



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE  
MÉXICO**

---

---

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN  
SECRETARÍA DE SALUD  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA

**TOS FERINA GRAVE EN LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA DEL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRÍA.**

**REPORTE DE UN CASO Y REVISION DE LA LITERATURA**

TRABAJO DE INVESTIGACIÓN  
QUE PRESENTA LA

**DRA. SANDRA TANIA VENTURA GOMEZ**  
PARA OBTENER EL TÍTULO DE  
ESPECIALISTA EN PEDIATRÍA

**DRA. PATRICIA ZARATE CASTAÑON**  
TUTOR





Universidad Nacional  
Autónoma de México



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**




**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

TOS FERINA GRAVE EN LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA DEL INSTITUTO NACIONAL DE  
PEDIATRIA. REPORTE DE UN CASO Y REVISION DE LA LITERATURA.



DR. ALEJANDRO SERRANO SIERRA  
PROFESOR TITULAR DEL CURSO DE  
ESPECIALIZACION EN PEDIATRIA



DRA. ROSAURA ROSAS VARGAS  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA



DR. LUIS MARTIN GARRIDO GARCIA  
JEFE DEL DEPARTAMENTO DE PRE Y POGRAO



DRA. PATRICIA ZARATE CASTAÑON  
TUTOR DE TESIS

## **DEDICATORIA**

A mis padres y hermano que han estado y siempre estarán a mi lado impulsándome a seguir adelante y brindándome todo su amor.

A mi familia por ser fuente de inspiración y superación.

A mi mejor amiga Karina por el apoyo incondicional que me brindas en este largo camino de la vida.

Con respeto y cariño a todos los niños del Instituto Nacional de Pediatría.

## AGRADECIMIENTOS

**A mis padres Benito y Sandra:** Que me han dado la oportunidad de existir y de ser, que gracias a su infinito amor, apoyo incondicional, comprensión y ejemplo me han impulsado a superarme día con día demostrándome que no existen límites para lograr el éxito.

**A mi hermano:** Por estar a mi lado pendiente siempre de mí y por ser ejemplo de superación.

**A mis maestros:** Quienes han sido modelo de valor y sabiduría, por llevarme de la mano durante todo el camino de mi formación, haciéndome ver lo diferente que puede ser la realidad con diferentes miradas; y sobre todo por ser una gran familia.

**A mis amigos:** Que han estado conmigo en los momentos buenos y malos de la vida, compartiendo sueños, ilusiones y esperanzas de nuestro futuro.

**A las enfermeras del Instituto Nacional de Pediatría:** Por la paciencia que me han tenido en cada etapa de mi formación, por confiar en mí, por esas palabras de aliento cuando sentía desfallecer y por todas sus enseñanzas.

**A todos los niños del Instituto Nacional de Pediatría:** Que han sido grandes maestros, ejemplos de vida, de entrega y de lucha, que me han ayudado a mantener la ilusión y saber que la vida puede ser mejor.

## INDICE

DEDICATORIA.....	1
AGRADECIMIENTOS.....	2
INTRODUCCION.....	4
REPORTE DE CASO.....	5
EPIDEMIOLOGIA.....	8
CUADRO CLINICO.....	9
CRITERIOS DE INGRESO A TERAPIA INTENSIVA.....	10
TRATAMIENTO.....	13
CONCLUSIONES.....	18
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	19

**TOS FERINA GRAVE EN LA UNIDAD DE TERAPIA INTENSIVA DEL  
INSTITUTO NACIONAL DE PEDIATRIA. REPORTE DE UN CASO Y REVISION  
DE LA LITERATURA.**

La tos ferina es una enfermedad infecto-contagiosa, de origen bacteriano, inmunoprevenible altamente transmisible, que ha resurgido en los últimos años como problema de salud pública en nuestro país. Se hace una revisión del cuadro clínico con evolución hacia tos ferina grave, epidemiología, factores de riesgo, los criterios de ingreso a la Unidad de Terapia Intensiva así como la evidencia actual y la utilidad de los tratamientos.

Describimos el caso de un niño con tos ferina grave que ingresa a la Unidad de Terapia Intensiva (UTI), describiéndose la evolución clínica, los hallazgos de laboratorio y el tratamiento recibido durante su estancia en UTI.



## **CASO CLINICO**

*Paciente masculino de 1 mes de edad, sexo masculino, producto de término gesta I, con esquema de vacunación al corriente, previamente sano. Dentro de los antecedentes epidemiológicos destacaba madre de 17 años con tos en las últimas dos semanas.*

*Con historia de 5 días (01032012) previos a su ingreso de tos aislado con expectoración hialina progresando a tos paroxística con cianosis y apneas, se diagnostico tosferina por PCR positiva para Bordetella Pertussis el 02032012. El estudio de identificación de virus sincicial respiratorio A y B, adenovirus, influenza A y B, parainfluenza 1,2,3,4; rinovirus, metapneumovirus fueron negativos. Se ingresó a la Sala de Urgencias donde presenta accesos de tos cianosante con períodos de apnea y saturación de oxígeno de 76% y bradicardias decidiéndose intubación orotraqueal trasladándose a Terapia Intensiva donde se encuentra con: Temperatura de 36.5 °C, frecuencia cardíaca de 160 latidos por minuto, Tensión arterial de 97/74 mmHg con TAM de 85 mmHg, saturación 96% con FiO2 60%; con los siguientes parámetros ventilatorios: ventilación convencional manejado por presión, en modo controlado con ciclados 35, PI 18, PEEP 6, FiO2 60% A la exploración física los campos pulmonares con presencia de estertores crepitantes bilaterales, resto de la exploración sin hallazgos significativos. En los exámenes de laboratorio con leucocitosis de 24,900 mm<sup>3</sup> (64% linfocitos).*

***La gasometría arterial con pH de 7.38, con PCO2 de 42.3, PaO2 75.4 (Con índice de Kirby de 125) y la radiografía de tórax con vasculatura pulmonar normal. Se inició desde su ingreso tratamiento antibiótico con claritromicina (30 mgs/kg/día vía oral). Durante su evolución presenta taquicardia persistente hasta 200 latidos por minuto, con estertores crepitantes agregándose sibilancias. Se realizó ecocardiograma el cual reporta conducto arterioso de 2X6X4 cms, con cortocircuito bidireccional con gradiente de 10 mmHg, con presión sistólica de la arteria pulmonar de 55 mmHG (TA sistémica 65 mmHg), con función ventrículo izquierdo de 74%, acortamiento de 39%. Se inicia tratamiento con vasodilatadores pulmonares (sildenafil) e inodilatador (milrinona a dosis de 0.5 mcg/kg/min), se mantuvo con ventilación mecánica durante 11 días, sin cumplir criterios para realización de exanguíneotransfusión ya que la cifra máxima de leucocitos reportada fue de 27, 600 mm<sup>3</sup>, se egresa de UCI 15 días después de su ingreso hospitalario.***

La tos ferina es una enfermedad respiratoria aguda infecto contagiosa de origen bacteriano, inmunoprevenible y altamente transmisible, cuya sintomatología es ocasionada por las toxinas que libera el agente causal *Bordetella pertussis* cuando invade el epitelio ciliado del sistema respiratorio; con gran impacto en la salud pública, especialmente en la población menor de un año, edad en la que este evento se presenta con mayor frecuencia; se caracteriza por una tos en paroxismos, que va progresando en frecuencia e intensidad y puede acompañarse de otros signos y síntomas como: vómito, cianosis, apnea, además de un estridor inspiratorio conocido como canto de gallo del francés coqueluche. <sup>1,2,3</sup>

*Bordetella Pertussis* es un cocobacilo gramnegativo inmóvil, patógeno humano obligado, que se presenta solo o en pares. Su cultivo exige condiciones especiales. Produce factores biológicamente activos, responsables de los signos y síntomas de la enfermedad, cuya clara capacidad inmunogénica es la base de las vacunas acelulares: toxina pertussis (TP), hemaglutinina filamentosa, adenilciclase, citotoxina traqueal, aglutinógeno fimbrial, toxina dermonecrótica, pertactina<sup>4</sup>.

Después de la exposición a *Bordetella pertussis*, la patogenia de la enfermedad depende de cuatro etapas: fijación, evasión de defensas del huésped, daño local y enfermedad sistémica. La aparición de la enfermedad, que implica la unión al epitelio respiratorio, la existencia de lesiones locales y la absorción sistémica de toxinas depende de la alteración y desaparición de los mecanismos de defensa del huésped (cilios y neutrófilos). La toxina ingresa al torrente sanguíneo y produce los

efectos locales o sistémicos propios de esta patología. La transmisión de la enfermedad es por partículas de secreciones respiratorias de personas infectadas, que afecta principalmente a los menores de cinco años <sup>3-6</sup> sobre todo a los menores de un año con esquemas de vacunación incompletos, particularmente los menores de dos meses.

## **EPIDEMIOLOGIA.**

Se ha visto un aumento en la incidencia en los últimos 7 años en México a pesar de las campañas de vacunación, debido probablemente a una disminución en la inmunidad postvacunal después de cinco a diez años y a la ausencia de refuerzo natural, esto determina que adolescentes y adultos jóvenes sean más susceptibles convirtiéndolos en fuentes de contacto.<sup>7-15</sup> Más de la mitad de los casos graves que requieren manejo en la unidad de cuidados intensivos se manifiesta en los niños muy pequeños para ser vacunados<sup>14-17</sup>. La mayoría de las complicaciones graves y las muertes relacionadas a la tos ferina se observan en este grupo de edad<sup>18</sup>.

Los factores asociados a tos ferina severa son: Edad, sobre todo en niños menores de 1 mes de edad, niños con esquema de vacunación incompleto y prematuridad.<sup>19</sup> Factores de mal pronóstico: Edad (menor de 2 meses), hiperleucocitosis (mayor de 100,000), apneas, focos de consolidación en la radiografía de tórax de ingreso e hipertensión pulmonar.<sup>20</sup>

## **CUADRO CLINICO**

En lactantes y neonatos puede manifestarse con accesos de tos intensos que pueden acompañarse de cianosis, bradicardia y paro respiratorio. De manera rara puede presentarse convulsiones y encefalopatía ocasionados por la hipoxia cerebral durante los paroxismos de tos.

Las complicaciones secundarias a los paroxismos son enfisema intersticial, hemorragia subaracnoidea e intraventricular, hematoma subdural y epidural, laceración y ruptura de frenillo lingual, epistaxis, hemorragia subconjuntival, ruptura diafragmática, hernia inguinal y umbilical, prolapso rectal, fractura costal, vómitos con deshidratación grave y alcalosis severa, tetania.

La complicación más frecuente hasta en un 15% de los casos es la neumonía, siendo esta, junto con la presencia y desarrollo de hipertensión pulmonar, la complicación más grave, relacionadas con alta mortalidad. Otras complicaciones son sinusitis, otitis media aguda, sobreinfección viral y bacteriana.

En casos de tos ferina grave, se describe la presencia de hiperleucocitosis con neumonía al momento de la hospitalización, asociándose a dificultad respiratoria con taquicardia sinusal; evolucionando a hipoxemia grave, refractaria al tratamiento, con hipertensión pulmonar que lleva al colapso cardiocirculatorio que no responde a el tratamiento, con resultado casi siempre fatal.

**Criterios de ingreso a cuidados intensivos pediátricos:** Caso confirmado o sospechoso de tos ferina <sup>21,22</sup> (Tabla 1) más: a) Lactante menor de 4 meses; b) Taquicardia sinusal mantenida de causa no aclarada y/o signos de falla circulatoria; c) Insuficiencia respiratoria dada por PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg o SatO<sub>2</sub> <90% con signos clínicos de incremento de esfuerzo respiratorio, apneas, cianosis; d) Hiperleucocitosis >20,000 elementos/ mm<sup>3</sup> , o un aumento > 1,000-1,500 por hora; e) Falla renal aguda, dada por oligoanuria y/o aumento de valores de creatinina según edad <sup>22</sup>.

TABLA 1. Definición de casos de tos ferina. 21

Organización/ Año	Criterio clínico	Criterio por laboratorio y epidemiológico	Comentario
OMS, 2000	<p>Diagnóstico por personal de la salud o tos con duración <math>\geq</math> 2 semanas con <math>\geq</math> 1 de los siguientes síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-Tos paroxística</li> <li>-Estridor inspiratorio</li> <li>-Vómito posterior a la tos sin otra causa aparente.</li> </ul>	<p>Aislar <i>B. Pertussis</i> o detección de secuencia genómica por PCR, o serología positiva.</p>	<p>Clasificación de caso:</p> <p><b>Caso clínico:</b> Solo con cuadro clínico sugestivo pero no confirmado por laboratorio.</p> <p><b>Caso confirmado por laboratorio:</b> Caso con cuadro clínico sugestivo y confirmado por laboratorio.</p>
CDC, 2010	<p>Tos con duración <math>\geq</math> 2 semanas con uno de los siguientes: tos paroxística, estridor inspiratorio o vomito posterior a acceso de tos sin otra causa aparente (reportada por un</p>	<p>Aislar <i>B. Pertussis</i> o detección de secuencia genómica por PCR, o serología positiva.</p>	<p><b>Caso probable:</b> En la ausencia de otro diagnóstico más probable, la presencia de tos persistente <math>\geq</math> 2 semanas, con <math>\geq</math> 1 de la siguientes síntomas: Los accesos de tos, estridor inspiratorio,</p>

	profesional de la salud)		<p>vómitos posterior a tos y ausencia de confirmación de laboratorio y sin vínculo epidemiológico a un caso confirmado.</p> <p>Caso confirmado: Enfermedad con tos aguda de cualquier duración, con aislamiento de <i>B. pertussis</i>; o tos persistente <math>\geq 2</math> semanas, con <math>\geq 1</math> de los siguientes síntomas: accesos de tos, estridor inspiratorio, vómitos posterior a tos y <math>\geq 1</math> de los siguientes: PCR positiva para la tos ferina, contacto con un caso confirmado por laboratorio</p>
--	--------------------------	--	---



## **TRATAMIENTO**

El pilar del tratamiento es la Eritromicina; en la fase catarral acorta el periodo sintomático; elimina la bacteria dentro de los 5 días de iniciada la terapia, acortando el período de contagio que puede ser de hasta 4 semanas. Los nuevos macrólidos han demostrado buena eficacia y un beneficio en la tolerancia y disminución de las reacciones adversas.

### **Enfoque terapéutico del paciente con Tos ferina grave.**

El tratamiento de estos pacientes debe realizarse siempre en una unidad de cuidados intensivos con una adecuada monitorización invasiva, disponibilidad de ecocardiografía y en casos extremos uso de catéter en la arteria pulmonar para medición de la presión.

Los objetivos del manejo son mantener adecuada oxemia, con presión arterial media (PAM) superior a la presión media pulmonar (PAMP) intentando mantener una resistencia vascular pulmonar baja y en caso de no lograrse, mantener una resistencia vascular sistémica que mantenga una perfusión suficiente.

### ***Ventilación mecánica.***

El objetivo es asegurar la oxigenación por lo que se debe valorar la intubación precoz ya que la hipoxemia asociada a acidosis aumentan el tono vascular

pulmonar provocando crisis de hipertensión pulmonar. Se debe mantener con adecuada sedoanalgesia (uso de midazolam con fentanilo o morfina) y valorar la necesidad de inicio de relajantes musculares. Se puede tratar con hipercapnia permisiva (pH 7.25- 7.35) en ausencia de datos clínicos y/o ecocardiográficos de HTP. En caso presencia de HTP la hiperventilación debe ser sólo moderada manteniendo una PaCO<sub>2</sub> entre 30-35 mmHg. El uso de ventilación de alta frecuencia (VAFO) debe ser instaurado de forma precoz ya sea por hipoxemia grave (Índice de oxigenación >16) o bien por hipercapnia refractaria a ventilación convencional. <sup>23</sup>

### ***Oxido nítrico inhalado (iNO)***

Los resultados de uso de iNO en HTP por tos ferina grave no han sido satisfactorios. En caso de decidir usarse, realizar una prueba terapéutica evaluando la existencia o no de respuesta, ya que no ha logrado impactar en la sobrevida una vez que la hipoxemia esta instaurada.

### ***Vasodilatadores pulmonares***

El sildenafil es un inhibidor de la fosfodiesterasa tipo V de GMPc bloqueando la degradación de GMPc produciendo el efecto vasodilatador. La dosis efectiva estudiada es de 0.1 mg/kg con administración vía oral.

Otros vasodilatadores como los antagonistas de endotelina- 1 (bosentan), análogos de la prostaciclina (iloprost), péptido natriurético tipo B recombinante (Nesiritide) no han sido evaluados para el uso de tos ferina grave.

### ***Hemodinamia***

Mantener una volemia adecuada, administrando expansores de volumen según sea necesario y corregir los factores inotrópicos negativos que se encuentren presentes (anemia, acidosis, alteraciones electrolíticas). Si presenta choque, habitualmente cardiogénico, es de mal pronóstico.

Las drogas vasoactivas son las catecolaminas con efecto inotrópico como dobutamina o drogas inodilatadoras (milrinona), logrando mejorar la contractilidad miocárdica, la resistencia vascular sistémica y pulmonar. Levosimendan es un nuevo fármaco inotrópico que actúa sensibilizando la troponina C al calcio mejorando la contractilidad, sin alterar la miorelajación cardíaca; pero su uso aún es limitado en niños. La alcalinización sistémica a niveles de pH de 7.5 debe mantenerse con el aporte necesario de bicarbonato de sodio siempre y cuando el paciente presente datos de hipertensión pulmonar.

### ***Gammaglobulina***

En múltiples ensayos clínicos in vitro se observó una disminución de la duración e intensidad de los síntomas, no pudiendo corroborarse dichos efectos in vivo, ya

que una vez iniciada la fase de estado de la enfermedad no se puede bloquear su actividad, excepto si se logran altos niveles de anticuerpos anti TP, por lo que tenemos que conocer la concentración de los anticuerpos de los preparados de gammaglobulina humana.

### ***Exanguineotransfusión***

El objetivo de este procedimiento es disminuir la cantidad de leucocitos circulantes, disminuyendo así su efecto mecánico sobre la vasculatura pulmonar. La recomendación es realizar el procedimiento no sólo como rescate, ya que una vez que se desarrolla la HTP e inminente colapso cardiovascular, ninguna terapia es efectiva. <sup>24,25</sup>

Se ha propuesto realizar la exanguíneotransfusión, si el paciente tiene un recuento leucocitario > de 50,000 con datos de hipertensión pulmonar, o leucocitos > de 60,000.

Se ha observado que si se realiza solo un recambio sanguíneo, después de 6 horas, ocurre un efecto rebote de la cuenta de leucocitos (con un incremento > 1,000 elementos/ hora), siendo necesaria la realización de un segundo procedimiento, con duración cada uno de 4 a 6 horas de acuerdo a la tolerancia y estado clínico del paciente; se sugiere que la extracción de sangre se realice por una vía arterial debido a la hiperviscosidad sanguínea. Después de un segundo

procedimiento no se observa el efecto rebote de cuenta leucocitaria, lo que puede ser explicado por el efecto de “arrastre” de la toxina durante el recambio, disminuyendo a su vez la respuesta inflamatoria sistémica.

### **Oxigenación por membrana extracorpórea. (ECMO)**

Los resultados con ECMO han sido decepcionantes ya que la mortalidad es del 84%, con pobres resultados.

## **CONCLUSIONES**

La Tos ferina grave es una enfermedad altamente letal; en la última década ha tenido un incremento en su incidencia con aumento de la morbimortalidad, que se presenta sobre todo en menores de un año de edad y en especial en pacientes con esquema de vacunación incompleto. Es fundamental un alto índice de sospecha ya que una vez instaurada la HTP con insuficiencia cardíaca secundaria e hipoxemia refractaria, las opciones terapéuticas disponibles como la alcalinización sanguínea, hiperventilación, uso de VAFO, óxido nítrico inhalado y uso de vasodilatadores no han logrado impactar en la sobrevida.

## REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1.- Surveillance Manual, 3 ra Edition, 2002, Chapter 8, Pertussis: Kris Bisgard, DVM, MPH; F. Brian Pascual, MPH; Tejpratap Tiwari, MD, MPH; Trudy V. Murphy, M.D.

[http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/survmanual/downloads/chpt08\\_pertussis.pdf](http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/survmanual/downloads/chpt08_pertussis.pdf)

2.- GOMEZ D. y CORIA J. (2003). Infectología práctica en el paciente pediátrico. En D. GOMEZ BARRETO y W. CORONELL RODRIGUEZ. Tos ferina ( 160-162). México: Corporativo Intermedica.

3.- González Saldaña N., Torales Torales N., Demóstenes Gómez, Sepián A, Pérez E. Infectología Clínica Pediátrica, 7ª. Ed. Mc Graw Hill, México, 2004.

4.- Gentile Ángela. Infección por Bordetella pertussis. Arch Argent Pediatr 2012; 108(1):78-81.

5.- Pickering Larry K, Red Book: Enfermedades Infecciosas en Pediatría, 26va. Ed. Buenos Aires, Editorial Medica Panamericana, 2004.

6.- Corretger Rauet JM. Tos ferina, Pub. Asociación Española de Pediatría, España, 2001.

7.- Mancebo Hernandez A, González Rivera A, Lombardo Aburto E, Chico Aldama P, Serrano Sierra A. Síndrome coqueluchoide y tos ferina: situación actual de la vigilancia epidemiológica. Acta Pediatr Mex 2005; 26(5): 257-269.

8.- Secretaría de Salud/ Boletín: Epidemiología, No. 52 Vol 22 (2005)

9.- Secretaría de Salud/ Boletín: Epidemiología, No. 52 Vol 23 (2006)

10.- Secretaría de Salud/ Boletín: Epidemiología, No. 52 Vol 24 (2007)

11.- Secretaría de Salud/ Boletín: Epidemiología, No. 52 Vol 25 (2008)

12.- Secretaría de Salud/ Boletín: Epidemiología, No. 52 Vol 26 (2009)

13.- Secretaría de Salud/ Boletín: Epidemiología, No. 52 Vol 27 (2010)

14.- Beltrán S, Cervantes Y, Cherry D y cols. Consenso para el diagnóstico clínico y microbiológico y la prevención de la infección por *Bordetella Pertussis*. Salud Pública de México 2011; 53:57-65.



15.- Cofré José. Coqueluche en adultos y adolescentes. *Rev Chil Infect* 2003; 20(1): S52-S58.

16.- Ranganathan S, Tasker R, Booy R, et al: Pertussis is increasing in unimmunized infants: Is a change in policy needed? *Arch Dis Child* 1999; 80:297–299.

17.- Gillis J, Grattan-Smith T, Kilham H: Artificial ventilation in severe pertussis. *Arch Dis Child* 1988; 63:364–367

18.- Vitek CR, Pascual FB, Baughman AL, et al: Increase in deaths from pertussis among young infants in the United States in the 1990s. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 628 – 634.

19.- Briand Valerié, Bonmarin Isabelle & Lévy-Bruhl Daniel. Study of the risk factors for severe childhood pertussis based on hospital surveillance data. *Vaccine* 2007; 25:7224-7232.

20.- Gómez Norberto, García Maria, Alvarez Gerardo, Garcia Luis, Fonseca Ignacio, Cano Manuel cols. Tos Ferina y Síndrome Coqueluchoide en niños menores de 1 año de edad: Factores de riesgo asociada a mortalidad. Estudio Transversal Descriptivo de 48 casos. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2011; 28(1):2-6.

21.- Cherry James, Tan Tina, Heinz Carl, Forsyth Kevin, Thisyakorn Usa, Greenberg David, et al. Clinical definitions of pertussis: Summary of a Global pertussis initiative roundtable meeting, February 2011. *Clinical Infectious Diseases* 2012; 54(12):1756-64.

22.- Machin Cecilia, Serra Alberto, Olagüe Carlos, Menchaca Aamanda. Protocolo de tratamiento de la tos convulsa grave en la Unidad de Cuidados Intensivos de Niños del Centro Hospitalario Pereira Rossell. *Arch Pediatr Urug* 2011; 82(3): 174-176.

23.- Rowlands Helen E, Goldman Allan P, Harrington Karen, Karimova Ann, Brierly Joe, Cross Nigel, et al. Impact of Rapid Leukodepletion on the Outcome of severe clinical pertussis in young infants. *Pediatrics* 2010; 126:816.

24.- Alejandro Donoso, Jorge Camacho, Pablo Cruces, Jorge Kong. Exanguineotransfusión como tratamiento para la coqueluche grave. *Rev Chil Pediatr* 2005; 76 (6); 599-604.

25.- Pablo Cruces R, Marcos González M, Blanca Maldonado V, Karin Cruces R. Coqueluche grave con hipertensión pulmonar tratado con exanguineotransfusión. *Rev Chil Pediatr* 2005; 76 (5); 513-517

26.- Romano Michael J, Weber Mark D, Weisse Martin E, Siu Benjamin L. Pertussis Pneumonia, Hypoxemia, Hyperleukocytosis, and Pulmonary. Hipertension: Improvement in Oxigenation After a Double Volume Exchange Transfusion. Pediatrics 2004;114:e264