurien estat protegits per la vacuna i no haurien ingressat tant (327). En la mateixa línia, en un estudi d'àmbit espanyol es detecta que la raó de taxa d'incidència (RTI < 3 mesos/3-11 mesos) s'ha anat reduint progressivament, passant de 7,5 al 2012 fins a 2,2 el 2016 (231); és a dir, el 2012 la tos ferina en menors de 3 mesos va ser 7,5 vegades més freqüent que en els nens d'entre 3 i 11 mesos, mentre que el 2016 ho va ser només 2,2 vegades. Una altra dada interessant del mateix estudi és que a les comunitats autònomes que van introduir abans en el calendari la vacunació

de les embarassades contra la tos ferina, el descens de la RTI < 3 mesos/3-11 mesos va ser més precoç en el temps.

Una altra premissa que també va clarament a favor de la disminució dels ingressos gràcies a la vacuna en embarassades és que en una situació en la qual la cobertura contra la tos ferina en embarassades va ser del 51% l'any 2014, del 72% l'any 2015 i del 79% l'any 2016, respectivament, les mares de la majoria de nens que ingressaven no s'havien vacunat. En el nostre estudi, **les mares d'un 81,5% dels nens que ingressaven durant el període de campanya d'immunització materna no havien rebut la vacuna**, i la majoria de mares de nens de la seva cohort estaven vacunades per edat. Per tant, semblaria que **la vacuna contra la tos ferina en embarassades disminueix el risc d'ingrés per tos ferina**.

Les dades obtingudes en el nostre estudi avalen la campanya d'immunització en dones embarassades i seria raonable pensar que **per disminuir el nombre d'ingressos per tos ferina caldria incrementar la cobertura vacunal durant l'embaràs**. Proposem, per exemple, que s'insisteixi en la recomanació d'aquesta vacuna per part del personal sanitari (328–331).

Altres estudis també donen una alta efectivitat a la vacuna de la tos ferina (332,333). En l'estudi observacional d'Amirthalingam *et al.*, van calcular una efectivitat de la vacuna en dones embarassades del 90% quan l'anàlisi es limita a nens menors de 2 mesos. Probablement, aquesta alta efectivitat resulta de dos factors combinats: els anticossos materns transferits al nadó i la menor exposició materna (334,335). No obstant això, alguns estudis especifiquen que la vacunació durant la gestació és efectiva en prevenir les formes greus, però no tan protectora per a la infecció o la malaltia lleu (336).

Quan es comparen les característiques clíniques dels nens que ingressaven per tos ferina durant la campanya d'immunització materna i els que no pertanyen a aquesta campanya, no es troben grans diferències, possiblement perquè, com hem comentat, les mares de la immensa majoria de nens que ingressen durant la campanya d'immunització no van rebre la vacuna durant l'embaràs. Potser l'única diferència que cal tenir present és la major incidència de coinfeccions virals en el grup de la campanya d'immunització materna, i aquest pot ser el veritable motiu d'ingrés (v. l'annex 3). De totes maneres, cal tenir present que fins a l'any 2014-

2015 no es va generalitzar l'ús de la PCR múltiple que permetia detectar més virus, per la qual cosa aquestes dades estan sotmeses de nou a un biaix evident.

En el sentit contrari, volem remarcar que encara que la majoria de nens que ingressen per tos ferina en l'època de campanya d'immunització materna són fills de mares no vacunades, **que una mare hagi rebut la vacuna antipertússica no descarta que un lactant pugui contraure la malaltia i ingressar** per aquest motiu. **De fet, fins i tot un dels 5 nens les mares dels quals havien estat immunitzades va acabar ingressant a la UCIP**; aquest nen, que tenia 41 dies quan va ingressar, patia també una **coïnfecció per virus de la parainfluença**. Es tracta d'un **nouat** prematur a les 36 setmanes de gestació la mare del qual havia estat vacunada a les 31 setmanes de gestació. Durant aquest estudi la immunització materna es recomanava a totes les dones embarassades, preferentment entre les setmanes 27 i 36 de gestació (228). En un estudi de l'any 2016 se suggeria que la vacunació materna més precoç, en el segon trimestre de la gestació, maximitzava la transferència d'anticossos i la seropositivitat esperada del lactant enfront de la tos ferina (337), encara que altres publicacions segueixen donant preferència al tercer trimestre, sobretot en la seva fase més precoç (27 a 31 setmana de gestació) (338). Un estudi de Kent *et al.* apunta que l'administració de vacuna precoçment en el tercer trimestre de l'embaràs pot donar protecció als infants que neixen prematurs. En l'estudi de l'equip de Kent les mares de nens prematurs rebien Tdap de mediana a les 28,5 setmanes de gestació i els fills d'aquestes mares tenien una concentració més alta d'anticossos contra els antigens de la vacuna de la tos ferina als dos mesos de vida que els controls que no havien rebut aquesta vacuna (339).

Nosaltres, de la mateixa manera que Raya *et al.*, proposem la realització de més estudis explorant l'efecte del temps de l'embaràs en el qual s'administra la Tdap en la protecció clínica dels lactants contra la malaltia de la tos ferina (340). Pensem també que, **si es pot, la vacuna hauria d'administrar-se tan aviat com fos possible durant el tercer trimestre** (341), per tal que si el part s'avança el nen estigui protegit (342). Cal recordar que la proporció d'antecedent de prematuritat en els nens que ingressen per tos ferina en el nostre estudi va ser més alta que en la població general.

Tot i que durant el període de la campanya d'immunització materna no hi va haver cap mort per tos ferina al nostre centre, cal tenir present que durant tots els 14 anys de l'estudi només hi va haver 3 morts, motiu pel qual potser amb dos anys de campanya de vacunació en embarassades no s'ha estudiat un espai de temps prou llarg per avaluar l'impacte de la immunització materna sobre la mortalitat. Així, l'any 2016 van morir 4 nens a Espanya a causa de la tos ferina (231), i es disposa de dades clíniques de 3 d'ells (281). Tots tres nens tenien una edat d'un mes quan van morir, i les mares de dos dels lactants havien estat vacunades contra la tos ferina durant la gestació: una a les 30 setmanes (nascut a terme) i l'altra a les 28 setmanes (nascut a les 33 setmanes de gestació).

Quan es comparen els 5 nens **que van ingressar, fills de mare vacunada contra la tos ferina durant la gestació, amb els que van ingressar, fills de mares no vacunades del mateix període, tampoc es troben diferències estadísticament significatives** en el nostre estudi. De nou, cal prendre aquestes dades amb molta precaució perquè el nombre de nens que van ingressar amb tos ferina les mares dels quals havien rebut immunització durant la gestació va ser molt baix. Tot i això, **cria l'atenció que dos d'aquests nens fossin majors de 4 mesos**, per la qual cosa caldria valorar una potencial interferència sobre la resposta immune del lactant a la sèrie primària de vacunacions mencionada abans (343–345) o a una manca de confiança inicial dels professionals sanitaris en la protecció que ofereix la vacuna durant la gestació. Potser la vacunació durant l'embaràs només protegeix fins als 3 mesos d'edat del nadó (336). També cal fixar-se que en **2 dels 4 nens** als quals es va fer ANF per detectar virus fills de mare vacunada hi havia la presència d'una **coïnfecció vírica**, que en una població d'aquesta edat per si sola podria ser la causa de l'ingrés. Potser una part dels ingressos per tos ferina en fills de mare vacunada contra la tos ferina es deuen a una coïnfecció per virus i el nombre d'ingressos atribuïbles a la tos ferina pròpiament encara és menor. A la pràctica, encara queden interrogants per respondre després de la implementació de l'estratègia de la vacunació contra la tos ferina en embarassades com ara saber perquè alguns nens menors de dos mesos pateixen tos ferina greu encara que les seves mares havien estat immunitzades contra la tos ferina o si la vacunació en embarassades tindrà altres efectes epidemiològics a llarg termini, més enllà de protegir els nadons més petits de la tos ferina (346–348).

La majoria d'embarassades dels anys del nostre estudi havien rebut quan eren petites la vacuna de cèl·lules senceres segons el calendari sistemàtic vigent a Catalunya en la seva infància (250). Una preocupació de cara al futur és veure què passarà quan les nenes nascudes a partir de 1999 que han rebut totes les vacunes contra la tos ferina de tipus acel·lular tinguin fills. S'especula que la durada més curta de protecció induïda per les vacunes acel·lulars pot portar a un increment de la circulació de la *B. pertussis* entre els pares que van rebre de petits la sèrie primària de vacunacions amb vacuna antipertússica acel·lular (349).

D'altra banda, tal com s'ha vist en el nostre estudi, els germans són una font freqüent d'infecció per tos ferina en el lactant petit (350), i a Catalunya s'ha detectat un augment de la incidència de la tos ferina en nens de 8-9 anys vacunats correctament (5 dosis) (247). Amb l'objectiu d'evitar la transmissió als lactants, possiblement caldria millorar la immunització dels nens més grans. Des de l'any 2012 fins avui, s'estan vacunant els nens de 6 anys amb Tdap en comptes de DTPa a Catalunya (250). Alguns estudis apunten que les persones que van rebre l'última dosi de vacuna antipertússica amb Tdap tenen un període de protecció més curt contra la tos ferina que els que van rebre DTPa (351). Potser seria important insistir en la necessitat que els nens de 6 anys es vacunin amb DTPa. Una altra estratègia, complementària a la vacunació durant la gestació per millorar la immunitat dels germans, seria el *cocooning*, tot i que s'ha vist que té moltes limitacions (352).

Per acabar, tal com es destacava al "11th International Bordetella Symposium", **cal desenvolupar noves vacunes contra la tos ferina més eficaces i duradores** (353–357), atès que tal com s'ha vist al llarg del nostre treball **la manca d'immunitat vacunal contra la tos ferina és un factor de pronòstic molt rellevant.**

9. CONCLUSIONS

PRIMERA ETAPA

1. Davant d'una sospita de tos ferina en un lactant de 0 a 3 mesos cal sol·licitar una PCR, per la rapidesa diagnòstica d'aquesta tècnica, i un hemograma. L'hemograma se sol·licita tant amb finalitats diagnòstiques com pronòstiques.
2. Es recomana la pràctica d'un hemograma cada 6-12 hores en els pacients que ingressen per tos ferina mentre les xifres de limfòcits estan augmentant, ja que una xifra elevada de limfòcits és un factor pronòstic molt rellevant i l'elevació dels limfòcits pot ser ràpida.
3. Els lactants que ingressin per tos ferina i presentin més de 10.000 limfòcits en mm^3 seria recomanable que ingressessin en un centre que disposi d'UCIP. Una menor edat, l'absència d'immunitzacions enfront de la *B. pertussis* administrades a l'infant, el requeriment d'oxigenoteràpia, la presència d'apnea i una xifra elevada de limfòcits inicials són factors de mal pronòstic en aquesta cohort.
4. En els lactants menors de dos mesos amb tos ferina i una limfocitosi significativa ($> 15.000 - > 20.000/\text{mm}^3$) està indicada la realització precoç d'una ecocardiografia per detectar la presència d'hipertensió pulmonar, abans que el pacient pugui entrar en xoc cardiogènic.
5. Cal administrar de manera precoç el tractament amb azitromicina en els lactants amb sospita de tos ferina, atès que el retard en la seva administració és un factor de mal pronòstic.
6. Els pacients menors de dos mesos o menors de 6 mesos no vacunats que presenten més de 20.000 leucòcits/ mm^3 i més de 15.000 limfòcits/ mm^3 presenten xifres de leucòcits i limfòcits inferiors després de l'administració d'immunoglobulina polivalent intravenosa i heparina, però no s'ha pogut demostrar l'impacte clínic d'aquesta proposta terapèutica.
7. En els pacients amb més de 40.000 leucòcits i menors de 2 mesos amb situació clínica d'insuficiència cardíaca o respiratòria o presència

d'hipertensió pulmonar cal valorar la realització d'una ET i fer-ho de manera precoç.

8. Atesa la situació d'extrema gravetat dels pacients que reben com a tractament òxid nítric i/o ECMO, no es poden extreure conclusions de la seva utilitat com a tractament en la tos ferina greu.

SEGONA ETAPA

1. La vacunació durant la gestació sembla disminuir la probabilitat que els lactants ingressin per tos ferina.
2. Potser el nombre d'ingressos pròpiament relacionats amb la tos ferina és encara molt menor durant la campanya de vacunació materna, perquè alguns dels ingressos es poden relacionar amb una coinfecció vírica.
3. És necessari ampliar la cobertura de la vacuna antipertússica en embarassades.
4. La immunització materna durant l'embaràs contra la tos ferina no exclou completament la possibilitat que el lactant requereixi ingrés per tos ferina.
5. Calen més estudis per definir el moment ideal de la vacunació a la gestant i l'efecte potencial sobre la immunitat enfront de la tos ferina en els nens fills de mares vacunades.

10. BIBLIOGRAFIA

1. Casey R, Dumolard L, Danovaro-Holliday, MC Gacic-Dobo M, Diallo M, Hampton L, Wallace A. Global Routine Vaccination Coverage, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2016;65(45):1270-3.
2. Guiso N. Histoire de la coqueluche. *Médecine thérapeutique / Pédiatrie.* 2006;9(3):135-7.
3. Liang Y, Salim AM, Wu W, Kilgore PE. Chao Yuanfang: Imperial physician of the Sui Dynasty and an early pertussis observer? *Open Forum Infect Dis.* 2016;3(1):1-3.
4. Sajadi MM, Aslanabadi A, Shad K, Khalili M, Ghabili K. The “100 Days Cough” Was Not Originally Whooping Cough. *Open Forum Infect Dis.* 2016;3(2):ofw069.
5. Aslanabadi A, Ghabili K, Shad K, Khalili M, Sajadi MM. Emergence of whooping cough: Notes from three early epidemics in Persia. *Lancet Infect Dis.* 2015;15(12):1480-4.
6. Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. Vol. 18, *Clinical Microbiology Reviews.* 2005. p. 326-82.
7. Lapin JH. Whooping cough. Springfield, Ill.: Charles C Thomas; 1943.
8. Cherry JD. The History of Pertussis (Whooping Cough); 1906–2015: Facts, Myths, and Misconceptions. *Curr Epidemiol Reports.* 2015;2(2):120-30.
9. Cone TC Jr. Whooping cough is first described as a disease sui generis by Baillou in 1640. *Pediatrics.* 1970;46(4):522.
10. Bart MJ, Harris SR, Advani A, Arakawa Y, Bottero D, Bouchez V, et al. Global population structure and evolution of *Bordetella pertussis* and their relationship with vaccination. *MBio.* 2014;5(2):e01074-14.
11. Watt R. ROBERT E. WATT (1774-1819) BIBLIOGRAPHER BRITANNICA. *JAMA J Am Med Assoc.* 14 febrer 1966;195(7):580.
12. Watt R. Treatise on the History, Nature, and Treatment of Chincough: including a variety of cases and dissections. Glasgow; 1813.
13. Institut d'Estudis Catalans. Gran Diccionari de la llengua catalana [Internet]. Grup Enciclopèdia Catalana. 2018. Disponible a: <http://www.diccionari.cat/lexicx.jsp?GECART=0063301>
14. Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt H. Pertussis: Microbiology, Disease, Treatment, and Prevention. 2016;29(3):449-86.
15. Bordet J, Gengou O. Le microbe de la coqueluche. *Ann l'Institut Pasteur.* 1906;20:731–41.

16. Etymologia: Botdetella pertussis. *Emerg Infect Dis.* agost 2010;16(8):1278-1278.
17. Cherry JD. Historical Perspective on Pertussis and Use of Vaccines To Prevent It. *Microbe.* 2007;2(3):139-44.
18. Lapin JH. Whooping cough control. *J Pediatr.* març 1944;24(3):331-4.
19. Cherry JD. «Pertussis Vaccine Encephalopathy»: It Is Time to Recognize It as the Myth That It Is. *JAMA.* 1990;263(12):1679-80.
20. Griffin MR, Ray W a, Mortimer E a, Fenichel GM, Schaffner W. Risk of seizures and encephalopathy after immunization with the diphtheria-tetanus-pertussis vaccine. *JAMA.* 1990;263(12):1641-5.
21. Melvin JA, Scheller E V, Miller JF, Cotter PA. Bordetella pertussis pathogenesis: current and future challenges. *Nat Rev Microbiol.* 2014;12(4):274-88.
22. Amirthalingam G, Gupta S, Campbell H. Pertussis Immunisation and control in England and Wales, 1957 to 2012: A historical review. *Eurosurveillance.* 2013;18(38):pii=20587.
23. Plotkin SA. The Pertussis Problem. *Clin Infect Dis.* 2014;58(6):830-3.
24. Forsyth KD, Wirsing von Konig CH, Tan T, Caro J, Plotkin S. Prevention of pertussis: Recommendations derived from the second Global Pertussis Initiative roundtable meeting. *Vaccine.* 2007;25(14):2634-42.
25. Parkhill J, Sebahia M, Preston A, Murphy L, Thomson N, Harris D, et al. Comparative analysis of the genome sequences of Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis and Bordetella bronchiseptica. *Nat Genet.* 10 setembre 2003;35(1):32-40.
26. Cherry JD. Pertussis: Challenges Today and for the Future. *PLoS Pathog.* 2013;9(7):9-11.
27. Leber AL. Pertussis: Relevant species and diagnostic update. *Clin Lab Med.* 2014;34(2):237-55.
28. Finger H, von Koenig CHW. Bordetella. En: Baron S, editor. *Medical Microbiology.* 4th ed. Galveston (TX): University of Texas Medical Branch at Galveston; 1996.
29. Mooi FR, He Q, Guiso N. Phylogeny, Evolution and Epidemiology of Bordetellae. En: Loch C, editor. *Bordetella: Molecular Microbiology.* 1a ed. Norfolk: Horizon Bioscience; 2007. p. 315.
30. Soumana IH, Linz B, Harvill ET. Environmental origin of the genus Bordetella. *Front Microbiol.* 2017;8(JAN):1-10.
31. Ko KS, Peck KR, Oh WS, Lee NY, Lee JH, Song JH. New species of bordetella, bordetella ansorpii sp. nov., isolated from the purulent exudate of

- an epidermal cyst. *J Clin Microbiol.* 2005;43(5):2516-9.
32. Spilker T, Darrah R, LiPuma JJ. Complete Genome Sequences of *Bordetella flabilis* , *Bordetella bronchialis* , and “ *Bordetella pseudohinzii* ”. *Genome Announc.* 2016;4(5):e01132-16.
 33. Hester SE, Goodfield LL, Park J, Feaga HA, Ivanov Y V, Bendor L, et al. Host specificity of ovine *Bordetella parapertussis* and the role of complement. *PLoS One.* 2015;10(7):e0130964.
 34. Park J, Zhang Y, Buboltz AM, Zhang X, Schuster SC, Ahuja U, et al. Comparative genomics of the classical *Bordetella* subspecies: the evolution and exchange of virulence-associated diversity amongst closely related pathogens. *BMC Genomics.* 2012;13(1):545.
 35. Cotter PA, Miller JF. *Bordetella*. En: Groisman EA, editor. *Principles of Bacterial Pathogenesis.* London: Academic Press; 2001. p. 619.
 36. Madan Babu M, Bhargavi J, Singh Saund R, Kumar Singh S. Virulence factors of *Bordetella pertussis*. *Curr Sci.* 2001;80(12):1512-22.
 37. Guiso N. *Bordetella pertussis* and pertussis vaccines. *Clin Infect Dis.* 15 novembre 2009;49(10):1565-9.
 38. Winn WC, Allen SD, Janda WM, Koneman EW, Procop GW, Schreckenberger PC, et al. Koneman. *Diagnóstico microbiológico. Texto y Atlas en color.* Lippincott Williams & Wilkins; 2006.
 39. Strebel P, Nordin J, Edwards K, Hunt J, Besser J, Burns S, et al. Population-based incidence of pertussis among adolescents and adults, Minnesota, 1995-1996. *J Infect Dis.* 2001;183(9):1353-9.
 40. Hewlett EL, Edwards KM. Pertussis — Not Just for Kids. *N Engl J Med.* 24 març 2005;352(12):1215-22.
 41. Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Comparison of three whole-cell pertussis vaccines in the baboon model of pertussis. *Clin Vaccine Immunol.* 2016;23(1):47-54.
 42. Warfel JM, Merkel TJ. The baboon model of pertussis: effective use and lessons for pertussis vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 3 octubre 2014;13(10):1241-52.
 43. Warfel JM, Zimmerman LI, Merkel TJ. Acellular pertussis vaccines protect against disease but fail to prevent infection and transmission in a nonhuman primate model. *Proc Natl Acad Sci.* 2014;111(2):787-92.
 44. Warfel JM, Beren J, Merkel TJ. Airborne transmission of *Bordetella pertussis*. *J Infect Dis.* 2012;206(6):902-6.
 45. Mertsola J, Ruuskanen O, Eerola E VM. Intrafamilial spread of pertussis. *J Pediatr.* 1983;103(3):359-63.

46. Vink MA, Bootsma MCJ, Wallinga J. Serial intervals of respiratory infectious diseases: A systematic review and analysis. *Am J Epidemiol.* 2014;180(9):865-75.
47. Lacey BW. Antigenic modulation of *Bordetella pertussis*. *J Hyg (Lond).* 1960;57-93.
48. Smith AM, Guzmán CA, Walker MJ. The virulence factors of *Bordetella pertussis*: A matter of control. *FEMS Microbiol Rev.* 2001;25(3):309-33.
49. Decker KB, James TD, Stibitz S, Hinton DM. The *Bordetella pertussis* model of exquisite gene control by the global transcription factor BvgA. *Microbiol (United Kingdom).* 2012;158(7):1665-76.
50. Moon K, Bonocora RP, Kim DD, Chen Q, Wade JT, Stibitz S, et al. The BvgAS regulon of *Bordetella pertussis*. *MBio.* 2017;8(5):pii: e01526-17.
51. Melton AR, Weiss AA. Environmental regulation of expression of virulence determinants in *Bordetella pertussis*. *J Bacteriol.* 1989;171(11):6206-12.
52. Brinig MM, Register KB, Ackermann MR, Relman D a. Genomic features of *Bordetella parapertussis* clades with distinct host species specificity. *Genome Biol.* 2006;7(9):R81.
53. World Health Organization. Pertussis (whooping cough). Vol. 03, WHO-Recommended Standards for Surveillance of Selected Vaccine-Preventable Diseases. Geneva: World Health Organization; 2003. p. 28-30.
54. He Q, Viljanen MK, Arvilommi H, Aittanen B, Mertsola J. Whooping cough caused by *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* in an immunized population. *JAMA.* 1998;280(7):635-7.
55. Kamiya H, Otsuka N, Ando Y, Odaira F, Yoshino S, Kawano K, et al. Transmission of *Bordetella holmesii* during pertussis outbreak, Japan. *Emerg Infect Dis.* 2012;18(7):1166-9.
56. Yih WK, Silva EA, Ida J, Harrington N, Lett SM, George H. *Bordetella holmesii*-like organisms isolated from Massachusetts patients with pertussis-like symptoms. *Emerg Infect Dis.* 1999;5(3):441-3.
57. Rodgers L, Martin SW, Cohn A, Budd J, Marcon M, Terranella A, et al. Epidemiologic and laboratory features of a large outbreak of pertussis-like illnesses associated with cocirculating *Bordetella holmesii* and *Bordetella pertussis* - Ohio, 2010-2011. Vol. 56, *Clinical Infectious Diseases.* 2013. p. 322-31.
58. Tartof SY, Gounder P, Weiss D, Lee L, Cassidy PK, Clark TA, et al. *Bordetella holmesii* bacteremia cases in the United States, april 2010-january 2011. *Clin Infect Dis.* 2014;58(2).
59. Rampelotto RF, Hörner A, Hörner C, Righi R, Hörner R. Pneumonia caused by *Bordetella bronchiseptica* in two HIV-positive patients. *Sao Paulo Med J.*

- 2016;134(3):268-72.
60. Raffel TR, Register KB, Marks SA, Temple L. Prevalence of *Bordetella avium* infection in selected wild and domesticated birds in the eastern USA. *J Wildl Dis. gener* 2002;38(1):40-6.
 61. Preston A, Temple L, Sebahia M, Parkhill J, Maskell DJ. Speciation in the Genus *Bordetella* as Deduced from Comparative Genome Analyses. En: Camille Loch, editor. *Bordetella: Molecular Microbiology*. Horizon Bioscience; 2007.
 62. Harrington AT, Castellanos JA, Ziedalski TM, Clarridge JE, Cookson BT. Isolation of *Bordetella avium* and novel *Bordetella* strain from patients with respiratory disease. *Emerg Infect Dis. gener* 2009;15(1):72-4.
 63. Fry NK, Duncan J, Malnick H, Cockcroft PM. The first UK isolate of «*Bordetella ansorpii*» from an immunocompromised patient. *J Med Microbiol.* 2007;56(7):993-5.
 64. Kattar MM, Chavez JF, Limaye AP, Rassouljian-Barrett SL, Yarfitz SL, Carlson LC, et al. Application of 16S rRNA Gene Sequencing To Identify *Bordetella hinzii* as the Causative Agent of Fatal Septicemia. *J Clin Microbiol.* 2000;38(2):789-94.
 65. Cookson BT, Vandamme P, Carlson LC, Larson AM, Sheffield JVL, Kersters K, et al. Bacteremia caused by a novel *Bordetella* species, «*B. hinzii*». Vol. 32, *Journal of Clinical Microbiology*. 1994. p. 2569-71.
 66. Funke G, Hess T, Von Graevenitz A, Vandamme P. Characteristics of *Bordetella hinzii* strains isolated from a cystic fibrosis patient over a 3-year period. *J Clin Microbiol.* 1996;34(4):966-9.
 67. Vandamme P, Heyndrickx M, Vancanneyt M, Hoste B, De Vos P, Falsen E, et al. *Bordetella trematum* sp. nov., isolated from wounds and ear infections in humans, and reassessment of *Alcaligenes denitrificans* Rùger and Tan 1983. *Int J Syst Bacteriol.* 1996;46(4):849-58.
 68. Cherry JD. The Epidemiology of Pertussis: A Comparison of the Epidemiology of the Disease Pertussis With the Epidemiology of *Bordetella pertussis* Infection. *Pediatrics.* 1 maig 2005;115(5):1422-7.
 69. Fine PEM, Clarkson J. THE RECURRENCE OF WHOOPING COUGH: POSSIBLE IMPLICATIONS FOR ASSESSMENT OF VACCINE EFFICACY. *Lancet.* 1 agost 1982;319(8273):666-9.
 70. Tanaka M, Vitek CR, Pascual FB, Bisgard KM, Tate JE, Murphy T V. Trends in pertussis among infants in the United States, 1980-1999. *JAMA.* 10 desembre 2003;290(22):2968-75.
 71. Cherry JD. Epidemiological, clinical, and laboratory aspects of pertussis in adults. *Clin Infect Dis.* juny 1999;28 Suppl 2(Suppl 2):S112-7.

72. Skowronski DM, De Serres G, MacDonald D, Wu W, Shaw C, Macnabb J, et al. The changing age and seasonal profile of pertussis in Canada. *J Infect Dis.* 2002;185:1448-53.
73. Güriş 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.* juny 1999;28(6):1230-7.
74. Edwards KM. Overview of pertussis: focus on epidemiology, sources of infection, and long term protection after infant vaccination. *Pediatr Infect Dis J.* juny 2005;24(6 Suppl):S104-8.
75. Sheridan SL, Frith K, Snelling TL, Grimwood K, McIntyre PB, Lambert SB. Waning vaccine immunity in teenagers primed with whole cell and acellular pertussis vaccine: recent epidemiology. *Expert Rev Vaccines.* 5 setembre 2014;13(9):1081-106.
76. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis (Whooping Cough): Pertussis Cases by Year (1922-2015) [Internet]. CDC. 2017 [citat 7 juliol 2017]. Disponible a: <https://www.cdc.gov/pertussis/surv-reporting/cases-by-year.html>
77. Theofiles AG, Cunningham SA, Chia N, Jeraldo PR, Quest DJ, Mandrekar JN, et al. Pertussis outbreak, Southeastern Minnesota, 2012. *Mayo Clin Proc.* 2014;89(10):1378-88.
78. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pertussis epidemic-- Washington, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 20 juliol 2012;61(28):517-22.
79. Bowden KE, Weigand MR, Peng Y, Cassidy PK, Sammons S, Knipe K, et al. Genome Structural Diversity among 31 *Bordetella pertussis* Isolates from Two Recent U.S. Whooping Cough Statewide Epidemics. *mSphere.* 2016;1(3):e00036-16.
80. Winter K, Harriman K, Zipprich J, Schechter R, Talarico J, Watt J, et al. California Pertussis epidemic, 2010. *J Pediatr.* 2012;161(6):1091-6.
81. Chiappini E, Stival A, Galli L, De Martino M. Pertussis re-emergence in the post-vaccination era. *BMC Infect Dis.* 2013;13(151):1-12.
82. Gonfantini M V., Carloni E, Gesualdo F, Pandolf E, Agricola E, Rizzuto E, et al. Epidemiology of pertussis in Italy: Disease trends over the last century. *Eurosurveillance.* 2014;19(40):20921.
83. Yeung KHT, Duclos P, Nelson EAS, Hutubessy RCW. An update of the global burden of pertussis in children younger than 5 years: a modelling study. *Lancet Infect Dis.* setembre 2017;17(9):974-80.
84. van Hoek AJ, Campbell H, Amirthalingam G, Andrews N, Miller E. The number

- of deaths among infants under one year of age in England with pertussis: Results of a capture/recapture analysis for the period 2001 to 2011. *Eurosurveillance*. 2013;18(9):pii: 20414.
85. Sealey KL, Harris SR, Fry NK, Hurst LD, Gorringe AR, Parkhill J, et al. Genomic analysis of isolates from the United Kingdom 2012 pertussis outbreak reveals that vaccine antigen genes are unusually fast evolving. *J Infect Dis*. 2015;212(2):294-301.
 86. Cherry JD. Epidemic Pertussis in 2012- The Resurgence of a Vaccine-Preventable Disease. *N Engl J Med*. 2012;367(9):785-7.
 87. Cherry JD, Seaton BL. Patterns of *Bordetella parapertussis* respiratory illnesses: 2008-2010. *Clin Infect Dis*. 2012;54(4):534-7.
 88. Cherry JD. Why Do Pertussis Vaccines Fail? *Pediatrics*. 2012;129(5):968-70.
 89. Gambhir M, Clark TA, Cauchemez S, Tartof SY, Swerdlow DL, Ferguson NM. A Change in Vaccine Efficacy and Duration of Protection Explains Recent Rises in Pertussis Incidence in the United States. *PLoS Comput Biol*. 2015;11(4):e1004138.
 90. MAGPANTAY FMG, DOMENECH DE CELLÈS M, ROHANI P, KING AA. Pertussis immunity and epidemiology: mode and duration of vaccine-induced immunity. *Parasitology*. 2016;143(07):835-49.
 91. Witt MA, Arias L, Katz PH, Truong ET, Witt DJ. Reduced risk of pertussis among persons ever vaccinated with whole cell pertussis vaccine compared to recipients of acellular pertussis vaccines in a large US cohort. *Clin Infect Dis*. 2013;56(9):1248-54.
 92. Moraga-Llop FA, Mendoza-Palomar N, Muntaner-Alonso A, Codina-Grau G, Fàbregas-Martori A, Campins-Martí M. Tos ferina en lactantes y niños bien vacunados. ¿Son necesarias nuevas estrategias de vacunación? *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(4):236-41.
 93. Riolo MA, King AA, Rohani P. Can vaccine legacy explain the British pertussis resurgence? *Vaccine*. 2013;31(49):5903-8.
 94. Weigand MR, Peng Y, Loparev V, Batra D, Bowden KE, Burroughs M, et al. The History of *Bordetella pertussis* Genome Evolution Includes Structural Rearrangement. *J Bacteriol*. 2017;199(8):pii: e00806-16.
 95. Safarchi A, Octavia S, Luu LDW, Tay CY, Sintchenko V, Wood N, et al. Better colonisation of newly emerged *Bordetella pertussis* in the co-infection mouse model study. *Vaccine*. 25 juliol 2016;34(34):3967-71.
 96. Pawloski LC, Queenan AM, Cassidy PK, Lynch AS, Harrison MJ, Shang W, et al. Prevalence and molecular characterization of pertactin-deficient *Bordetella pertussis* in the United States. *Clin Vaccine Immunol*. 2014;21(2):119-25.

97. Hegerle N, Paris AS, Brun D, Dore G, Njamkepo E, Guillot S, et al. Evolution of French *Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis* isolates: Increase of *Bordetellae* not expressing pertactin. *Clin Microbiol Infect.* 2012;18(9):E340-6.
98. Lam C, Octavia S, Ricafort L, Sintchenko V, Gilbert GL, Wood N, et al. Rapid increase in pertactin-deficient *Bordetella pertussis* isolates, Australia. *Emerg Infect Dis.* 2014;20(4):626-33.
99. Hegerle N, Guiso N. *Bordetella pertussis* and pertactin-deficient clinical isolates: lessons for pertussis vaccines. *Expert Rev Vaccines.* 23 setembre 2014;13(9):1135-46.
100. Bodilis H, Guiso N. Virulence of pertactin-negative *Bordetella pertussis* isolates from infants, France. *Emerg Infect Dis.* 2013;19(3):471-4.
101. Hegerle N, Dore G, Guiso N. Pertactin deficient *Bordetella pertussis* present a better fitness in mice immunized with an acellular pertussis vaccine. *Vaccine.* 2014;32(49):6597-600.
102. Safarchi A, Octavia S, Luu LDW, Tay CY, Sintchenko V, Wood N, et al. Pertactin negative *Bordetella pertussis* demonstrates higher fitness under vaccine selection pressure in a mixed infection model. *Vaccine.* 2015;33(46):6277-81.
103. Martin SW, Pawloski L, Williams M, Weening K, Debolt C, Qin X, et al. Pertactin-negative *Bordetella pertussis* strains: Evidence for a possible selective advantage. *Clin Infect Dis.* 2015;60(2):223-7.
104. Zeddeman A, van Gent M, Heuvelman CJ, van der Heide HG, Bart MJ, Advani A, et al. Investigations into the emergence of pertactin-deficient *Bordetella pertussis* isolates in six European countries, 1996 to 2012. *Euro Surveill.* 2014;19(33):pii=20881.
105. Williams MM, Sen KA, Weigand MR, Skoff TH, Cunningham VA, Halse TA, et al. *Bordetella pertussis* strain lacking pertactin and pertussis toxin. *Emerg Infect Dis.* 2016;22(2):319-22.
106. Bouchez V, Hegerle N, Strati F, Njamkepo E, Guiso N. New Data on Vaccine Antigen Deficient *Bordetella pertussis* Isolates. *Vaccines (Basel).* 2015;3(3):751-70.
107. van Gent M, Heuvelman CJ, van der Heide HG, Hallander HO, Advani A, Guiso N, et al. Analysis of *Bordetella pertussis* clinical isolates circulating in European countries during the period 1998-2012. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis.* 2015;34(4):821-30.
108. Clark TA. Changing pertussis epidemiology: everything old is new again. *J Infect Dis.* 2014;209(7):978-81.
109. Hewlett EL, Burns DL, Cotter PA, Harvill ET, Merkel TJ, Quinn CP, et al.

- Pertussis pathogenesis - what we know and what we don't know. *J Infect Dis.* 2014;209(7):982-5.
110. Weiss AA, Hewlett EL. Virulence factors of *Bordetella pertussis*. *Annu Rev Microbiol.* 1986;40(1):661-86.
 111. Cherry JD. Historical review of pertussis and the classical vaccine. *J Infect Dis.* 1996;174 Suppl:S259-63.
 112. Centers for Disease Control and Prevention. *Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases.* 13th ed. Hamborsky J, Kroger A WS, editor. Washington D.C: Public Health Foundation; 2015.
 113. Paddock CD, Sanden GN, Cherry JD, Gal AA, Langston C, Tatti KM, et al. Pathology and pathogenesis of fatal *Bordetella pertussis* infection in infants. *Clin Infect Dis.* 2008;47(3):328-38.
 114. Winter K, Zipprich J, Harriman K, Murray EL, Gornbein J, Hammer SJ, et al. Risk Factors Associated with Infant Deaths from Pertussis: A Case-Control Study. *Clin Infect Dis.* 2015;61(7):1099-106.
 115. Nicholson CE. Critical pertussis may model organ failure in critical illness and injury*. *Pediatr Crit Care Med.* 2007;8:288-9.
 116. Carbonetti NH. Pertussis toxin and adenylate cyclase toxin: key virulence factors of *Bordetella pertussis* and cell biology tools. *Future Microbiol.* 2010;5(3):455-69.
 117. Ross PJ, Lavelle EC, Mills KH, Boyd AP. Adenylate Cyclase Toxin from *Bordetella pertussis* Synergizes with Lipopolysaccharide To Promote Innate Interleukin-10 Production and Enhances the Induction of Th2 and Regulatory T Cells. *Infect Immun.* 2004;72(3):1568-79.
 118. Wirsing von König CH. The immunological basis for immunization series - Module 4: Pertussis Update 2009. *World Heal Organ.* 2010;1-50.
 119. Connelly CE, Sun Y, Carbonetti NH. Pertussis toxin exacerbates and prolongs airway inflammatory responses during *bordetella pertussis* infection. *Infect Immun.* 2012;80(12):4317-32.
 120. Carbonetti NH. Contribution of pertussis toxin to the pathogenesis of pertussis disease. Rasko D, editor. Vol. 73, *Pathogens and disease.* Oxford University Press; 2015. p. ftv073.
 121. Pittman M. Pertussis toxin: The cause of the harmful effects and prolonged immunity of whooping cough. a hypothesis. *Rev Infect Dis.* 1979;1(3):401-12.
 122. Arico B, Rappuoli R. *Bordetella parapertussis* and *Bordetella bronchiseptica* contain transcriptionally silent pertussis toxin genes. *J Bacteriol.* 1987;169(6):2847-53.
 123. Carbonetti N. Immunomodulation in the pathogenesis of *Bordetella pertussis*

- infection and disease. *Curr Opin Pharmacol.* 2007;7(3):272-8.
124. Cherry JD, Paddock CD. Pathogenesis and histopathology of pertussis: implications for immunization. *Expert Rev Vaccines.* 2014;13(9):1115-23.
 125. Brotons P, de Paz HD, Toledo D, Villanova M, Plans P, Jordan I, et al. Differences in *Bordetella pertussis* DNA load according to clinical and epidemiological characteristics of patients with whooping cough. *J Infect.* 2016;72(4):460-7.
 126. Van Twillert I, Marinović AAB, Kuipers B, Van Gaans-Van Den Brink JAM, Sanders EAM, Van Els CACM. Impact of age and vaccination history on long-Term serological responses after symptomatic *B. Pertussis* infection, a high dimensional data analysis. *Sci Rep.* 2017;7(January):1-12.
 127. Deen JL(1), Mink CA, Cherry JD, Christenson PD, Pineda EF, Lewis K B DA, LA R. Household contact study of *Bordetella pertussis* infections. *Clin Infect Dis.* novembre 1995;21(5)(5):1211-9.
 128. Guiso N. How to fight pertussis? *Ther Adv vaccines.* 2013;1(2):59-66.
 129. Murphy T V, Slade BA, Broder KR, Kretsinger K, Tiwari T, Joyce PM, et al. Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly Rep Recomm reports / Centers Dis Control.* 2008;57(RR-4):1-51.
 130. Domenech de Celles M, Magpantay FMG, King AA, Rohani P. The pertussis enigma: reconciling epidemiology, immunology and evolution. *Proc R Soc B.* 2016;283(1822):pii: 20152309.
 131. Barlow RS, Reynolds LE, Cieslak PR, Sullivan AD. Vaccinated children and adolescents with pertussis infections experience reduced illness severity and duration, Oregon, 2010-2012. *Clin Infect Dis.* 1 juny 2014;58(11):1523-9.
 132. Cherry JD, Tan T, Wirsing Von König CH, Forsyth KD, Thisyakorn U, Greenberg D, et al. Clinical definitions of pertussis: Summary of a global pertussis initiative roundtable meeting, february 2011. *Clin Infect Dis.* 15 juny 2012;54(12):1756-64.
 133. Cherry JD. Pertussis in Young Infants Throughout the World. *Clin Infect Dis.* 2016;63(suppl 4):S119-22.
 134. Horiba K, Nishimura N, Gotoh K, Kawaguchi M, Takeuchi S, Hattori F, et al. Clinical manifestations of children with microbiologically confirmed pertussis infection and antimicrobial susceptibility of isolated strains in a regional hospital in Japan, 2008–2012. *Jpn J Infect Dis.* 2014;67(5):345-8.
 135. Bortolussi R, Miller B, Ledwith M, Halperin S. Clinical course of pertussis in immunized children. Vol. 14, *The Pediatric infectious disease journal.* 1995. p. 870-4.

136. Crowcroft NS, Booy R, Harrison T, Spicer L, Britto J, Mok Q, et al. Severe and unrecognised: pertussis in UK infants. *Arch Dis Child*. 2003;88(9):802-6.
137. Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics. Redbook: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. Pickering LK BC, Kimberlin DW, Long SS E, editors. American Academy of Pediatrics. Elk Grove Village; 2012. 1-1096 p.
138. Cornia PB, Hersh AL, Lipsky BA, Newman TB, Gonzales R. Does This Coughing Adolescent or Adult Patient Have Pertussis? *JAMA*. 25 agost 2010;304(8):890.
139. Dworkin MS. Adults are whooping, but are internists listening? *Ann Intern Med*. 17 maig 2005;142(10):832-5.
140. Wang K, Harnden A. Pertussis-induced cough. *Pulm Pharmacol Ther*. juny 2011;24(3):304-7.
141. Lee GM, Lett S, Schauer S, Lebaron C, Murphy T V, Rusinak D, et al. Societal Costs and Morbidity of Pertussis in Adolescents and Adults. *Clin Infect Dis*. 2004;39(11):1572-80.
142. Ward JI, Cherry JD, Chang S, Partridge S, Keitel W, Edwards K, 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*. 15 juliol 2006;43(2):151-7.
143. Taylor ZW, Ackerson B, Bronstein DE, Lewis K, Steinberg E, Stone MM, et al. Wheezing in children with pertussis associated with delayed pertussis diagnosis. *Pediatr Infect Dis J*. abril 2014;33(4):351-4.
144. Carbonetti NH. Pertussis leukocytosis: Mechanisms, clinical relevance and treatment. *Pathog Dis*. 2016;74(7):1-8.
145. McIntyre PB, Sintchenko V. Editorial commentary: The how of polymerase chain reaction testing for bordetella pertussis depends on the why. *Clin Infect Dis*. 1 febrer 2013;56(3):332-4.
146. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis (Whooping Cough): Specimen Collection [Internet]. CDC. 2017 [citat 7 juliol 2017]. Disponible a: <https://www.cdc.gov/pertussis/clinical/diagnostic-testing/specimen-collection.html>
147. Nunes MC, Soofie N, Downs S, Tebeila N, Mudau A, de Gouveia L, et al. Comparing the Yield of Nasopharyngeal Swabs, Nasal Aspirates, and Induced Sputum for Detection of Bordetella pertussis in Hospitalized Infants. *Clin Infect Dis*. 1 desembre 2016;63(suppl 4):S181-6.
148. Association of Public Health Laboratories in conjunction with the Centers for Disease Control and Prevention. What's All The WHOOP About? It's all about Pertussis Diagnostics [Internet]. APHL. 2010 [citat 7 juliol 2017]. Disponible

- a:
https://www.aphl.org/programs/infectious_disease/Documents/ID_2010May_Pertussis-Diagnostics-Brochure.pdf
149. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Pertussis (Whooping Cough): Diagnosis Confirmation [Internet]. CDC. 2017 [citat 27 agost 2017]. Disponible a: <https://www.cdc.gov/pertussis/clinical/diagnostic-testing/diagnosis-confirmation.html>
 150. Heininger U, Cherry JD, Eckhardt T, Lorenz C, Christenson P, Stehr K. Clinical and laboratory diagnosis of pertussis in the regions of a large vaccine efficacy trial in Germany. *Pediatr Infect Dis J.* juny 1993;12(6):504-9.
 151. van der Zee A, Schellekens JFP, Mooi FR. Laboratory diagnosis of pertussis. *Clin Microbiol Rev.* 2015;28(4):1005-26.
 152. Nelson S, Matlow A, Mcdowell C, Roscoe M, Karmali M, Penn L, et al. Detection of *Bordetella pertussis* in Clinical Specimens by PCR and a Microtiter Plate-Based DNA Hybridization Assay. *J Clin Microbiol.* 1997;35(1):117-20.
 153. Hallander HO. Microbiological and serological diagnosis of pertussis. *Clin Infect Dis.* 1999;28 Suppl 2(Suppl 2):S99-106.
 154. WHO. Pertussis - Weekly epidemiological record. *Wkly Epidemiol Rec.* 2010;40(85):385-400.
 155. Templeton KE, Scheltinga SA, Van der Zee A, Diederer BMW, Kruijssen AM, Goossens H, et al. Evaluation of real-time PCR for detection of and discrimination between *Bordetella pertussis*, *Bordetella parapertussis*, and *Bordetella holmesii* for clinical diagnosis. *J Clin Microbiol.* 2003;41(9):4121-6.
 156. Martini H, Detemmerman L, Soetens O, Yusuf E, Piérard D. Improving specificity of *Bordetella pertussis* detection using a four target real-time PCR. *PLoS One.* 2017;12(4):1-11.
 157. Centers for Disease Control and Prevention. Best Practices for Health Care Professionals on the use of Polymerase Chain Reaction (PCR) for Diagnosing Pertussis [Internet]. CDC. 2017 [citat 6 juliol 2017]. Disponible a: <https://www.cdc.gov/pertussis/clinical/diagnostic-testing/diagnosis-pcr-bestpractices.html>
 158. Mandal S, Tatti KM, Woods-Stout D, Cassidy PK, Faulkner AE, Griffith MM, et al. Pertussis Pseudo-outbreak linked to specimens contaminated by *Bordetella pertussis* DNA From clinic surfaces. *Pediatrics.* 1 febrer 2012;129(2):e424-30.
 159. Commission of the European Communities. EU case definition Pertussis: Commission Decision of 28 April 2008 amending Decision 2002/253/EC laying down case definitions for reporting communicable diseases to the

- Community network under Decision No. 2119/98/EC of the European Parliament. Official Journal of the European Union 2008 p. 46-90.
160. Council of State and Territorial Epidemiologists. CSTE Position Statement 13-ID-15: Revision of the pertussis surveillance case definition to more accurately capture the burden of disease among infants. CSTE. 2013.
 161. Communicable Diseases Network Australia. Pertussis case definition. [Internet]. Australian Government Department of Health; 2014 [citat 7 octubre 2018]. Disponible a: http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/cda-surveil-nndss-casedefs-cd_pertus.htm
 162. Faulkner A, Skoff T, Martin S, Cassiday P, Lucia Tondella M, Liang J. Pertussis. En: Centers for Disease Control and Prevention, editor. Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases. Atlanta: CDC; 2008. p. 1-12.
 163. Wirsing von König CH, Rott H, Bogaerts H, Schmitt HJ. A serologic study of organisms possibly associated with pertussis-like coughing. *Pediatr Infect Dis J.* juliol 1998;17(7):645-9.
 164. Postels-Multani S, Wirsing von König CH, Schmitt HJ, Bock HL, Bogaerts H. Symptoms and complications of pertussis in adults. *Infection.* 1995;23(3):139-42.
 165. Theilen U, Johnston ED, Robinson PA. Rapidly fatal invasive pertussis in young infants--how can we change the outcome? *BMJ.* 2008;338:337:a343.
 166. Pilorget H, Montbrun A, Attali T, Tiran-Rajaofera I, Bony C, Brayer C, et al. [Malignant pertussis in the young infant]. *Arch Pediatr.* 2003;10(9):787-90.
 167. Smith C, Vyas H. Early infantile pertussis; increasingly prevalent and potentially fatal. *Eur J Pediatr.* desembre 2000;159(12):898-900.
 168. SurrIDGE J, Segedin ER, Grant CC, Grant C. Pertussis requiring intensive care. *Arch Dis Child.* 2007;92:970-5.
 169. Berger JT, Carcillo JA, Shanley TP, Wessel DL, Clark A, Holubkov R, et al. Critical Pertussis Illness in Children. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14(4):356-65.
 170. Casano P, Odena MP, Cambra FJ, Martín JM PA. Bordetella pertussis infection causing pulmonary hypertension. *Arch Dis Child.* 2002;86(6):453-4.
 171. Haberling DL, Holman RC, Paddock CD, Murphy T V. Infant and maternal risk factors for pertussis-related infant mortality in the United States, 1999 to 2004. *Pediatr Infect Dis J.* març 2009;28(3):194-8.
 172. Freitas J, de Sousa SG, Miguel C, Fonseca P. [Pertussis keeps on killing]. *Pertussis ainda mata.* 2010;16(2):315-20.

173. Chong CY, Yung CF, Tan NWH, Acharyya S, Thoon KC. Risk factors of ICU or high dependency requirements amongst hospitalized pediatric pertussis cases: A 10 year retrospective series, Singapore. *Vaccine*. 2017;35(47):6422-8.
174. Bayhan GI, Tanir G, Nar-Otgun S, Aydin-Teke T, Metin-Timur Ö, Öz FN. The clinical characteristics and treatment of pertussis patients in a tertiary center over a four-year period. *Turk J Pediatr*. 2012;54(6):596-604.
175. Barger-Kamate B, Deloria Knoll M, Kagucia EW, Prospero C, Baggett HC, Brooks WA, et al. Pertussis-Associated Pneumonia in Infants and Children From Low- and Middle-Income Countries Participating in the PERCH Study. *Clin Infect Dis*. 2016;63(suppl 4):S187-96.
176. De Serres G, Shadmani R, Duval B, Boulianne N, Déry P, Douville Fradet M, et al. Morbidity of Pertussis in Adolescents and Adults. *J Infect Dis*. juliol 2000;182(1):174-9.
177. Watts CC, Acosta C. Pertussis and bilateral subdural hematomas. *Am J Dis Child*. setembre 1969;118(3):518-9.
178. Nicoll A, Gardner A. Whooping cough and unrecognised postperinatal mortality. *Arch Dis Child*. 1988;63(1):41-7.
179. Lindgren C, Milerad J, Lagercrantz H. Sudden infant death and prevalence of whooping cough in the Swedish and Norwegian communities. *Eur J Pediatr*. maig 1997;156(5):405-9.
180. Cherry JD, Paddock CD, Greer PW, Heininger U. The respiratory pathology in infants with sudden unexpected deaths in whom respiratory specimens were initially PCR-positive or PCR-negative for *Bordetella pertussis*. *Infection*. 20 desembre 2011;39(6):545-8.
181. Ministerio de Sanidad Consumo y Bienestar Social. Coberturas de Vacunación. DATOS ESTADÍSTICOS [Internet]. MSCBS. 2018 [citad 7 octubre 2018]. Disponible a: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacunaciones/coberturas.htm>
182. Observatori del Sistema de Salut de Catalunya. Central de Resultats. Àmbit de salut pública. Dades 2016. Barcelona: Agència de Qualitat i Avaluació Sanitàries de Catalunya. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017.
183. Ryan M, Murphy G, Ryan E, Nilsson L, Shackley F, Gothefors L, et al. Distinct T-cell subtypes induced with whole cell and acellular pertussis vaccines in children. *Immunology*. 1998;93(1):1-10.
184. Cody CL, Baraff LJ, Cherry JD, Marcy SM, Manclark CR. Nature and rates of adverse reactions associated with DTP and DT immunizations in infants and

- children. *Pediatrics*. 1981;68(5):650-60.
185. Poolman JT. Shortcomings of pertussis vaccines: Why we need a third generation vaccine. *Expert Rev Vaccines*. 2014;13(10):1159-62.
 186. Taranger J, Trollfors B, Lagergård T, Sundh V, Bryla D a, Schneerson R, et al. Correlation between pertussis toxin IgG antibodies in postvaccination sera and subsequent protection against pertussis. *J Infect Dis*. 2000;181(3):1010-3.
 187. Storsaeter J, Hallander HO, Gustafsson L, Olin P. Low levels of antipertussis antibodies plus lack of history of pertussis correlate with susceptibility after household exposure to *Bordetella pertussis*. *Vaccine*. 2003;21(25-26):3542-9.
 188. Storsaeter J, Hallander HO, Gustafsson L, Olin P. Levels of anti-pertussis antibodies related to protection after household exposure to *Bordetella pertussis*. *Vaccine*. 1998;16(20):1907-16.
 189. Bolotin S, Harvill ET, Crowcroft NS. What to do about pertussis vaccines? Linking what we know about pertussis vaccine effectiveness, immunology and disease transmission to create a better vaccine. Carbonetti N, editor. *Pathog Dis*. novembre 2015;73(8):ftv057.
 190. Lambert HJ. Epidemiology of a Small Pertussis Outbreak in Kent County, Michigan. *Public Health Rep*. 1965;80(6):365-9.
 191. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. maig 2005;24(5 Suppl):S58-61.
 192. Acosta AM, DeBolt C, Tasslimi A, Lewis M, Stewart LK, Misegades LK, et al. Tdap Vaccine Effectiveness in Adolescents During the 2012 Washington State Pertussis Epidemic. *Pediatrics*. 2015;135(6):981-9.
 193. von König CHW, Halperin S, Riffelmann M, Guiso N. Pertussis of adults and infants. *Lancet Infect Dis*. desembre 2002;2(12):744-50.
 194. Heining U, Riffelmann M, Bar G, Rudin C, von König C-HW. The protective role of maternally derived antibodies against *Bordetella pertussis* in young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32(6):695-8.
 195. Halasa NB, O'Shea A, Shi JR, LaFleur BJ, Edwards KM. Poor Immune Responses to a Birth Dose of Diphtheria, Tetanus, and Acellular Pertussis Vaccine. *J Pediatr*. 2008;153(3):327-32.
 196. Campins M, Moreno-Pérez D, Gil-De Miguel A, González-Romo F, Moraga-Llop FA, Arístegui-Fernández J, et al. Tos ferina en España. Situación epidemiológica y estrategias de prevención y control. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Tos ferina. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31(4):240-53.

197. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine (Tdap) in Pregnant Women and Persons Who Have or Anticipate Having Close Contact with an Infant Aged <12 Months--ACIP, 2011 Practices. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2011;60(41):1424-6.
198. Moraga-Llop FA, Campins Martí M. Tos ferina: ¿conocemos su incidencia real y cómo controlarla? En: Campins Martí M, Moraga Llop FA, editors. *Vacunas*. Barcelona: Prous Science; 2005. p. 9-23.
199. Rowe SL, Tay EL, Franklin LJ, Stephens N, Ware RS, Kaczmarek MC, et al. Effectiveness of parental cocooning as a vaccination strategy to prevent pertussis infection in infants: A case-control study. *Vaccine.* 2018;36(15):2012-9.
200. Centers for Disease Control and Prevention. 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) and Recommendations of ACIP supported . *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006;55(RR-17):1-37.
201. Althouse BM, Scarpino S V. Asymptomatic transmission and the resurgence of *Bordetella pertussis*. *BMC Med.* 2015;13(1):146.
202. Terranella A, Beeler Asay GB, Messonier ML, Clark TA, Liang JL. Pregnancy dose Tdap and postpartum cocooning to prevent infant pertussis: A decision analysis. *Pediatrics.* 2013;131(6):e1748-56.
203. Wiley KE, Zuo Y, Macartney KK, McIntyre PB. Sources of pertussis infection in young infants: A review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. Vol. 31, *Vaccine.* 2013. p. 618-25.
204. Skowronski DM, Janjua NZ, Sonfack Tsafack EP, Ouakki M, Hoang L, De Serres G. The number needed to vaccinate to prevent infant pertussis hospitalization and death through parent cocoon immunization. *Clin Infect Dis.* 2012;54(3):318-27.
205. Rosenblum Sarahwang, Wendysaywer, Mark E. Protecting Newborns by Immunizing Family Members in a Hospital-Based Vaccine Clinic: A Successful Tdap Cocooning Program During the 2010 California Pertussis Epidemic. *Public Health Rep.* 2014;129(3):245.
206. Rowe SL, Cunningham HM, Franklin LJ, Lester RA. Uptake of a government-funded pertussis-containing booster vaccination program for parents of new babies in Victoria, Australia. *Vaccine.* 8 abril 2015;33(15):1791-6.
207. Urwyler P, Heininger U. Protecting newborns from pertussis - the challenge of complete cocooning. *BMC Infect Dis.* 2014;14(397):1-12.
208. Healy CM, Rench MA, Wootton SH, Castagnini LA. Evaluation of the Impact

- of a Pertussis Cocooning Program on Infant Pertussis Infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(1):22-6.
209. Gall SA, Myers J, Pichichero M. Maternal immunization with tetanus-diphtheria-pertussis vaccine: Effect on maternal and neonatal serum antibody levels. *Am J Obstet Gynecol.* abril 2011;204(4):334.e1-334.e5.
 210. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid, and Acellular Pertussis Vaccine (Tdap) in Pregnant Women-Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP),2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2013;62(7):131-5.
 211. Liang JL, Tiwari T, Moro P, Messonnier NE, Reingold A, Sawyer M, et al. Prevention of Pertussis, Tetanus, and Diphtheria with Vaccines in the United States: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Reports.* 27 abril 2018;67(2):1-44.
 212. Forsyth K, Plotkin S, Tan T, Wirsing von Konig CH. Strategies to Decrease Pertussis Transmission to Infants. *Pediatrics.* 2015;135(6):e1475-82.
 213. Hardy-Fairbanks AJ, Pan SJ, Decker MD, Johnson DR, Greenberg DP, Kirkland KB, et al. Immune Responses in Infants Whose Mothers Received Tdap Vaccine During Pregnancy. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32(11):1257-60.
 214. Hincapié-Palacio D, Hoyos MC, Ochoa J, Montoya N, García D, Osorio E. Effect of maternal immunization against pertussis in Medellín and the metropolitan area, Colombia, 2016–2017. *Vaccine.* 22 juny 2018;36(27):3984-91.
 215. De Schutter S, Maertens K, Baerts L, De Meester I, Van Damme P, Leuridan E. Quantification of Vaccine-induced Antipertussis Toxin Secretory IgA Antibodies in Breast Milk. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(6):e149-52.
 216. Abu Raya B, Srugo I, Kessel A, Peterman M, Bader D, Peri R, et al. The induction of breast milk pertussis specific antibodies following gestational tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccination. *Vaccine.* 2014;32(43):5632-7.
 217. Grupo de Trabajo Tos Ferina 2012 de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Revisión del programa de vacunación frente a tos ferina en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad. 2013.
 218. Maertens K, Hoang TTH, Nguyen TD, Caboré RN, Duong TH, Huygen K, et al. The effect of maternal pertussis immunization on infant vaccine responses to a booster pertussis-containing vaccine in Vietnam. *Clin Infect Dis.* 2016;63:S197-204.

219. WHO SAGE pertussis working group. Background Paper on pertussis vaccine. WHO Strategic Advisory Group of Experts. Geneva; 2014.
220. Cherry JD. Editorial Commentary: The effect of Tdap vaccination of pregnant women on the subsequent antibody responses of their infants. Vol. 61, *Clinical Infectious Diseases*. 2015. p. 1645-7.
221. Becerra-Culqui TA, Getahun D, Chiu V, Sy LS, Tseng HF. Prenatal Tetanus, Diphtheria, Acellular Pertussis Vaccination and Autism Spectrum Disorder. *Pediatrics*. 2018;142(3):e20180120.
222. Kharbanda EO, Vazquez-Benitez G, Lipkind HS, Klein NP, Cheetham TC, Naleway A, et al. Evaluation of the Association of Maternal Pertussis Vaccination With Obstetric Events and Birth Outcomes. *JAMA*. 12 novembre 2014;312(18):1897.
223. Sukumaran L, McCarthy NL, Kharbanda EO, McNeil MM, Naleway AL, Klein NP, et al. Association of Tdap Vaccination With Acute Events and Adverse Birth Outcomes Among Pregnant Women With Prior Tetanus-Containing Immunizations. *JAMA*. 2015;314(15):1581.
224. Walls T, Graham P, Petousis-Harris H, Hill L, Austin N. Infant outcomes after exposure to Tdap vaccine in pregnancy: an observational study. *BMJ Open*. 6 gener 2016;6(1):e009536.
225. Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ*. 2014;349(jul11 1):g4219-g4219.
226. Regan AK. The safety of maternal immunization. *Hum Vaccin Immunother*. 2016;12(12):3132-6.
227. Amirthalingam G, Campbell H, Ribeiro S, Fry NK, Ramsay M, Miller E, et al. Sustained effectiveness of the maternal pertussis immunization program in England 3 years following introduction. *Clin Infect Dis*. 2016;63(December):S236-43.
228. Vilajeliu A, Urbiztondo L, Martínez M, Batalla J, Cabezas C. Vacunació de les dones embarassades contra la tos ferina a Catalunya. La vacunació al final de l'embaràs protegeix el nadó els primers mesos de vida. I edició. Agència de Salut Pública de Catalunya, editor. Barcelona: Generalitat de Catalunya. Departament de Salut; 2014. 1-14 p.
229. Asociación Española de Pediatría. Embarazo y tos ferina [Internet]. AEP. 2014 [citad 8 octubre 2018]. Disponible a: <https://enfamilia.aeped.es/prevencion/embarazo-tosferina>
230. Ministerio de Sanidad Servicios Sociales e Igualdad. Vacunación frente a la tos ferina en embarazadas para profesionales sanitarios [Internet]. MSCBS; 2015 [citad 8 octubre 2018]. Disponible a: <https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromocion/vacun>

aciones/docs/Vacunacion_Tosferina_Embarazadas_ProfSanitarios.pdf

231. Torres de Mier M de V, López-Perea N, Masa Calles J, RENAVE. Situación de la Tos ferina en España, 1998-2016. Análisis preliminar del Impacto de la Vacunación de Tos ferina en Embarazadas. 25 de abril de 2018. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología. ISCIII.CIBERESP; 2018.
232. Altunajji S, Kukuruzovic R, Curtis N, Massie J. Antibióticos para la tos ferina (pertussis) (Revisión Cochrane traducida). La Biblioteca Cochrane Plus. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.(Traducida de The Cochrane Library, 2008 Issue 1. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.); 2008.
233. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis (Whooping Cough): Treatment [Internet]. CDC. 2017 [citad 3 setembre 2017]. Disponible a: <https://www.cdc.gov/pertussis/clinical/treatment.html>
234. Tiwari T, Murphy T V, Moran J, National Immunization Program C. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines. MMWR Recomm reports Morb Mortal Wkly report Recomm reports. 9 desembre 2005;54(RR-14):1-16.
235. Kwantes W, Joynson DHM, Williams W O. Bordetella pertussis isolation in general practice: 1977-79 whooping cough epidemic in West Glamorgan. J Hyg, Camb. 1983;90:149-58.
236. Wang K, Bettiol S, Thompson MJ, Roberts NW, Perera R, Heneghan CJ, et al. Symptomatic treatment of the cough in whooping cough. Wang K, editor. Cochrane Database Syst Rev. 22 setembre 2014;(9):CD003257.
237. Zoumboulakis D, Anagnostakis D, Albanis V, Matsaniotis N. Steroids in treatment of pertussis. A controlled clinical trial. Arch Dis Child. 1973;48(1):51-4.
238. Krantz I, Norrby SR, Trollfors B. Salbutamol vs. placebo for treatment of pertussis. Pediatr Infect Dis. 1985;4(6):638-40.
239. Mertsola J, Viljanen MK, Ruuskanen O. Salbutamol in the treatment of whooping cough. Scand J Infect Dis. 1986;18(6):593-4.
240. Donoso AF, Cruces PI, Camacho JF, Leon JA, Kong JA. Exchange transfusion to reverse severe pertussis-induced cardiogenic shock. Pediatr Infect Dis J. 2006;25(9):846-8.
241. Grzeszczak MJ, Churchwell KB, Edwards KM, Pietsch J. Leukopheresis therapy for severe infantile pertussis with myocardial and pulmonary failure. Pediatr Crit Care Med. 2006;7:580-2.
242. Oñoro G, Salido AG, Martínez IM, Cabeza B, Gillén M de AA. Leukoreduction in patients with severe pertussis with hyperleukocytosis. Pediatr Infect Dis J. 2012;31(8):873-6.

243. Rowlands HE, Goldman AP, Harrington K, Karimova A, Brierley J, Cross N, et al. Impact of rapid leukodepletion on the outcome of severe clinical pertussis in young infants. *Pediatrics*. 2010;126(4):e816-27.
244. Rohani P, Drake JM. The decline and resurgence of pertussis in the US. *Epidemics*. setembre 2011;3(3-4):183-8.
245. Vitek CR, Pascual FB, Baughman AL, Murphy T V. Increase in deaths from pertussis among young infants in the United States in the 1990s. *Pediatr Infect Dis J*. 2003;22(7):628-34.
246. Sizaire V, Garrido-Esteba M, Masa-Calles J, Martinez de Aragon M V. Increase of pertussis incidence in 2010 to 2012 after 12 years of low circulation in Spain. *Eurosurveillance*. 2014;19(32):1-8.
247. Carmona G, Serrano J, Jané M, Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Evolució de la tos ferina a Catalunya durant els anys 2004-2012. *Butlletí epidemiològic de Catalunya (BEC)*. 2013;XXXIV(8):107-13.
248. Smallridge WE, Rolin OY, Jacobs NT, Harvill ET. Different effects of whole-cell and acellular vaccines on *Bordetella* transmission. *J Infect Dis*. 15 juny 2014;209(12):1981-8.
249. Gill C, Rohani P, Thea DM. The relationship between mucosal immunity, nasopharyngeal carriage, asymptomatic transmission and the resurgence of *Bordetella pertussis*. *F1000Research*. 25 agost 2017;6(1568):1-15.
250. Borràs López E, Urbiztondo Perdices LC, Bayas Rodríguez JM, Altet Gómez N, Brotons Agulló M, Cabezas Peña C, et al. Manual de vacunacions de Catalunya. 5a edició. Agència de Salut Pública de Catalunya, editor. Barcelona: Agència de Salut Pública de Catalunya; 2018.
251. Barrabeig Fabregat I. Up to date en tos ferina. En: 20è Curs Intensiú d'Actualització en Pediatria. Societat Catalana de Pediatria; 2016.
252. Choi YH, Campbell H, Amirthalingam G, van Hoek AJ, Miller E. Investigating the pertussis resurgence in England and Wales, and options for future control. *BMC Med*. 1 desembre 2016;14(1):121.
253. Muloiwa R, Wolter N, Mupere E, Tan T, Chitkara AJ, Forsyth KD, et al. Pertussis in Africa: Findings and recommendations of the Global Pertussis Initiative (GPI). *Vaccine*. 25 abril 2018;36(18):2385-93.
254. Forsyth KD, Tan T, von König CHW, Heininger U, Chitkara AJ, Plotkin S. Recommendations to control pertussis prioritized relative to economies: A Global Pertussis Initiative update. *Vaccine*. 19 novembre 2018;36(48):7270-5.
255. Bouchez V, Guiso N. *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis*, vaccines and cycles of whooping cough. Carbonetti N, editor. Vol. 73, *Pathogens and*

- disease. Oxford University Press; 2015. p. ftv055.
256. Magpantay FMG, Rohani P. Dynamics of Pertussis Transmission in the United States. *Am J Epidemiol*. 2015;181(12):921-31.
 257. 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(2):1-78.
 258. Instituto Nacional de Estadística. Partos por edad de la madre , multiplicidad y maduridad [Internet]. INE. 2010 [citat 21 maig 2017]. Disponible a: <http://www.ine.es/jaxi/Datos.htm?path=/t20/e301/parto/a2010/10/&file=09001.px>
 259. Marshall H, Clarke M, Rasiah K, Richmond P, Buttery J, Reynolds G, et al. Predictors of disease severity in children hospitalized for pertussis during an epidemic. *Pediatr Infect Dis J*. abril 2015;34(4):339-45.
 260. Wortis N, Strebel PM, Wharton M, Bardenheier B, Hardy IR. Pertussis deaths: report of 23 cases in the United States, 1992 and 1993. *Pediatrics*. 1996;97(5):607-12.
 261. Ciruela Navas P, Hernández Baeza S, Nuez Paricio A, Cruz Membrives V, Jané Checa M. Informe sobre els microorganismes declarats durant l'any 2015. Sistema de notificació microbiològica de Catalunya. Barcelona: Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Agència de Salut Pública de Catalunya. Generalitat de Catalunya; 2017.
 262. Ciruela Navas P, Jambrina Albiach AM, Hernández Baeza S, Jané Checa M. Informe sobre els microorganismes declarats durant l'any 2014. Sistema de notificació microbiològica de Catalunya. Barcelona: Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Agència de Salut Pública de Catalunya. Generalitat de Catalunya; 2015.
 263. Aristimuño H, Muga O, Cilla G, Piñeiro L, Zapico MS, Pérez-Yarza EG. Tos ferina en el primer año de vida en una región con elevada cobertura vacunal. *An Pediatr*. 2011;75(3):194-8.
 264. Skoff TH, Kenyon C, Cocoros N, Liko J, Miller L, Kudish K, et al. Sources of Infant Pertussis Infection in the United States. *Pediatrics*. 2015;136(4):635-41.
 265. Moraga-Llop F, Iglesias Griñant S, Martínez Gómez X, Codina Grau G, Gorriz Hernando P, Campins Martí M. Tos ferina en el lactante. ¿Quién lo contagia? *Vacunas*. 2012;13(3):88-94.
 266. Uriona Tuma SM, Martínez Gómez X, Campins Martí M, Codina Grau G, Ferrer Marcelles A, Rodrigo Pendás JÁ, et al. Estudio de contactos de casos pediátricos de tos ferina en un hospital de tercer nivel de Barcelona. *Med Clin*

- (Barc). 2013;141(9):376-81.
267. 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):15.
 268. Nielsen NM, Hedegaard K, Aaby P. Intensity of Exposure and Severity of Whooping Cough. *J Infect.* 1 agost 2001;43(3):177-81.
 269. Liese JG, Renner C, Stojanov S, Belohradsky BH, The Munich Vaccine Study Group. Clinical and epidemiological picture of B pertussis and B parapertussis infections after introduction of acellular pertussis vaccines. *Arch Dis Child.* agost 2003;88(8):684-7.
 270. Koepke R, Bartholomew ML, Eickhoff JC, Ayele RA, Rodd D, Kuennen J, et al. Widespread bordetella parapertussis infections - Wisconsin, 2011-2012: Clinical and epidemiologic features and antibiotic use for treatment and prevention. *Clin Infect Dis.* 2015;61(9):1421-31.
 271. Versteegh FGA, Mooi-Kokenberg EANM, Schellekens JFP, Roord JJ. Bordetella pertussis and mixed infections. *Minerva Pediatr.* abril 2006;58(2):131-7.
 272. Nunes MC, Cutland CL, Madhi SA. Influenza Vaccination during Pregnancy and Protection against Pertussis. *N Engl J Med.* 2018;378(13):1257-8.
 273. Frassanito A, Nenna R, Nicolai A, Pierangeli A, Tozzi AE, Stefanelli P, et al. Infants hospitalized for Bordetella pertussis infection commonly have respiratory viral coinfections. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):492.
 274. Piedra PA, Mansbach JM, Jewell AM, Thakar SD, Grant CC, Sullivan AF, et al. Bordetella pertussis is an uncommon pathogen in children hospitalized with bronchiolitis during the winter season. *Pediatr Infect Dis J.* 2015;34(6):566-70.
 275. Halasa NB, Barr FE, Johnson JE, Edwards KM. Fatal pulmonary hypertension associated with pertussis in infants: does extracorporeal membrane oxygenation have a role? *Pediatrics.* 2003;112(6 Pt 1):1274-8.
 276. García-Martínez J, Chaves F, Salto E, Otero JR. PCR en tiempo real, inmunofluorescencia y cultivo para la detección de Bordetella pertussis: evaluación prospectiva y epidemiología molecular. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2006;24(8):500-4.
 277. Grimpel E, Njamkepo E, Begue P, Guiso N. Rapid diagnosis of pertussis in young infants: Comparison of culture, {PCR}, and infant's and mother's serology. *Clin Diagn Lab Immunol.* 1997;4(6):723-6.
 278. Vaz-de-Lima LRA, Martin MD, Pawloski LC, Leite D, Rocha KCP, De Brito CA, et al. Serodiagnosis as adjunct assay for pertussis infection in São Paulo, Brazil. *Clin Vaccine Immunol.* 2014;21(5):636-40.

279. Moreno-Pérez D, Álvarez García FJ, Arístegui Fernández J, Cilleruelo Ortega MJ, Corretger Rauet JM, González-Hachero J, et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP): recomendaciones 2012. *An Pediatría*. 2012;76(1):42.e1-42.e23.
280. Namachivayam P, Shimizu K, Butt W. Pertussis: severe clinical presentation in pediatric intensive care and its relation to outcome. *Pediatr Crit Care Med*. 2007;8(3):207-11.
281. Torres de Mier M de V, López Perea N, Masa Calles J, RENAVE. Situación de la Tos ferina en España, 2005 - 2016. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología. CIBERESP. ISCIII; 2016.
282. Radke S, Petousis-Harris H, Watson D, Gentles D, Turner N. Age-specific effectiveness following each dose of acellular pertussis vaccine among infants and children in New Zealand. *Vaccine*. 2017;35(1):177-83.
283. Donoso A, León J, Ramírez M, Rojas G, Oberpaur B. Pertussis and fatal pulmonary hypertension: a discouraged entity. *Scand J Infect Dis*. 2005;37(2):145-8.
284. Mikelova LK, Halperin SA, Scheifele D, Smith B, Ford-Jones E, Vaudry W, et al. Predictors of death in infants hospitalized with pertussis: A case-control study of 16 pertussis deaths in Canada. *J Pediatr*. 2003;143(5):576-81.
285. Murray EL, Nieves D, Bradley JS, Gargas J, Mason WH, Lehman D, et al. Characteristics of severe *Bordetella pertussis* infection among infants ≤ 90 days of age admitted to pediatric intensive care units - Southern California, September 2009-June 2011. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2013;2(1):1-6.
286. Wallace SS, Cruz AT, Quinonez RA, Caviness AC. Risk factors for complications in hospitalized young infants presenting with uncomplicated pertussis. *Hosp Pediatr*. 2011;1(1):16-22.
287. Ebell MH, Marchello C, Callahan M. Clinical Diagnosis of *Bordetella Pertussis* Infection: A Systematic Review. *J Am Board Fam Med*. 1 maig 2017;30(3):308-19.
288. Guinto-Ocampo H, Bennett JE, Attia MW. Predicting pertussis in infants. *Pediatr Emerg Care*. 2008;24(1):16-20.
289. Giménez-Sánchez F, Cobos-Carrascosa E, Sánchez-Forte M, López-Sánchez MÁ, González-Jiménez Y, Azor-Martínez E. Diferencias clínicas y epidemiológicas entre las infecciones por *Bordetella pertussis* y por virus respiratorio sincitial en lactantes: estudio de casos controles emparejados. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2014;32(6):359-62.
290. Bellettini CV, de Oliveira AW, Tusset C, Baethgen LF, Amantéa SL, Motta F, et al. [Clinical, laboratorial and radiographic predictors of *Bordetella pertussis* infection]. *Rev Paul Pediatr órgão Of da Soc Pediatr São Paulo*.

- 2014;32(4):292-8.
291. De Berry BB, Lynch JE, Chung DH, Zwischenberger JB. Pertussis with severe pulmonary hypertension and leukocytosis treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Surg Int.* 4 agost 2005;21(8):692-4.
 292. Pierce C, Klein N, Peters M. Is leukocytosis a predictor of mortality in severe pertussis infection? *Intensive Care Med.* 2000;26(10):1512-4.
 293. Sawal M, Cohen M, Irazuzta JE, Kumar R, Kirton C, Brundler MA, et al. Fulminant pertussis: A multi-center study with new insights into the clinico-pathological mechanisms. *Pediatr Pulmonol.* octubre 2009;44(10):970-80.
 294. Cherry JD, Harrison R, Bradley JS, Weintrub P, Lehman S, Duthie S, et al. Pertussis in Young Infants – Guidance for Clinicians [Internet]. California Department of PublicHealth. 2010 [citat 5 juliol 2017]. Disponible a: [https://www.cdph.ca.gov/Programs/CID/DCDC/CDPH Document Library/Immunization/Pertussis-Cherry-YoungInfants2011-06-20.pdf](https://www.cdph.ca.gov/Programs/CID/DCDC/CDPH%20Document%20Library/Immunization/Pertussis-Cherry-YoungInfants2011-06-20.pdf)
 295. Kazantzi MS, Prezerakou A, Kalamitsou SN, Iliá S, Kalabalikis PK, Papadatos J, et al. Characteristics of Bordetella pertussis infection among infants and children admitted to paediatric intensive care units in Greece: A multicentre, 11-year study. *J Paediatr Child Health.* març 2017;53(3):257-62.
 296. Heininger U. Update on pertussis in children. *Expert Rev Ant Infect Ther.* 10 febrer 2010;8(1744-8336 (Electronic)):163-73.
 297. Riitta H. THE EFFECT OF EARLY ERYTHROMYCIN TREATMENT ON THE INFECTIOUSNESS OF WHOOPING COUGH PATIENTS. *Acta Paediatr.* setembre 1982;71(s298):10-2.
 298. Halperin SA, Bortolussi R, Langley JM, Eastwood BJ, De Serres G. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Erythromycin Estolate Chemoprophylaxis for Household Contacts of Children With Culture-Positive Bordetella pertussis Infection. *Pediatrics.* octubre 1999;104(4):e42-e42.
 299. Bergquist SO, Bernander S, Dahnsjö H, Sundelöf B. Erythromycin in the treatment of pertussis: a study of bacteriologic and clinical effects. *Pediatr Infect Dis J.* maig 1987;6(5):458-61.
 300. Mahon BE, Rosenman MB, Kleiman MB. Maternal and infant use of erythromycin and other macrolide antibiotics as risk factors for infantile hypertrophic pyloric stenosis. *J Pediatr.* setembre 2001;139(3):380-4.
 301. Cooper WO, Griffin MR, Arbogast P, Hickson GB, Gautam S, Ray WA. Very early exposure to erythromycin and infantile hypertrophic pyloric stenosis. *Arch Pediatr Adolesc Med.* juliol 2002;156(7):647-50.
 302. Langley JM, Halperin S a, Boucher FD, Smith B. Azithromycin is as effective as and better tolerated than erythromycin estolate for the treatment of pertussis. *Pediatrics.* 2004;114(1):e96-101.

303. Barrabeig Fabregat I, Martínez Mateo A, Minguell Vergés S. Protocol d'actuació per a la Prevenció i el Control de la Tos Ferina. Documents de vigilància epidemiològica. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut. Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública; 2012.
304. Sala MR, Carmona G, Barrabeig I, Camps N, Godoy P. Actualització del protocol d'actuació per a la prevenció i el control de la tos ferina a Catalunya. Butlletí Epidemiològic de Catalunya (BEC). 2015;XXXVI(8):96-102.
305. Guillot S, Descours G, Gillet Y, Etienne J, Floret D, Guiso N. Macrolide-resistant bordetella pertussis infection in newborn girl, France. *Emerg Infect Dis.* juny 2012;18(6):966-8.
306. Wang Z, Cui Z, Li Y, Hou T, Liu X, Xi Y, et al. High prevalence of erythromycin-resistant *Bordetella pertussis* in Xi'an, China. *Clin Microbiol Infect.* 1 novembre 2014;20(11):O825-30.
307. Wang Z, Han R, Liu Y, Du Q, Liu J, Ma C, et al. Direct detection of erythromycin-resistant bordetella pertussis in clinical specimens by PCR. *J Clin Microbiol.* 1 novembre 2015;53(11):3418-22.
308. Fernández-Polo A, Caracshegi F, Pujol M, Oliveras M, Balcells J, Martín A. Ús d'immunoglobulines intravenoses en l'infant amb patologia greu. *Pediatr Catalana.* 2012;72:170-6.
309. Bruss JB, Malley R, Halperin S, Dobson S, Dhalla M, McIver J, et al. Treatment of severe pertussis: a study of the safety and pharmacology of intravenous pertussis immunoglobulin. *Pediatr Infect Dis J.* 1999;18(6):505-11.
310. Granström M, Hanngren K, Olinder-Nielson AM, Holmblad P, Mark A. Specific immunoglobulin for treatment of whooping cough. *Lancet.* 16 novembre 1991;338(8777):1230-3.
311. Halperin SA, Vaudry W, Boucher FD, Mackintosh K, Waggener TB SBPICN on I in C. Is pertussis immune globulin efficacious for the treatment of hospitalized infants with pertussis? No answer yet. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:79-81.
312. Bass JW, Klenk EL, Kotheimer JB, Linnemann CC, Smith MH. Antimicrobial treatment of pertussis. *J Pediatr.* novembre 1969;75(5):768-81.
313. Pooboni S, Roberts N, Westrope C, Jenkins DR, Killer H, Pandya HC, et al. Extracorporeal life support in pertussis. *Pediatr Pulmonol.* 2003;36(4):310-5.
314. Geuijen CAW, Willems RJL, Hoogerhout P, Puijk WC, Meloen RH, Mooi FR. Identification and characterization of heparin binding regions of the Fim2 subunit of *Bordetella pertussis*. *Infect Immun.* maig 1998;66(5):2256-63.
315. Hannah JH, Menozzi FD, Renauld G, Loch C, Brennan MJ. Sulfated

- glycoconjugate receptors for the *Bordetella pertussis* adhesin filamentous hemagglutinin (FHA) and mapping of the heparin-binding domain on FHA. *Infect Immun.* 1994;62(11):5010-9.
316. Menozzi FD, Gantiez C, Locht C. Interaction of the *Bordetella pertussis* filamentous hemagglutinin with heparin. *FEMS Microbiol Lett.* 1991;62(1):59-64.
317. Perez Vidakovics MLA, Lamberti Y, Van Der Pol WL, Yantorno O, Rodriguez ME. Adenylate cyclase influences filamentous haemagglutinin-mediated attachment of *Bordetella pertussis* to epithelial alveolar cells. *FEMS Immunol Med Microbiol.* 2006;48(1):140-7.
318. Taffarel P, Bonetto G, Haimovich A. [Severe pertussis, progression and exchange transfusion as an alternative treatment. Case reports]. *Arch Argent Pediatr.* 2012;110(4):327-30.
319. Nieves D, Bradley JS, Gargas J, Mason WH, Lehman D, Lehman SM, et al. Exchange blood transfusion in the management of severe pertussis in young infants. *Pediatr Infect Dis J.* juny 2013;32(6):698-9.
320. Straney L, Schibler A, Ganeshalingham A, Alexander J, Festa M, Slater A, et al. Burden and Outcomes of Severe Pertussis Infection in Critically Ill Infants. *Pediatr Crit Care Med.* agost 2016;17(8):1.
321. Flak TA, Goldman WE. Signalling and cellular specificity of airway nitric oxide production in pertussis. *Cell Microbiol.* 1999;1(1):51-60.
322. Heiss LN, Lancaster Jr. JR, Corbett JA, Goldman WE. Epithelial autotoxicity of nitric oxide: role in the respiratory cytopathology of pertussis. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 1994;91(1):267-70.
323. Heiss LN, Flak TA, Lancaster JR, McDaniel ML, Goldman WE. Nitric oxide mediates *Bordetella pertussis* tracheal cytotoxin damage to the respiratory epithelium. *Infect Agents Dis.* agost 1993;2(4):173-7.
324. Plans-Rubió P, Pere. Seroepidemiologia de la tos ferina a Catalunya. *Butlletí Epidemiològic de Catalunya (BEC).* 2015;XXXVI(2):12-6.
325. Murphy T V, Syed SB, Holman RC, Haberling DL, Singleton RJ, Steiner CA, et al. Pertussis-Associated Hospitalizations in American Indian and Alaska Native Infants. *J Pediatr.* juny 2008;152(6):839-43.
326. Direcció General per a la Immigració-Departament de Benestar Social i Família- Generalitat de Catalunya. La immigració en xifres. Monogràfic del butlletí de la Direcció General per a la Immigració. [Internet]. Vol. N°11, Butlletí de la Direcció General per a la Inmigració. 2011 [citad 10 setembre 2017]. p. 1-9. Disponible a: <http://www.gencat.cat/benestarsocialifamilia/publica/butlletiIMMI/xifres11/index.htm>

327. Gentile A, Juarez M del V, Lucion MF, Martínez AC, Romanin V, Areso S, et al. Bordetella pertussis (Bp) disease: Before (2003–2011) and after (2013–2016) maternal immunization strategy in a pediatric hospital. *Vaccine*. 2018;36(11):1375-80.
328. MacDougall DM, Halperin SA. Improving rates of maternal immunization: Challenges and opportunities. *Hum Vaccines Immunother*. 2016;12(4):857-65.
329. Laenen J, Roelants M, Devlieger R, Vandermeulen C. Influenza and pertussis vaccination coverage in pregnant women. *Vaccine*. 2015;33(18):2125-31.
330. Wiley KE, Massey PD, Cooper SC, Wood N, Quinn HE, Leask J. Pregnant women's intention to take up a post-partum pertussis vaccine, and their willingness to take up the vaccine while pregnant: A cross sectional survey. *Vaccine*. 2013;31(37):3972-8.
331. Healy CM. Pertussis vaccination in pregnancy. *Hum Vaccines Immunother*. 2016;12(8):1972-81.
332. Bellido-Blasco J, Guiral-Rodrigo S, Míguez-Santiyán A, Salazar-Cifre A, González-Morán F. A case-control study to assess the effectiveness of pertussis vaccination during pregnancy on newborns, Valencian community, Spain, 1 March 2015 to 29 February 2016. *Eurosurveillance*. 1 juny 2017;22(22):30545.
333. Vizzotti C, Juarez M V., Bergel E, Romanin V, Califano G, Sagradini S, et al. Impact of a maternal immunization program against pertussis in a developing country. *Vaccine*. 7 desembre 2016;34(50):6223-8.
334. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donegan K, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: An observational study. *Lancet*. 2014;384(9953):1521-8.
335. Vilajeliu A, Ferrer L, Munrós J, Goncé A, López M, Costa J, et al. Pertussis vaccination during pregnancy: Antibody persistence in infants. *Vaccine*. 2016;34(33):3719-22.
336. Saul N, Wang K, Bag S, Baldwin H, Alexander K, Chandra M, et al. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in preventing infection and disease in infants: The NSW Public Health Network case-control study. *Vaccine*. 27 març 2018;36(14):1887-92.
337. Eberhardt CS, Blanchard-Rohner G, Lemaître B, Boukrid M, Combescure C, Othenin-Girard V, et al. Maternal immunization earlier in pregnancy maximizes antibody transfer and expected infant seropositivity against pertussis. *Clin Infect Dis*. 1 abril 2016;62(7):829-36.
338. Winter K, Nickell S, Powell M, Harriman K. Effectiveness of prenatal versus postpartum tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination in

- preventing infant pertussis. *Clin Infect Dis*. 1 gener 2017;64(1):3-8.
339. Kent A, Ladhani SN, Andrews NJ, Matheson M, England A, Miller E, et al. Pertussis Antibody Concentrations in Infants Born Prematurely to Mothers Vaccinated in Pregnancy. *Pediatrics*. 2016;138(1):e20153854-e20153854.
 340. Raya PBA, Srugo I, Bamberger E. Optimal timing of immunization against pertussis during. *Clin Infect Dis*. 2016;63(1):143-4.
 341. Naidu MA, Muljadi R, Davies-Tuck ML, Wallace EM, Giles ML. The optimal gestation for pertussis vaccination during pregnancy: a prospective cohort study. *Am J Obstet Gynecol*. 1 agost 2016;215(2):237.e1-237.e6.
 342. Goldfarb IT, Little S, Brown J, Riley LE. Use of the combined tetanus-diphtheria and pertussis vaccine during pregnancy. En: *American Journal of Obstetrics and Gynecology*. Elsevier; 2014. p. 299.e1-5.
 343. Bento AI, King AA, Rohani P. Maternal pertussis immunisation: Clinical gains and epidemiological legacy. *Eurosurveillance*. 2017;22(15):1-4.
 344. Maertens K, Caboré RN, Huygen K, Vermeiren S, Hens N, Van Damme P, et al. Pertussis vaccination during pregnancy in Belgium: Follow-up of infants until 1 month after the fourth infant pertussis vaccination at 15 months of age. *Vaccine*. 30 juny 2016;34(31):3613-9.
 345. Villarreal Pérez JZ, Ramírez Aranda JM, de la O Cavazos M, Zamudio Osuna M de J, Perales Dávila J, Ballesteros Elizondo MR, et al. Randomized clinical trial of the safety and immunogenicity of the Tdap vaccine in pregnant Mexican women. *Hum Vaccines Immunother*. 2017;13(1):128-35.
 346. Leuridan E. Pertussis vaccination in pregnancy: State of the art. *Vaccine*. 2017;35(35):4453-6.
 347. Bento AI, Rohani P. Forecasting epidemiological consequences of maternal immunization. *Clin Infect Dis*. 2016;63(Suppl 4):S205-12.
 348. Furuta M, Sin J, Ng ESW, Wang K. Efficacy and safety of pertussis vaccination for pregnant women - a systematic review of randomised controlled trials and observational studies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 22 desembre 2017;17(1):390.
 349. Van Den Biggelaar AHJ, Poolman JT. Predicting future trends in the burden of pertussis in the 21st century: Implications for infant pertussis and the success of maternal immunization. *Expert Rev Vaccines*. 2016;15(1):69-80.
 350. de Greeff SC, Mooi FR, Westerhof A, Verbakel JMM, Peeters MF, Heuvelman CJ, et al. Pertussis Disease Burden in the Household: How to Protect Young Infants. *Clin Infect Dis*. 2010;50(10):1339-45.
 351. Rigo-Medrano MV, Mendoza-García JL, Gimeno-Gascón A, Roda-Ramón J, Cremades-Bernabeú I, Antequera-Rodríguez P, et al. Vacunas acelulares (DTPa/dTpa) contra la tos ferina: duración de la protección. *Enferm Infecc*

- Microbiol Clin. 1 gener 2016;34(1):23-8.
352. Blain AE, Lewis M, Banerjee E, Kudish K, Liko J, McGuire S, et al. An assessment of the cocooning strategy for preventing infant pertussis-United States, 2011. *Clin Infect Dis.* 2016;63:S221-6.
353. Carbonetti NH, Von König CHW, Lan R, Jacob-Dubuisson F, Cotter PA, Deora R, et al. Highlights of the 11th International Bordetella Symposium: From basic biology to vaccine development. *Clin Vaccine Immunol.* 2016;23(11):842-50.
354. Brummelman J, Wilk MM, Han WGH, van Els CACM, Mills KHG. Roads to the development of improved pertussis vaccines paved by immunology. Carbonetti N, editor. *Pathog Dis.* 1 novembre 2015;73(8):ftv067.
355. Saadatian-Elahi M, Plotkin S, Mills KHG, Halperin SA, McIntyre PB, Picot V, et al. Pertussis: Biology, epidemiology and prevention. *Vaccine.* 2016;34(48):5819-26.
356. Moraga-Llop FA, Campins-Martí M. Nuevas perspectivas de la tos ferina en el siglo xxi. ¿estamos fracasando en su control? *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2011;29(8):561-3.
357. Wood N, Nolan T, Marshall H, Richmond P, Gibbs E, Perrett K, et al. Immunogenicity and Safety of Monovalent Acellular Pertussis Vaccine at Birth: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Pediatr.* 2018;172(11):1045-52.
358. CHIP-RIGSHOSPITALET-COPENHAGEN UNIVERISTY. Standard Operating Procedure for data transfer in EuroSIDA [Internet]. Centre of Excellence for Health, Immunity and Infections (CHIP). 2015 [citat 20 setembre 2017]. Disponible a: http://www.cphiv.dk/Portals/0/files/EuroSIDA/EuroSIDA/ES_SOP_for_43th_DATASET_collection_2015DEC18.pdf

11. ANNEXOS

12.1. ANNEX 1. RESUM D'INGRÉS PER TOS FERINA AMB EVOLUCIÓ A *EXITUS*, SENSE ENTRAR EN ECMO

Lactant de sexe **femení** de 68 dies que ingressa l'any 2004. Com a antecedents personals: síndrome dismòrfica no catalogada, hipoplàsia d'arc aòrtic, persistència del *ductus* i hepatomegàlia.

Evolució:

- Els 3 dies abans d'ingressar presentava tos orientada com a bronquiolitis.
- Ingressa per apnees amb cianosi, bradicàrdia i desconexió ambiental.
- S'intuba i s'instaura ventilació mecànica, es realitza estudi (TC, radiografia i mostres per a microbiologia).
- A les 36 hores hi ha resultat positiu de la PCR per *B. pertussis* i també per un virus parainfluença serogrup 1. Es comença azitromicina.
- A les 72 hores d'ingrés hi ha un empitjorament respiratori amb signes analítics d'infecció. S'inicia amoxicil·lina/àcid clàvulànic. 24 hores després presenta compromís hemodinàmic. Ecocardiografia: miocardiopatia hipertròfica, arc aòrtic hipoplàsic no obstructiu, *ductus* petit amb *shunt* bidireccional, HTP. S'administren drogues inotròpiques. Es transfonen hematies. També s'administra òxid nítric.
- Presenta insuficiència respiratòria hipoxèmica amb hipercàpnia refractària, i s'intenta VAFO. Evoluciona a disfunció multiorgànica amb coagulopatia i oligúria i mor.

12.2. ANNEX 2. CARACTERÍSTIQUES DE LES VARIABLES D'INTERÈS SEGONS EL SEXE

Atès que sembla ser que el sexe femení implica més risc de rebre ET, ECMO o de mortalitat, es revisa si algunes variables d'interès prenen valors diferents segons el sexe però no es pot demostrar (v. la taula 29).

Taula 29. Comparació entre característiques segons el sexe.

	Sexe femení n = 108	Sexe masculí n = 106	p
Edat	57,5 (36, 106,25)	69 (42,75, 105,25)	0,405
Oxigenoteràpia rebuda	41 (38,0%)	40 (37,7%)	1
Presència d'apnea	55 (50,9%)	54 (50,9%)	1
Leucòcits inicials (mm³)	14.535 (10.825, 22.000)	14.900 (11.650, 21.150)	0,826
Limfòcits inicials (mm³)	9.535 (6.355, 14.268)	9.046 (6.124, 13.752)	0,796
Plaquetes inicials (mm³)	468.000 (357.400, 549.400)	457.600 (386.600, 581.950)	0,407

12.3. ANNEX 3. CARACTERÍSTIQUES DE LA VARIABLE COINFECCIÓ VÍRICA SEGONS LA NUTRICIÓ I L'APNEA EN LA SEGONA FASE DE L'ESTUDI

Atès que es van detectar diferències significatives entre el grup pre- i postcampanya d'immunització en dones embarassades de la segona fase en la presència de coinfecció per virus, en la nutrició i en la detecció d'apnea es comparen la variable coinfecció per virus *(N = 53) amb la nutrició i l'apnea (v. la taula 30)¹⁸. En el cas de la presència d'apnea i la coinfecció per virus en la segona fase de l'estudi no hi ha diferències estadísticament significatives. En canvi, necessitar SNG/STP en la segona fase de l'estudi s'associa significativament a tenir una coinfecció per virus. Semblaria ser que els que ingressen amb coinfecció viral tenen més dificultats en l'alimentació. L'alteració en la nutrició i la mateixa infecció vírica podrien ser les causants de l'ingrés d'aquests nens, especialment en una població de lactants petits com la descrita.

Taula 30. Comparació de la coinfecció per virus *versus* la nutrició i l'apnea en la segona fase.

	ANF amb resultat negatiu per virus n = 45	ANF amb resultat positiu per virus n = 8	p
Presència d'apnea	16 (35,6%)	6 (75%)	0,054
Nutrició:			0,009
• Bona tolerància	• 18 (40,9%)	• 0	
• Disminució ingesta	• 4 (9,1%)	• 2 (25%)	
• Vòmits	• 13 (29,5%)	• 1 (12,5%)	
• SNG/STP	• 9 (20,5%)	• 5 (62,5%)	

¹⁸ Pel que fa a la variable nutrició i a la variable coinfecció per virus, s'aplica la correcció de Yates, perquè algunes caselles no arriben a un nombre d'esperats superior a 5. Convé destacar que, en aplicar la correcció de Yates, es manté la significació estadística.

12. CERTIFICAT DE DIRECCIÓ

TÍTOL DE LA TESI

Tos ferina a pediatria: factors pronòstic d'evolució en el pacient hospitalitzat

DEPARTAMENT

Departament de Pediatria, d'Obstetrícia i Ginecologia, i de Medicina Preventiva i Salut Pública

CARTA DEL DIRECTOR DE LA TESI DOCTORAL

La doctoranda **Maria Teresa Riera Bosch** ha completat amb escreix l'objectiu marcat durant la redacció del projecte inicial, de manera que no tan sols ha aportat informació sobre l'epidemiologia de la tos ferina sinó que, a més, ha incorporat informació sobre la utilitat de la vacunació materna sobre els casos més greus que afecten el lactant.

La tesi presentada recull de manera apropiada la que ha estat la seva línia de recerca durant els darrers anys: la infecció greu per tos ferina. El treball mostra l'evolució dels casos de tos ferina ingressats en un centre de tercer nivell i determina els principals indicadors que han de fer pensar en una forma greu i iniciar un tractament agressiu. La segona part de l'estudi revisa l'efecte de la vacunació materna sobre la incidència de casos greus i mort, demostrant-ne un efecte beneficiós.

L'aplicació d'aquests coneixements ha de permetre definir els criteris d'ingrés en un centre amb una unitat de cures intensives pediàtriques i alhora intensificar la campanya de vacunació a embarassades de cara a evitar els casos en mares que no han seguit el programa establert i a definir la pauta d'actuació en cas de nounats preterme.

Finalment, vull destacar de la doctoranda la seva implicació, iniciativa i dedicació en l'elaboració d'aquest treball original d'investigació clínica des del disseny, la recollida de la informació clínica dels pacients de les històries clíniques, la confecció de la base de dades, el tractament i l'anàlisi estadístics, la interpretació dels resultats obtinguts i la redacció de la seva tesi doctoral.

Per aquests motius, considerem **APTA** aquesta tesi doctoral per al tràmit de lectura i defensa davant d'un tribunal acadèmic.

Dr. Pere Soler-Palacín

Director de la tesi

