

IMPACTO DEL USO DE BENZONATATO EN SÍNDROME COQUELUCHOIDE Y TOSFERINA: perfil de un hospital de tercer nivel del noreste de México

- Dr. Jesús Eduardo Treviño Alvarado.¹
- Dr. José Iván Castillo Bejarano.^{2*}
- Dr. Abiel Homero Mascareñas de los Santos.³
- Dr. Andrés Heriberto Guillén Lozoya.⁴
- Dr. Luis Gerardo Castillo Cavazos.⁵
- Dr. Isaías Rodríguez Balderrama.⁶
- Dr. Eduardo Arias de la Garza.⁷
- Dr. Manuel Enrique de la O Cavazos.⁸

RESUMEN

INTRODUCCIÓN: La tosferina es una enfermedad infecciosa causada por *Bordetella pertussis*, mientras que el síndrome coqueluchoide se asocia con otras etiologías. La morbilidad del síndrome coqueluchoide se debe a los efectos de la tos paroxística; sin embargo, los tratamientos para la tos se han propuesto sin éxito. El uso de benzonatato es una práctica común sin ninguna evidencia científica que lo respalde.

OBJETIVO: Determinar el impacto del uso de benzonatato en la evolución clínica del síndrome coqueluchoide.

MATERIAL Y MÉTODOS: Estudio de cohorte, transversal, retrospectivo y observacional, realizado en pacientes menores de 5 años de edad con diagnóstico clínico de síndrome coqueluchoide en el periodo de 2011 a 2016. La población se separó en dos grupos, aquellos tratados con y sin benzonatato, y se analizaron los datos demográficos, clínicos y de laboratorio.

RESULTADOS: Se incluyó a un total de 76 pacientes con edad promedio de 2.8 meses, 39.5% de ellos contaba con esquema de vacunación completo para la edad. No se encontró diferencia en los días de estancia hospitalaria, ingresos a unidad de terapia intensiva o mortalidad con el uso de benzonatato.

CONCLUSIÓN: El uso de benzonatato no presentó beneficio en la evolución natural y ni en la morbimortalidad de los pacientes con síndrome coqueluchoide. Nuestro estudio es el primer reporte que valora su eficacia en México.

PALABRAS CLAVE

Benzonatato, *Bordetella pertussis*, síndrome coqueluchoide, tosferina.

¹ Médico Adscrito al Servicio de Neumología Pediátrica, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

² Médico Pediatra, Egresado del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González", Residente de Primer Año de Infectología Pediátrica, Instituto Nacional de Pediatría.

³ Médico Adscrito al Servicio de Infectología Pediátrica, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

⁴ Médico Pasante de Servicio Social, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

⁵ Subdirector de Educación Médica Continua, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

⁶ Médico Adscrito al Servicio de Neonatología, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

⁷ Médico Adscrito al Servicio de Infectología, Instituto Nacional de Pediatría.

⁸ Jefe del Departamento de Pediatría, Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González".

* Correspondencia:
Av. Francisco I. Madero s/n, Col. Mitras Centro,
C.P. 64460, Monterrey, Nuevo León, México
Teléfono: (81) 83389-1111
e-mail: jicastilobejarano@gmail.com

ABSTRACT

INTRODUCTION: Whooping cough is an infectious disease caused by *Bordetella pertussis*, while pertussis-like syndrome is associated with other etiologies. The morbidity of pertussis-like syndrome is due to the effects of paroxysmal cough; however, cough treatments have been proposed without success. The use of benzonatate is a common practice without any scientific evidence to support it.

OBJETIVE: To determine the effectiveness of benzonatate in the clinical evolution of pertussis-like syndrome.

MATERIAL AND METHODS: Cohort, cross-sectional, retrospective and observational study, of infants aged <5 years who were hospitalized with a clinical diagnosis of pertussis-like syndrome in the 2011-2016 period. The sample was separated into groups with and without benzonatate. The epidemiologic, clinical and laboratory characteristics and outcomes were analyzed.

RESULTS: A total of 76 patients with an average age of 2.8 months were included, 39.5% of patients had a complete vaccination schedule for their age. No difference was found in the hospital length stay, admission to intensive care unit or mortality with the use of benzonatate.

CONCLUSION: The use of benzonatate did not present benefit in the natural evolution, morbidity or mortality of pediatric patients with pertussis-like syndrome. Our study is the first one in Mexico to assess its effectiveness.

KEY WORDS

Benzonatate, *Bordetella pertussis*, pertussis-like syndrome, whooping cough.

Introducción

El síndrome coqueluchoide es un cuadro clínico caracterizado por tos paroxística seguida de un estridor respiratorio, este síndrome puede obedecer distintas etiologías infecciosas y no infecciosas, por citar algunas *Bordetella* spp., *Mycoplasma* spp., *Chlamydia* spp., etc.¹ A pesar de la cobertura de la vacunación, se trata de un problema de salud mundial, particularmente en regiones de escasos recursos como el continente africano, que concentra 58% de las defunciones. De acuerdo con Aquino-Andrade y cols. en nuestro país la tosferina tiene una mortalidad de 6.7%.²⁻⁴ En 2017 se reportaron en México 2,266 casos de síndrome coqueluchoide donde se confirmó la presencia de *B. pertussis* en 622 pacientes,^{5,6} en comparación con otros países de Latinoamérica, como Colombia, con un total de 2,324 casos de síndrome coqueluchoide y solo 324 confirmados.

Esta enfermedad reporta tasas de morbilidad de 90% a 100% en contactos intradomiciliarios sin esquema de vacunación en cualquier época del año. Los lactantes menores de un año de edad ocupan 41% de los casos declarados de tosferina y 78% de los fallecimientos debido a esta enfermedad. Respecto a los adolescentes y adultos cercanos a personas con tosferina, entre 40% y 80% de los miembros de la

familia desarrollan anticuerpos contra *B. pertussis* y de estos solo 50% presentan signos y síntomas compatibles con la enfermedad.

La población con mayor riesgo de hospitalización, complicaciones y muerte son los menores de 3 meses, edad donde se pueden presentar hasta 80% de los casos.^{4,6} Gran parte de la morbilidad de la tosferina y del síndrome coqueluchoide es secundaria al efecto paroxístico de la tos. Se han propuesto diversos tratamientos como esteroides, beta-2 adrenérgicos, inmunoglobulina, antihistamínicos y antagonistas de los receptores de leucotrienos, sin resultados favorables.^{7,8}

Objetivo

El uso de benzonatato es una práctica común; sin embargo, no existen estudios que avalen su uso en la edad pediátrica o en adultos. Además, su uso se ha asociado con efectos secundarios como crisis convulsivas, coma o alteraciones cardiológicas.⁹⁻¹³

El objetivo de nuestro estudio es determinar el impacto del uso de benzonatato en la evolución clínica y la morbimortalidad del síndrome coqueluchoide, y casos confirmados de tosferina, en un hospital de tercer nivel del noreste de México.

Material y métodos

Pacientes

Se realizó una cohorte retrospectiva, de tipo descriptiva y observacional, en un hospital de tercer nivel del noreste de México durante el periodo de 2011 a 2016. Los criterios de inclusión fueron: pacientes con edad de 0 a 5 años, hospitalizados y con diagnóstico clínico de síndrome coqueluchoide, con base en la definición de caso epidemiológico. En México, la definición de caso para los sujetos con síndrome coqueluchoide, en todos los grupos de edad, es la siguiente: tos durante 14 días o más y que ésta presente al menos dos de las siguientes características:

- Paroxística
- Inspiratoria
- Espasmódica
- Seguida de estridor laríngeo inspiratorio o estridor inspiratorio

Y a las características mencionadas, en el caso de tosferina se debe presentar al menos uno de los siguientes signos y síntomas:

- Tos que causa cianosis
- Vómitos postusígenos
- Episodios de apnea o cianosis
- Evidencia de sangrado (conjuntivo, petequia, epistaxis)
- Leucocitosis (recuento >20,000) con predominancia de linfocitos (de 60% a 80%)
- Fiebre
- Contacto con otra persona con síntomas similares en las 2 a 4 semanas anteriores al inicio de la enfermedad

Los niños de menores 3 meses pueden presentar cianosis con o sin apnea, con o sin tos. Los casos de tosferina se confirman si reúnen los criterios de la definición de caso y tienen una confirmación positiva por laboratorio (por cultivo y/o prueba de reacción en cadena de polimerasa [PCR] en tiempo real o análisis serológico) o se vinculan epidemiológicamente a un caso confirmado por laboratorio.

Los pacientes con tratamiento antitusígeno previo o con datos incompletos en el expediente clínico fueron excluidos del protocolo. Los pacientes fueron distribuidos en dos grupos: 1) Pacientes que recibieron

tratamiento con benzonatato (a dosis de 8 mg/kg/día cada 8 horas); y 2) Pacientes sin benzonatato. A su ingreso hospitalario, se realizó biometría hemática y, como parte de la vigilancia epidemiológica, hisopado nasofaríngeo para PCR y/o cultivo.

Los datos recabados del expediente clínico fueron: edad, género, esquema de vacunación del paciente y de la madre durante el embarazo, comorbilidades, días de estancia intrahospitalaria, complicaciones, ingreso a terapia intensiva pediátrica y mortalidad.

El análisis se llevó a cabo a través del programa SPSS en su versión 21 y se trabajó con un intervalo de confianza de 95%. Se utilizó la prueba *T de student* para muestras independientes en la comparación de medias, además de χ^2 para las variables cualitativas.

El estudio fue aprobado por el Comité de Ética Institucional con el código PE16-00028.

Resultados

Durante el período de 2011 a 2016 se revisó un total de 100 casos, de los cuales se excluyeron 24 por falta de información en el expediente clínico. Se incluyó a un total de 76 pacientes (39 hombres [51%] y 37 mujeres [49%]), de los cuales 8 (10.5%) se confirmaron por PCR positiva para *B. pertussis* y 68 (90.5%) se clasificaron como síndrome coqueluchoide. La edad promedio de la población fue 2.8 meses, con un rango de 12 meses. Además, 60.5% de los pacientes presentó edad menor a dos meses. La muestra para el grupo tratado con benzonatato fue de 58 pacientes (76.3%) compuesta de 31 hombres (53.4%) y 27 mujeres (46.6%) con edad media al ingreso de 2.2 meses. El grupo sin tratamiento se compuso de 8 hombres (44.4%) y 10 mujeres (55.5%) con edad media al ingreso de 4.9 ± 3.8 meses. La diferencia en la edad media al ingreso entre ambos grupos fue estadísticamente significativa ($p=0.001$). De la muestra total, solo 30 pacientes (39.5%) contaban con esquema de vacunación completo para la edad, encontrando un mayor número de pacientes con esquema de vacunación incompleto (diferencia estadísticamente significativa) en el grupo sin benzonatato (30 [65.2%] vs. 16 [34.8%] pacientes, $p=0.005$). El esquema de vacunación materno durante el embarazo con cobertura para *B. pertussis* fue incompleto en todos los casos para ambos grupos (**Tabla 1**). Se analizó un subgrupo de casos con los pacientes con PCR positiva para *B. pertussis*, encontrando diferencia solo en la edad al ingreso hospitalario (con benzonatato 1.2 ± 0.44 vs. 4 ± 1.73 meses, IC: 95%, $p=0.011$). Se capturaron las comorbilidades de los pacientes sin encontrar diferencia entre ambos grupos (**Tabla 2**).

Como parte del abordaje al ingreso hospitalario se le tomó una biometría hemática a 69 (90.7% de los casos) pacientes, con una media de la muestra total de leucocitos, linfocitos y plaquetas de $19,032 \pm 13,049$ (rango: 4,940-64,960), $11,343 \pm 8,129$ (rango: 1,400-31,200) y $46,640 \pm 14,7715$ (rango: 54,200-83,2800), respectivamente. En el análisis del

Tabla 1. Características demográficas de los pacientes estudiados.

	Grupo con benzonatato n=58 (%)	Grupo sin benzonatato n=18 (%)	Valor p
Género			
Masculino, n (%)	31 (79.5)	8 (20.5)	N/S
Femenino, n (%)	27 (73)	10 (27)	
Edad, media \pmSD*	2.2 \pm 2.1	4.9 \pm 3.8	0.001
Esquema de vacunación del paciente			
Completo, n (%)	28 (93.3)	2 (6.7)	0.005
Incompleto, n (%)	30 (65.2)	16 (34.8)	
Esquema de vacunación de la madre			
Completo, n (%)	0 (0)	0 (0)	N/S
Incompleto, n (%)	58 (100)	18 (100)	

* SD: Desviación estándar representada en meses.

Tabla 2. Comparación de comorbilidades entre ambos grupos.

	Grupo con benzonatato n=58 (%)	Grupo sin benzonatato n=18 (%)	Valor p
Comorbilidad ausente	45 (77.58)	14 (77.77)	0.631
Comorbilidad presente	13 (22.41)	4 (22.22)	0.631
Prematuro	6 (46.15)	3 (75)	0.360
Cardiopatía	2 (15.38)	0 (0)	0.580
Fibrosis quística	1 (7.69)	0 (0)	0.763
Asma	2 (15.38)	1 (25)	0.561
Reflujo gastroesofágico	1 (7.69)	2 (50)	0.138
Hernia umbilical	1 (7.69)	0 (0)	0.763

subgrupo con *B. pertussis* encontramos una media de leucocitos de 35,333 \pm 25,332 (rango: 12,700-69,900), linfocitos de 15,546 \pm 9,978 (rango: 8,680-30,000) y plaquetas de 37,5083 \pm 22,7507 (rango: 68,500-773,000).

No se encontraron diferencias en los parámetros de la biometría hemática entre el grupo con benzonatato y sin el medicamento (leucocitos $p=0.836$, linfocitos $p=0.753$, plaquetas $p=0.769$); sin embargo, el análisis de los casos con PCR positiva muestran una media de leucocitos mayor con respecto a los negativos (PCR positiva con media de 35,333 \pm 25,332 vs. 16,711 \pm 10,822, $p=0.001$).

Al analizar los días de estancia intrahospitalaria (grupo 1: 7.7 \pm 7.8 días

vs. 9 \pm 7.3 días en el grupo 2, $p=0.536$) y la mortalidad ($p=0.763$) entre ambos grupos, no se encontraron diferencias. Los ingresos a la terapia intensiva fueron similares (6 [66.7%] en el grupo 1 vs. 3 [33.3%] en el grupo 2, $p=0.360$). Las diferentes complicaciones no reportaron diferencia ($p=0.228$, ver **Tabla 3**).

En el estudio realizado en el subgrupo con PCR positiva para *B. pertussis* no se encontraron diferencias para complicaciones ($p=0.237$), mortalidad ($p=0.408$), cantidad de ingresos a terapia intensiva ($p=0.464$), para la estancia hospitalaria (grupo 1: 13.6 \pm 22.6 días vs. 11 \pm 8.8 días en el grupo 2).

Tabla 3. Incidencia de complicaciones en ambos grupos.

	Grupo con benzonatato n=58 (96)	Grupo sin benzonatato n=18 (96)	Valor <i>p</i>
Sobreinfecciones	4 (6.89)	4 (22.22)	0.158
Atelectasia	2 (3.44)	0 (0)	0.999
Apnea	3 (5.17)	2 (11.11)	0.704
Insuficiencia respiratoria	3 (5.17)	0 (0)	0.788
Ninguna	46 (79.31)	12 (66.66)	0.432

Discusión

El presente trabajo es el primero en evaluar la eficacia del uso de benzonatato en el síndrome coqueluchoide y toserina. Pérez Gaxiola y cols.⁹ llevaron a cabo una revisión sistémica sin encontrar artículos que documentaran el uso de benzonatato en este padecimiento, aunque existen reportes en la literatura que muestran su beneficio al usarlo en combinación con guaifenesina en patologías de etiología viral.^{14,15} El uso de benzonatato está prohibido en menores de 10 años debido a que su seguridad no ha sido establecida por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) en países como Estados Unidos. Los efectos secundarios del medicamento (crisis convulsivas, coma o arresto cardíaco) en menores de 2 años pueden presentarse con la ingesta de una a dos capsulas en un lapso de 15 a 20 minutos.¹⁴ En un estudio retrospectivo sobre la ingesta de benzonatato en 2,172 pacientes, se reportaron 116 (5%) casos con eventos clínicos significativos (taquicardia, crisis convulsivas, coma, arritmia ventricular, asistolia, etc.) de los cuales 35% ocurrieron en menores de 6 años.¹¹

En las variables socio demográficas de ambos grupos no hubo diferencia en el género, esquemas de vacunación ni comorbilidades. Con relación a la edad de los pacientes, se encontró valor *p* significativo con edades mayores en los pacientes sin benzonatato. Solo 40% de nuestra muestra presentó esquema básico de vacunación completo, por encima de lo reportado en otras investigaciones nacionales—como la realizada por Aquino-Andrade y cols.⁶ con 16.6%—; sin embargo, es importante mencionar que 65% de nuestros casos no habría presentado cobertura o recibido solo una dosis de vacuna pentavalente al tener una edad igual o menor a dos meses. A pesar de que la vacuna contra el tétanos, la difteria y la toserina (Tdap) forma parte de la guía de práctica clínica mexicana para la aplicación durante el embarazo, 100% de nuestra muestra no presentó cobertura frente a *B. pertussis*.

El principal foco de contagio reportado en la literatura son los familiares. En México, Aquino-Andrade y cols.⁶ reportan 48.2% de PCR positivas en 111 madres, tras realizar el estudio en los contactos de pacientes con tos ferina; este dato cobra relevancia al observar que en nuestro país solo 27% de los adolescentes presentan esquema básico de vacunación completo (sin cobertura para *B. pertussis*) y 7.8% de las mujeres adolescentes con edad entre 12 y 19 años tiene al menos un hijo, por lo que la vacunación en el embarazo y en el adolescente parece ser una buena opción de control epidemiológico.^{6,16,17} El porcentaje de eficacia de la vacunación materna en el embarazo para protección en los pacientes menores de 8 semanas de vida puede ser de 90% (IC: 95%, 82%-95%) a 93% (IC: 95%, 81%-97%), de acuerdo con lo reportado en la literatura.^{18,19}

En nuestro estudio no observamos el beneficio del tratamiento anti-tusígeno con benzonatato (incluyendo el subgrupo con PCR positiva para *B. pertussis*) para las principales variables a evaluar como: estancia hospitalaria, complicaciones, ingresos a la unidad de terapia intensiva y mortalidad.

En nuestra población, la mortalidad fue de 1.3% (probablemente secundaria al inicio oportuno del tratamiento o la baja prevalencia de comorbilidades con solo 22.4%), el deceso se presentó en un paciente de 1 mes de edad previamente sano con 53,200 leucocitos a su ingreso. No consideramos la muerte asociada al uso de benzonatato al presentar reacción leucemoides y edad <3 meses como factores de riesgo. Gentiley cols.²⁰ reportaron un aumento en la mortalidad con cuenta de leucocitos >30,000 ($p=0.001$). Con relación a la edad, Winter y cols.¹¹ reportaron mayor mortalidad en pacientes menores a 3 meses.^{2,6,21} Los parámetros de la biometría hemática analizados en los pacientes con *B. pertussis* arrojaron una diferencia significativa con una media de leucocitos mayor a los casos con PCR positiva, hallazgo que concuerda con lo descrito para la patología.^{6,22} Además, al comparar la biometría hemática entre los grupos terapéuticos, no se encontraron datos estadísticamente relevantes.

Conclusión

El uso de benzonatato no presentó beneficio en la evolución natural y ni en la morbimortalidad de los pacientes con síndrome coqueluchoide y tosferina. Nuestro estudio es el primer reporte que valora su eficacia en México.

El desconocer la etiología de los casos de síndrome coqueluchoide, así como la temporalidad del estudio son las principales limitantes, por lo que son necesarios nuevos estudios que puedan ser realizados de manera prospectiva y aleatorizada para ofrecer mejores resultados y llegar a una conclusión de mayor peso.

Conflicto de intereses

Los autores declaran no tener conflicto de interés alguno.

REFERENCIAS

- Dotres-Martínez C, Vega-Mendoza D, Toraño-Peraza G, Álvarez-Carmenate M, Broche-Morera A. Síndrome coqueluchoide y tosferina. *Revista Cubana de Medicina General Integral* 2012;28(4):725-34.
- Tan T, Dalby T, Forsyth K, Halperin SA, Heining U, Hozbor D, et al. Pertussis across the globe: recent epidemiologic trends from 2000 to 2013. *Pediatr Infect Dis J* 2015;34(9):e222-32.
- Clark TA. Changing pertussis epidemiology: Everything old is new again. *J Infect Dis* 2014;209(7):978-81.
- Secretaría de Salud. Dirección General de Epidemiología. *Boletín Epidemiológico México* 2017;52(34):8.
- Aquino-Andrade A, Martínez-Leyva G, Mérida-Vieyra J, Saltigeral P, Lara A, Domínguez W, et al. Real-time polymerase chain reaction-based detection of *Bordetella pertussis* in Mexican infants and their contacts: a 3-year multicenter study. *J Pediatr* 2017;188:217-23.
- Bettiol S, Thompson MJ, Roberts NW, Perera R, Heneghan CJ, Hamden A. Symptomatic treatment of the cough in whooping cough (Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(9):CD003257.
- Granström M, Olinde-Nielsen AM, Holmblad P, Mark A, Hanngren K. Specific immunoglobulin for treatment of whooping cough. *Lancet* 1991;338(8777):1230-3.
- Pérez-Gaxiola G, Carreón-Guerrero JM, León-Ramírez AR. Benzonatato para niños con tosferina: revisión sistemática de efectividad. *Enfermedades Infecc y Microbiol* 2015;35(2):67-71.
- McLachlan MW, Goulding MR, Gill RK, Michele TM. Analysis of benzonatate overdoses among adults and children from 1969-2010 by the United States food and drug administration. *Pharmacotherapy* 2013;33(1):38-43.
- Winter ML, Spiller HA, Griffith JRK. Benzonatate Ingestion Reported to the National Poison Center Database System (NPDS). *J Med Toxicol* 2010;6(4):398-402.
- Cohen V, Jellinek SP, Stansfield L, Truong H, Baselus C, Marshall JP. Cardiac arrest with residual blindness after overdose of Tessalon? (Benzonatate) perles. *J Emerg Med* 2011;41(2):166-71.
- Thimann DA, Huang CJ, Goto CS, Feng S-Y. Benzonatate toxicity in a teenager resulting in coma, seizures, and severe metabolic acidosis. *J PediatrPharmacolTher* 2012;17(3):270-3.
- FDA. Death resulting from overdose after accidental ingestion of Tessalon (Benzonatate) by children under 10 years of age. 2010;4-7. Internet. En línea, disponible en: http://www.fda.gov/drugs/drugsafety/ucm236651.htm#Data_Summary Consultado el 08 de mayo de 2018.
- Dicpinigaitis PV, Gayle YE, Solomon G, Gilbert RD. Inhibition of cough-reflex sensitivity by benzonatate and guaifenesin in acute viral cough. *Respir Med* 2009;103(6):902-6.
- Instituto Nacional de Estadística y Geografía (INEGI). Estadísticas a propósito del día de la madre. 2017. Internet. En línea, disponible en: http://www.inegi.org.mx/saladeprensa/aproposito/2017/madre2017_Nal.pdf Consultado el 08 de mayo de 2018.
- Curtis CR, Baughman AL, DeBolt C, Goodykoontz S, Kenyon C, Watson B, et al. Risk factors associated with *Bordetella pertussis* among infants ≤ 4 months of age in the ore-Tdap era. 2017;36(8):726-35.
- Dabrera G, Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, et al. A case-control study to estimate the effectiveness of maternal pertussis vaccination in protecting newborn infants in England and Wales, 2012-2013. *Clin Infect Dis* 2015;60(3):333-7.
- 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.
- Gentile A, Romanin VS, Juárez M del V, Lución MF, Marques M de L, Mistchenko AS. Epidemiology of *Bordetella pertussis* in a children's hospital. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(1):26-32.
- 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.
- Nieves DJ, Singh J, Ashouri N, McGuire T, Adler-Shohet FC, Arrieta AC. Clinical and laboratory features of pertussis in infants at the onset of a California epidemic. *J Pediatr* 2011;159(6):1044-6.

Este artículo debe citarse como:
 Treviño-Alvarado JE, Castillo-Bejarano JI, Mascareñas-De los Santos AH, Guillén-Lozoya AH, Castillo-Cavazos LG, Rodríguez-Balderrama I, Arias-De la Garza E, De la O-Cavazos ME. Impacto del uso de benzonatato en síndrome coqueluchoide: perfil de un hospital de tercer nivel del noreste de México. *Rev Enferm Infecc Pediatr* 2018;30(124):1345-50. ISSN: 1405-0749.