

**INFORME DE VIGILANCIA EN SALUD PÚBLICA DE
TOS FERINA, 2011-2014**

**Grupo de Microbiología
Subdirección Laboratorio Nacional de Referencia
Dirección de Redes en Salud Pública**

y

**Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública
Grupo de Enfermedades Prevenibles por Vacunación**

INFORME DE VIGILANCIA EN SALUD PÚBLICA DE TOS FERINA, 2011-2014

Elaborado por:

Efraín Andrés Montilla Escudero
Grupo de Microbiología
Dirección Redes en Salud Pública

Andrea Patricia Villalobos
Grupo de Enfermedades Prevenibles por Vacunación
Dirección de Vigilancia y Análisis del Riesgo en Salud Pública

15 de diciembre de 2014

Como citar este documento: Instituto Nacional de Salud (INS). Informe de vigilancia en salud pública de tos ferina, 2011-2014.

Créditos

Fernando Pío de la Hoz
Director General Instituto Nacional de Salud

Mauricio Beltrán Duran
Director Técnico de Redes en Salud Pública

José Orlando Castillo
Grupo de Enfermedades prevenibles por vacunación

Franklin Prieto
Tutor FETP

Agradecimientos

A todas las Secretarías de Salud de las entidades territoriales de vigilancia epidemiológica y a los Laboratorios de Salud Pública especialmente Antioquia, Bogotá, Cundinamarca, Tolima, Nariño, y a Fabiola Rojas Baquero del Grupo de Microbiología Dirección Redes en Salud Pública.

TABLA DE CONTENIDO

Introducción.....	6
Metodología.....	6
Resultados.....	7
Figura 1. Incidencia de tos ferina por 100 000 habitantes, Colombia 2003 –2014 periodo epidemiológico VII	7
Figura 2. Notificación de casos de tos ferina, Colombia. 2011 a periodo epidemiológico VII de 2014.....	8
Figura 3. Casos confirmados de tos ferina de tos ferina, Colombia. 2011 a periodo epidemiológico VII de 2014.....	8
Figura 4. Porcentaje de casos de tos ferina por sexo, Colombia, 2011- periodo epidemiológico VII de 2014.....	9
Figura 5. Distribución de casos de tos ferina por grupos de edad, Colombia, 2011- periodo epidemiológico VII de 2014.....	10
Tabla 1. Frecuencia de casos de tos ferina en menores de un año, Colombia, 2011 -2014	10
Figura 6. Distribución de casos de tos ferina en menores de un año, Colombia, 2011- periodo epidemiológico VII de 2014.....	11
Figura 7. Porcentaje de casos de tos ferina según área de residencia, Colombia, 2011- periodo epidemiológico VII de 2014.....	122
Figura 8. Porcentaje de casos de tos ferina según etnia, Colombia, 2011- periodo epidemiológico VII de 2014.....	12
Figura 9. Distribución de casos de tos ferina según lugar de identificación del caso, Colombia 2011- periodo epidemiológico VII de 2014.....	13
Figura 10. Porcentaje de presentación de síntomas de casos de tos ferina, Colombia 2011- periodo epidemiológico VII de 2014.....	14
Tabla 2. Casos confirmados de tos ferina, Colombia, 2011- periodo epidemiológico VII de 2014.....	15
Tabla 3. Captura y recaptura Sivigila y conglomerado de datos de laboratorio, Colombia, 2011- periodo epidemiológico VII de 2014.....	16
Figura 11. Incidencia de tos ferina en población general por departamento de procedencia, Colombia, 2011 -2014	17

Figura 12. Incidencia de tos ferina en menores de un año según departamento procedencia, Colombia, 2011 -2014	18
Tabla 4. Proporción de casos de tos ferina en menores de un año según departamento procedencia, Colombia, 2011 -2014	19
Figura 13. Proporción de casos confirmados en menores de 1 año en la región de Amazonia, Colombia 2011- periodo epidemiológico VII de 2014	20
Figura 14. Proporción de casos confirmados en menores de 1 año en la región de Andina, Colombia 2011- periodo epidemiológico VII de 2014	20
Figura 15. Proporción de casos confirmados en menores de 1 año en la región de Orinoquia, Colombia 2011- periodo epidemiológico VII de 2014.....	21
Figura 16. Proporción de casos confirmados en menores de 1 año en la región de Pacífica, Colombia 2011- periodo epidemiológico VII de 2014	21
Figura 17. Proporción de dosis de vacunas en casos confirmados menores de 1 año, Colombia 2011- periodo epidemiológico VII de 2014	22
Tabla 5. Letalidad por tos ferina por período epidemiológico. Colombia 2011- periodo epidemiológico VII de 2014.....	23
Figura 18. Capacidad de detección de Bordetella spp. en Colombia.	24
Figura 19. Técnicas de laboratorio de casos confirmados de tos ferina, Colombia, 2011- periodo epidemiológico VII de 2014.....	25
Discusión.....	25
Referencias bibliográficas.....	29

INTRODUCCIÓN

La tos ferina, coqueluche o tos convulsa es una enfermedad respiratoria de distribución mundial, prevenible por vacuna y de notificación obligatoria; afecta a todos los grupos de edad principalmente a menores de un año. La introducción de la vacuna ha disminuido de una manera importante la morbilidad y mortalidad en la población infantil, en los últimos años se ha visto un aumento de casos de tos ferina sustentado por múltiples causas en la cual se exponen varias hipótesis como: mayor reconocimiento de la sospecha clínica, mejor vigilancia del evento, coberturas de vacunación no adecuadas, disminución de la eficacia de la vacuna, ausencia de refuerzo en población adolescente y adulta, cambios genéticos del agente causal, el uso de técnicas moleculares en el diagnóstico, inmunidad adaptativa de corta duración después de la inmunización, entre otros(1,3). Teniendo en cuenta los cambios presentados en el comportamiento de este evento, el presente documento tiene como principal describir y comparar la situación de Tos ferina en el país hasta el primer semestre de 2014.

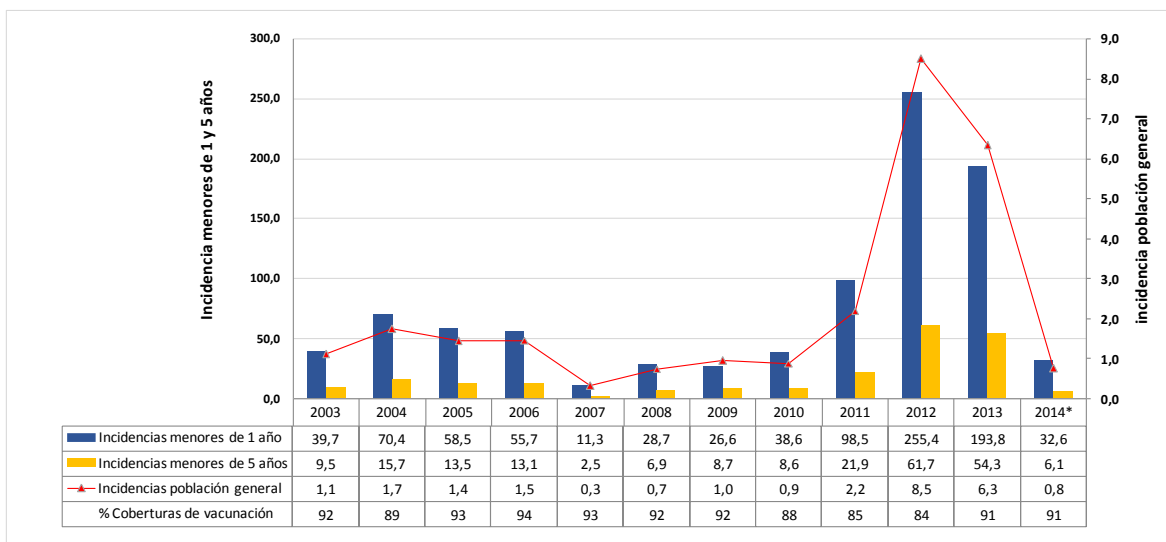
METODOLOGÍA

Se realizó un estudio descriptivo basado en el reporte individual de casos de tos ferina notificados al Sistema Nacional de Vigilancia (Sivigila) y el reporte consolidado de muestras analizadas para *Bordetella* spp. en los laboratorios pertenecientes a la Red Nacional de Laboratorios. El análisis epidemiológico se fundamentó en la descripción de variables de tiempo, lugar y persona de los años 2011-hasta periodo epidemiológico VII de 2014, tomando como semana epidemiológica la fecha de inicio de síntomas. Los datos poblacionales fueron obtenidos a partir de las proyecciones DANE, 2005. El análisis conjunto de información de laboratorio y Sivigila se realizó mediante cruce de variables comunes (números de identificación, nombres completos) adicionalmente se analizaron variables como: fecha de inicio de síntomas, resultado final de laboratorio y técnica diagnóstica realizada. Para el análisis de proporciones se utilizó el programa estadístico Epiinfo versión 7.1.3.10. Se realizó análisis con el método de captura-recaptura para establecer el cruce de la información de dos fuentes independientes de datos y en función de su independencia o interacción con los criterios de población cerrada, listas independientes, probabilidades de captura homogénea e identificación precisa de casos mediante el uso de la herramienta Epidat versión 3.1.

RESULTADOS

Teniendo en cuenta que la literatura reporta que los ciclos epidémicos de tos ferina ocurren cada 3 a 5 años por análisis de los picos de casos confirmados en estudios de serie de tiempo (13, 14,15), se realizó un análisis de proporciones de los últimos 12 años agrupado en periodos de 4 años (periodo uno 2003- 2006, periodo dos: 2007-2010 y periodo tres: 2011-2014), encontrando diferencias significativas ($p = < 0,05$) entre los periodos analizados. En la comparación de los dos primeros periodos se observó una disminución en la confirmación de casos para 2007-2010 a diferencia de la comparación de los periodos dos y tres en los cual se observó un aumento significativo en la confirmación de casos. En el análisis de proporciones 2013 y 2014 se evidencia que hasta el periodo epidemiológico VII hay una disminución significativa de los casos (Figura1).

Figura 1. Incidencia de tos ferina por 100 000 habitantes, Colombia 2003 –2014 periodo epidemiológico VII

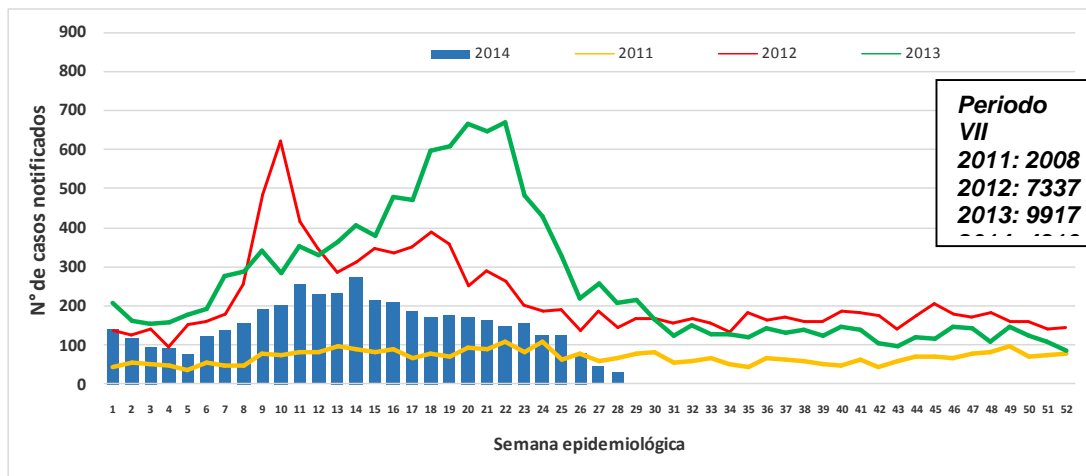


Fuente: Sivigila, 2011- periodo epidemiológico VII de 2014

El comportamiento de la notificación de tos ferina en el país ha variado en los últimos años, el marcado aumento desde la semana cinco hasta la semana 11 en 2012 y entre la semana 14 hasta la semana 23 de 2013 esta atribuidos principalmente a brotes notificados por el departamento de Antioquia (figura 2); el primero de ellos en población escolar y el segundo en población adolescente y adulta. Hasta el período epidemiológico VII de 2014, se notificaron al sistema individual del Sivigila un total de 4316 casos: 20% (865) probables, 8,31% (359) confirmados, 71,12% (3068) descartados y 0,56% (24) errores de digitación. Durante el proceso de depuración se identificaron 126 duplicados por nombre y/o número

de identificación. Los casos notificados de 2014 comparados con el mismo periodo de 2013 mostró una disminución del 57% (Figura 2).

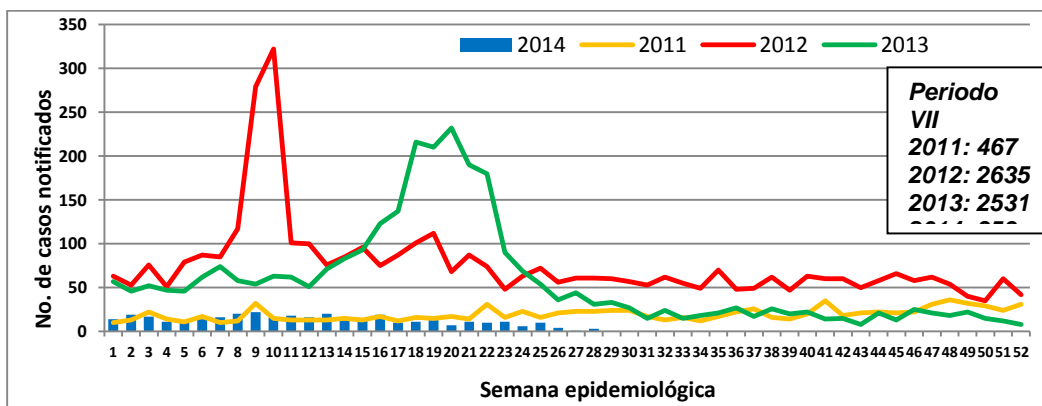
Figura 2. Notificación de casos de tos ferina, Colombia. 2011 a periodo epidemiológico VII de 2014



Fuente: Sivigila, 2011-periodo epidemiológico VII de 2014

Respecto a los 359 casos confirmados a periodo epidemiológico VII de 2014 se observa una disminución del 85 % en comparación con los 2531 casos confirmados hasta el mismo periodo en 2013. Los departamentos con mayor confirmación de casos hasta este periodo son: Antioquia 46,2 % (166 casos), Bogotá 7,2% (26 casos), Huila 5,9% (21 casos), Valle del Cauca 5,3% (19 casos), Sucre 3,6 % (13 casos), Norte de Santander 3,3% (12 casos), Risaralda 2,8% (10 casos), Cesar 2,2% (8 casos), Cundinamarca 2,2% (8 casos), Caldas 1,9% (7 casos), y otros departamentos 19% (69 casos). (Figura 3).

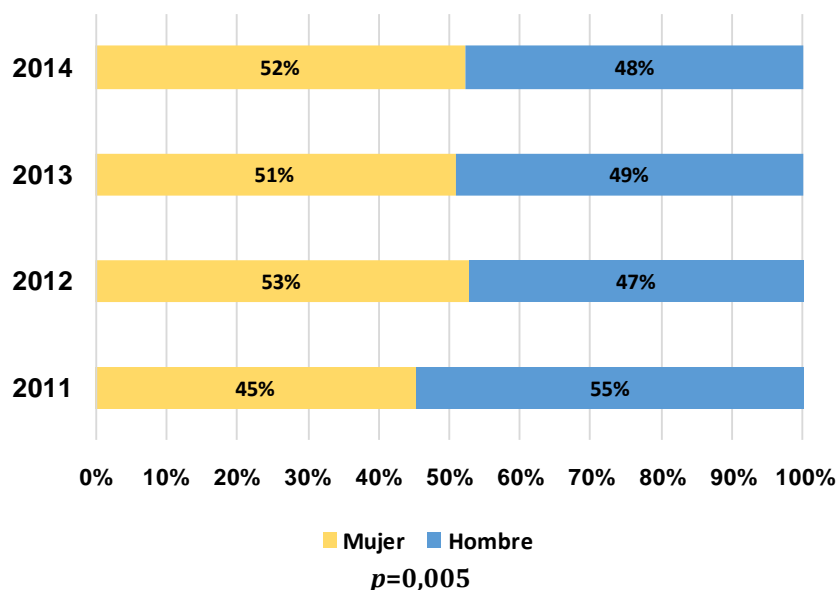
Figura 3. Casos confirmados de tos ferina de tos ferina, Colombia. 2011 a periodo epidemiológico VII de 2014



Fuente: Sivigila, 2011- periodo epidemiológico VII de 2014

En la distribución de casos de tos ferina por sexo 2011- periodo epidemiológico VII de 2014, se encontró que en los últimos tres años la proporción de casos confirmados en población femenina ha sido significativamente mayor comparada con la población masculina, a diferencia de 2011 donde hubo mayor proporción de casos en esta población (Figura 4).

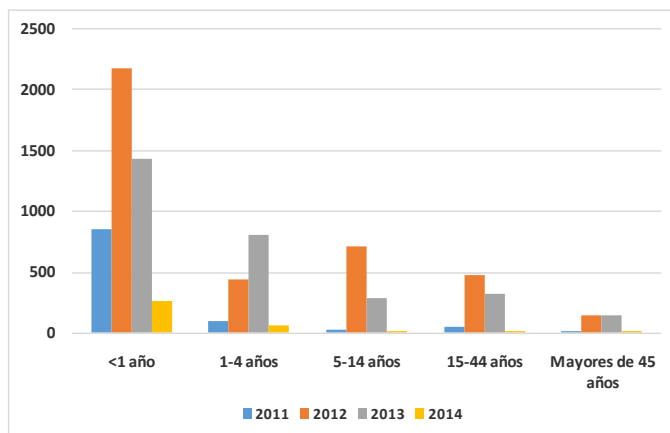
Figura 4. Porcentaje de casos de tos ferina por sexo, Colombia, 2011- periodo epidemiológico VII de 2014



Fuente: Sivigila, 2011- periodo epidemiológico VII de 2014

De acuerdo al análisis por edad, se observa que en los últimos años el grupo más afectado son los menores de un año, seguido de 1 a 4 años en 2011 y 2013 a diferencia de 2012 en donde el segundo grupo más afectado estuvo en las personas entre 5 a 14 años (Figura 5).

Figura 5. Distribución de casos de tos ferina por grupos de edad, Colombia, 2011- periodo epidemiológico VII de 2014



Fuente: Sivigila, 2011- periodo epidemiológico VII de 2014

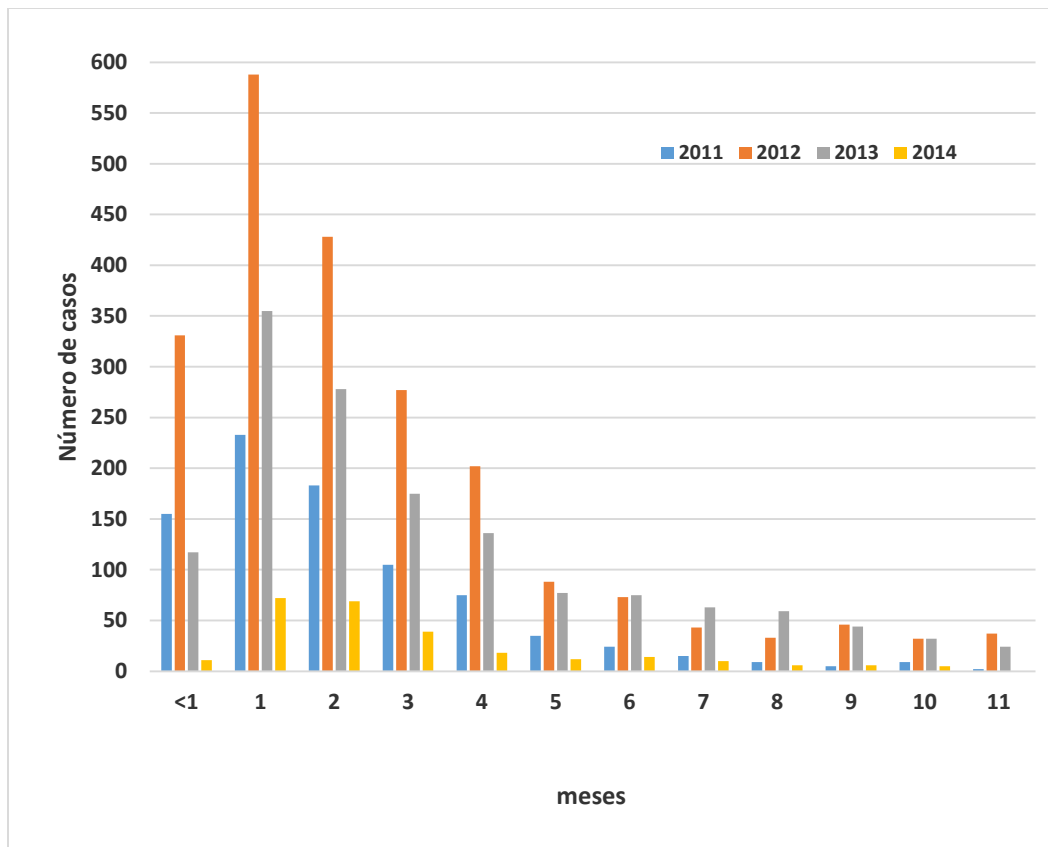
En el análisis en menores de un año, muestra que el 81,4% de los casos se concentró en menores de 5 meses, (tabla 1) siendo los más afectados los menores de un mes en todos los años 2011: 27,4%, 2012: 27,0%, 2013: 24,7% y 2014: 27,5%(Figura 6).

Tabla 1. Frecuencia de casos de tos ferina en menores de un año, Colombia, 2011 -2014

Edad en meses	Frecuencia	Porcentaje	% Acumulado	IC 95% mínimo	IC 95% máximo
0	614	12,99	12,99	12,06%	13,99%
1	1248	26,41	39,41	25,16%	27,70%
2	958	20,28	59,68	19,14%	21,46%
3	596	12,61	72,30	11,69%	13,60%
4	431	9,12	81,42	8,32%	9,99%
5	212	4,49	85,90	3,92%	5,13%
6	186	3,94	89,84	3,41%	4,54%
7	131	2,77	92,61	2,33%	3,29%
8	107	2,26	94,88	1,87%	2,74%
9	101	2,14	97,02	1,75%	2,60%
10	78	1,65	98,67	1,32%	2,07%
11	63	1,33	100	1,03%	1,71%
Total	4725	100	100		

Fuente: Sivigila, 2011- periodo epidemiológico VII de 2014

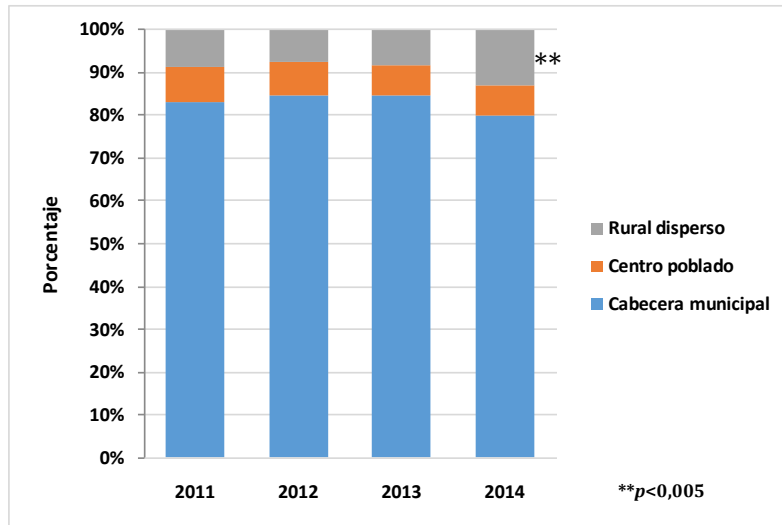
Figura 6. Distribución de casos de tos ferina en menores de un año, Colombia, 2011- periodo epidemiológico VII de 2014



Fuente: Sivigila, 2011- periodo epidemiológico VII de 2014

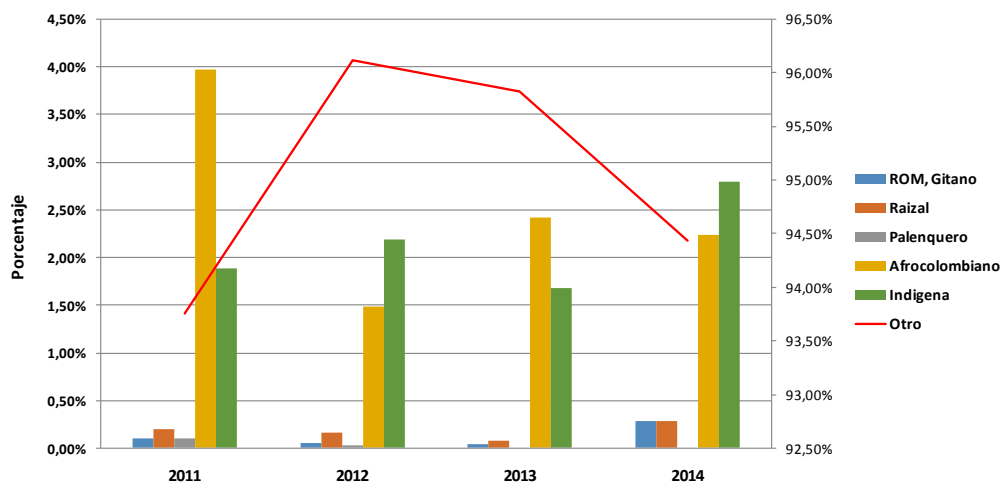
En análisis por área de residencia basado en los registros Sivigila, se evidencia el predominio de casos de tos ferina en la cabecera municipal en los últimos cuatro años, se resalta que a periodo epidemiológico VII de 2014 se presenta un aumento significativo en la presentación de casos en el área rural dispersa (Figura 7).

Figura 7. Porcentaje de casos de tos ferina según área de residencia, Colombia, 2011- periodo epidemiológico VII de 2014



Fuente: Sivigila, 2011- periodo epidemiológico VII de 2014

Figura 8. Porcentaje de casos de tos ferina según etnia, Colombia, 2011- periodo epidemiológico VII de 2014

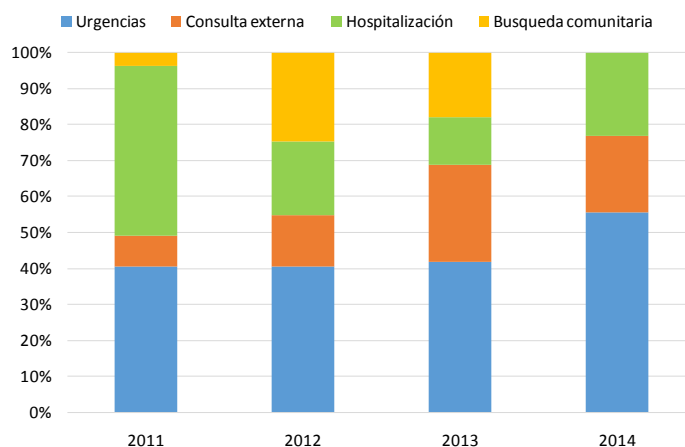


Fuente: Sivigila, 2011- periodo epidemiológico VII de 2014

La proporción de identificación de los casos de tosferina ha aumentado de 2012 (36,3%) a 2014 (55,2%) en urgencias. Los casos identificados en los hospitales han disminuido en los

periodos 2012 y 2013 comparado con 2011. Para el año 2014 no se ha identificado casos en búsqueda comunitaria (Figura9).

Figura 9. Distribución de casos de tos ferina según lugar de identificación del caso, Colombia 2011- periodo epidemiológico VII de 2014

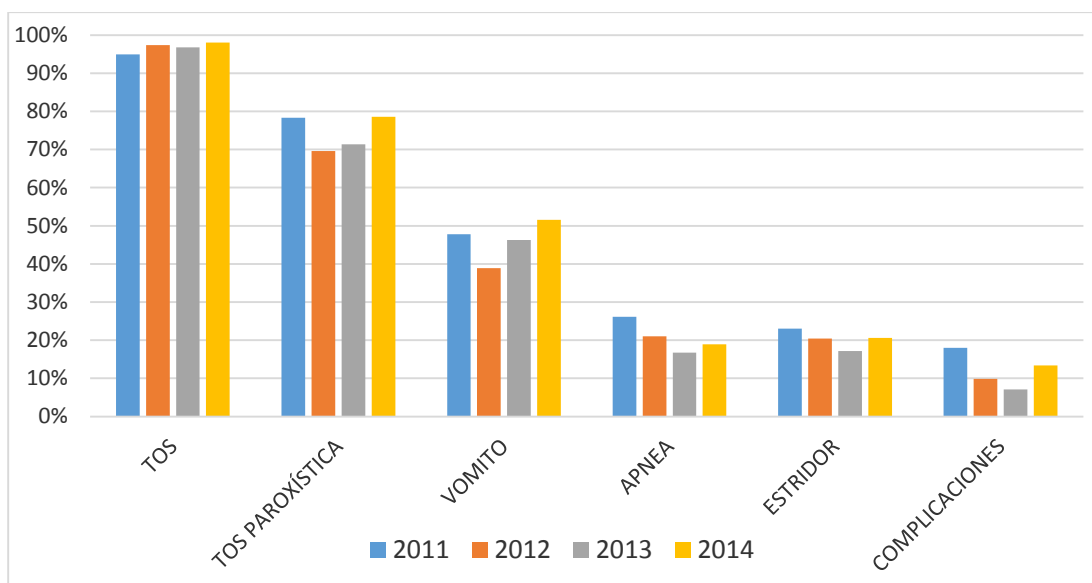


Fuente: Sivigila, 2011- periodo epidemiológico VII de 2014

La tos es el síntoma más frecuente de los casos confirmados durante los periodos analizados. Para el año 2011 la apnea el estridor y las complicaciones especialmente la neumonía fue frecuente comparado con los otros periodos. Para el 2014 la tos, tos paroxística y el vómito ha sido hasta el momento el síntoma predominante (Figura 10).

Los síntomas más frecuentes según grupos de edad fueron: tos en 98,6% en el grupo de 5-14 años, la tos paroxística 83,7% en menores de un año, el vómito 54% en el grupo de 1-4 años, el estridor en el 27,7% en menores de un año, la apnea en el 28,2% en menores de un año especialmente en los menores de un mes con el 38,5% y las complicaciones en un 15,6% en menores de un año especialmente neumonía.

Figura 10. Porcentaje de presentación de síntomas de casos de tos ferina, Colombia 2011- periodo epidemiológico VII de 2014



Fuente: Sivigila, 2011- periodo epidemiológico VII de 2014

De acuerdo al análisis conjunto entre las bases de datos de Sivigila y el consolidado del Grupo de microbiología del INS, se encontró que el número de casos confirmados por los laboratorios fue mayor a los casos notificados en 2011, 2012 y 2013 a diferencia del año en curso. Los departamentos en los cuales se encontraron más casos positivos por laboratorio que confirmados en Sivigila en por lo menos uno de los años analizados fueron: Arauca, Atlántico, Bogotá, Bolívar, Caldas, Casanare, Cauca Cesar, Huila, Magdalena, Risaralda, Santander y Sucre (Tabla 2).

El porcentaje de casos confirmados por laboratorio y notificados en los últimos 4 años ha aumentado, siendo el año más crítico 2012 en el cual se ha presentado el mayor pico epidémico en los últimos años. Para 2014 el porcentaje de confirmados tanto para Sivigila (8,3%) como confirmados por el laboratorio (5,7%) coinciden en una disminución de casos comparado con los anteriores periodos. De acuerdo al porcentaje de casos confirmados de tos ferina las entidades territoriales de procedencia que presentan el mayor número de casos son: Antioquia, Bogotá, Cundinamarca, Huila y Caldas, Valle del Cauca, Santander y Norte de Santander (Tabla 2).

Tabla 2. Casos confirmados de tos ferina, Colombia, 2011- periodo epidemiológico VII de 2014

ENTIDAD TERRITORIAL	Notificados en Sivigila				Confirmados en Sivigila				Confirmados por laboratorio- DRSP				% Confirmados Sivigila				% Confirmados por laboratorio- DRSP			
	2011	2012	2013	2014	2011	2012	2013	2014	2011	2012	2013	2014	2011	2012	2013	2014	2011	2012	2013	2014
AMAZONAS	5	2	50	12	0	0	18	3	0	0	7	3	0,0	0,0	36,0	25,0	0,0	0,0	14,0	75,0
ANTIOQUIA	416	3429	4602	889	267	1985	2177	166	121	408	1007	27	64,2	57,9	47,3	18,7	24,2	14,1	34,9	3,5
ARAUCA	42	76	111	73	9	14	9	2	7	15	11	3	21,4	18,4	8,1	2,7	15,9	19,5	14,3	13,0
ATLÁNTICO	13	24	13	4	0	4	1	1	2	6	4	3	0,0	16,7	7,7	25,0	7,1	13,0	8,7	13,6
BARRANQUILLA	8	14	27	5	0	0	2	1	0	0	0	0	0,0	0,0	7,4	20,0	0,0	0,0	0,0	0,0
BOGOTÁ, D.C.	1355	3579	4315	1761	376	744	228	26	488	1012	337	26	27,7	20,8	5,3	1,5	20,0	15,8	5,3	2,3
BOLÍVAR	10	33	48	14	4	13	7	4	10	42	16	4	40,0	39,4	14,6	28,6	32,3	38,9	14,8	12,1
BOYACÁ	25	189	212	107	6	54	18	4	4	40	18	1	24,0	28,6	8,5	3,7	19,0	28,4	12,8	1,5
CALDAS	70	587	671	119	25	140	55	7	21	150	60	6	35,7	23,9	8,2	5,9	17,1	20,5	8,2	5,9
CAQUETÁ	14	72	40	42	5	28	8	7	3	23	8	6	35,7	38,9	20,0	16,7	33,3	38,3	13,3	31,6
CARTAGENA	23	100	71	54	10	43	8	6	0	0	0	0	43,5	43,0	11,3	11,1	0,0	0,0	0,0	0,0
CASANARE	19	51	44	14	3	14	13	2	4	11	12	2	15,8	27,5	29,5	14,3	25,0	26,2	28,6	28,6
CAUCA	58	138	84	40	22	55	17	7	22	41	18	4	37,9	39,9	20,2	17,5	46,8	27,5	12,1	14,8
CESAR	63	75	61	23	16	27	11	8	15	14	17	5	25,4	36,0	18,0	34,8	23,8	21,9	26,6	45,5
CHOCÓ	3	10	58	5	1	2	14	0	0	0	1	0	33,3	20,0	24,1	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
CÓRDOBA	17	58	32	23	2	19	11	6	1	14	2	2	11,8	32,8	34,4	26,1	10,0	25,5	3,6	25,0
CUNDINAMARCA	220	441	503	234	64	136	47	8	28	91	27	5	29,1	30,8	9,3	3,4	10,4	22,8	6,8	4,4
GUAINÍA	6	3	1	1	0	0	1	0	0	0	0	0	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
GUAVIARE	4	33	44	0	1	6	5	0	1	6	5	0	25,0	18,2	11,4	0,0	25,0	19,4	16,1	0,0
HUILA	297	452	466	153	39	125	43	21	38	117	47	9	13,1	27,7	9,2	13,7	11,9	26,0	10,4	9,7
LA GUAJIRA	2	1	2	2	0	1	0	0	0	0	1	0	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	100,0	0,0
MAGDALENA	19	16	8	2	2	8	2	0	4	23	4	3	10,5	50,0	25,0	0,0	13,3	30,7	5,3	27,3
META	15	107	115	29	5	45	31	3	5	41	37	1	33,3	42,1	27,0	10,3	27,8	39,4	35,6	6,3
NARIÑO	207	370	233	92	42	55	8	5	38	60	12	3	20,3	14,9	3,4	5,4	18,5	14,5	2,9	3,8
NTE DE SANTANDER	110	187	202	71	14	42	59	12	13	45	52	10	12,7	22,5	29,2	16,9	11,6	23,4	27,1	20,8
PUTUMAYO	11	60	35	17	3	17	6	2	1	6	4	0	27,3	28,3	17,1	11,8	11,1	15,8	10,5	0,0
QUINDIO	2	19	18	11	0	9	7	0	0	7	7	1	0,0	47,4	38,9	0,0	0,0	70,0	70,0	33,3
RISARALDA	33	102	135	38	6	46	35	10	8	43	40	6	18,2	45,1	25,9	26,3	22,9	33,6	31,3	18,2
SAN ANDRÉS	0	0	3	4	0	0	1	0	0	0	0	0	0,0	0,0	33,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
SANTA MARTA	7	59	28	7	3	15	3	1	0	0	0	0	42,9	25,4	10,7	14,3	0,0	0,0	0,0	0,0
SANTANDER	89	225	279	115	18	87	37	7	19	81	34	5	20,2	38,7	13,3	6,1	25,3	35,8	15,0	9,6
SUCRE	46	157	239	70	8	55	12	13	6	54	12	16	17,4	35,0	5,0	18,6	13,0	32,7	7,3	29,6
TOLIMA	97	175	127	108	10	19	21	6	0	1	6	0	10,3	10,9	16,5	5,6	0,0	16,7	100,0	0,0
VALLE DEL CAUCA	259	370	343	166	49	89	52	19	29	77	42	14	18,9	24,1	15,2	11,4	11,7	22,6	12,4	11,5
VAUPÉS	1	61	5	1	0	34	1	0	0	3	0	0	0,0	55,7	20,0	0,0	0,0	10,0	0,0	0,0
VICHADA	2	46	39	7	0	24	16	0	0	14	8	0	0,0	52,2	41,0	0,0	0,0	38,9	22,2	0,0
EXTERIOR	6	11	14	3	0	4	4	2	0	0	0	0	0,0	36,4	28,6	66,7	0,0	0,0	0,0	0,0
NACIONAL	3574	11332	13278	4316	1010	3959	2988	359	888	2445	1856	165	28,3	34,9	22,5	8,3	18,8	18,2	13,8	5,7

El análisis mediante la metodología de captura-recaptura mostró que los casos estimados de tos ferina para 2011 fueron: 961 (IC 95% de 953-969); respecto a los porcentajes de exhaustividad SIVIGILA detectó el 80,41% de los casos, laboratorio el 92% el análisis con las dos fuentes permitió una detección 98,5%, quedando un 1,49% de casos confirmados perdidos en la notificación.

Para 2012 el análisis de captura-recaptura mostró 2782 casos estimados (IC 95% de 2763-2803); los porcentajes de exhaustividad identificaron que los casos detectados fueron 77,8% por SIVIGILA, 87,9% por laboratorio, 97,3% en el análisis con las dos fuentes de datos y un 2,68% de casos perdidos.

En 2013 se estimaron 3787 casos (IC 95% de 3747-3828); los porcentajes de exhaustividad identificaron que los casos detectados fueron 58,2% por SIVIGILA, 86,3% por laboratorio, 94,3% en el análisis con las dos fuentes de datos y un 5,7% de casos perdidos. Durante este año se identificó el aumento de resultados falsos positivos por dificultades con la técnica de IFD los cuales fueron revisados y ajustados en el cierre de base SIVIGILA 2013.

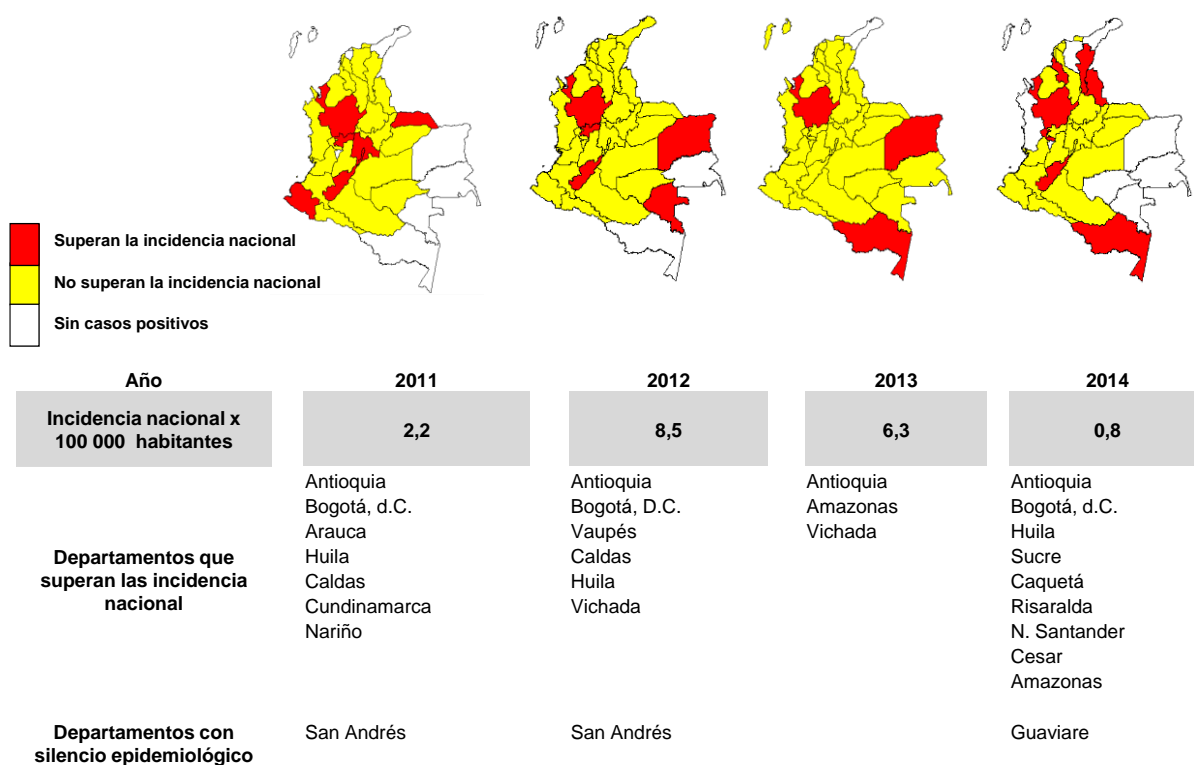
Para 2014 se estiman 181 casos estimados (IC 95% de 179-185) hasta periodo epidemiológico VII, los porcentajes de exhaustividad identificaron que los casos detectados fueron 84,2% por SIVIGILA, 90,2% por laboratorio, 98,4% en el análisis con las dos fuentes de datos y un 1,9% de casos perdidos (Tabla 3).

Tabla 3. Captura y recaptura SIVIGILA y conglomerado de datos de laboratorio, Colombia, 2011- periodo epidemiológico VII de 2014

Casos confirmados por:	2011	2012	2013	2014
Laboratorio reportados en SIVIGILA	771	2150	1696	130
Casos estimados	961	2782	3787	181
IC 95%	953-969	2763-2803	3747-3828	179-185
	Exhaustividad (%)			
SIVIGILA	80,41	77,87	58,25	84,16
Laboratorio	92,37	87,86	86,31	90,21
SIVIGILA + laboratorio	98,51	97,32	94,29	98,46
Casos perdidos%	1,49	2,68	5,71	1,54

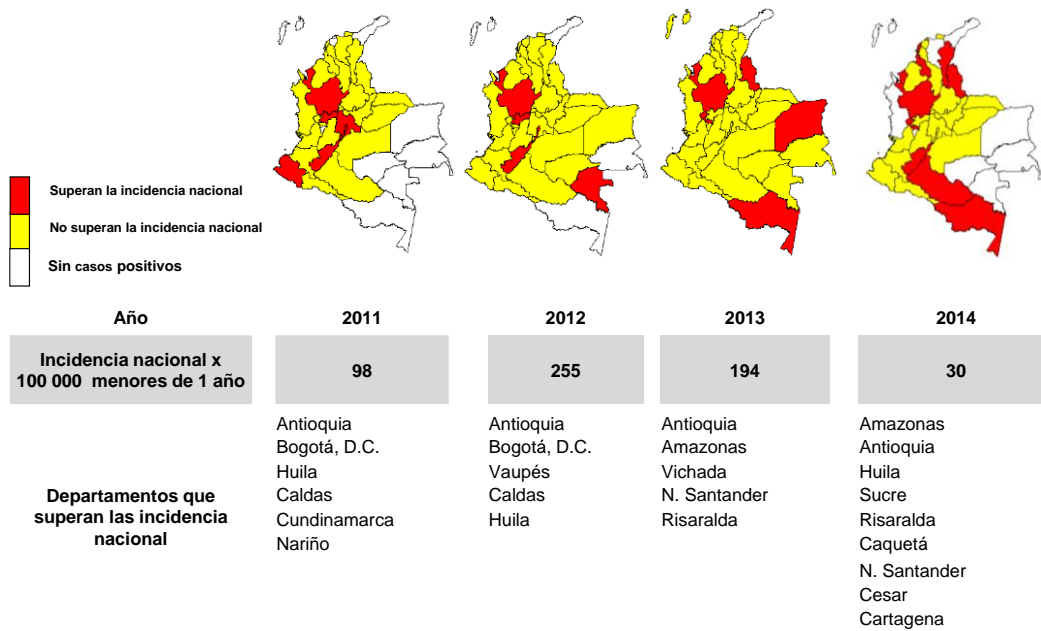
Se evidencia que en todos los años la tos ferina ha estado en el 75% del territorio nacional, a continuación se muestran las incidencias nacionales para tos ferina (Figura 11,12 y tabla 4)

Figura 11. Incidencia de tos ferina en población general por departamento de procedencia, Colombia, 2011 -2014



Fuente: Sivigila, 2011- periodo epidemiológico VII de 2014

Figura 12. Incidencia de tos ferina en menores de un año según departamento procedencia, Colombia, 2011 -2014



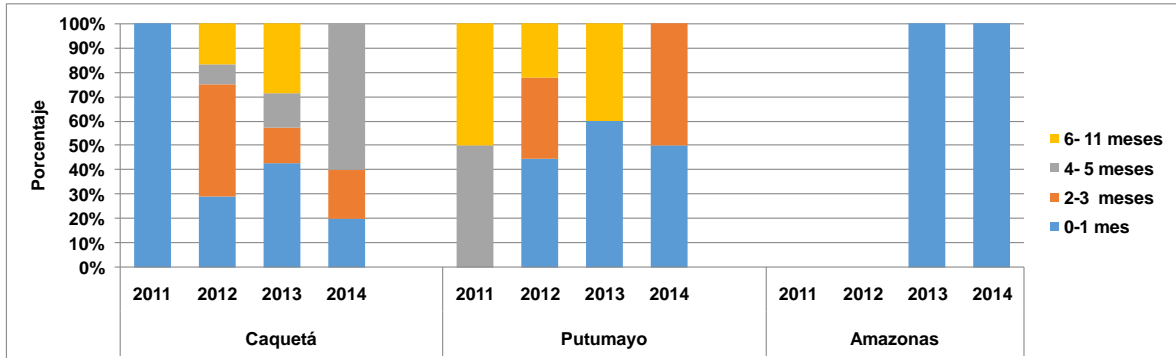
Fuente: Sivigila, 2011- periodo epidemiológico VII de 2014

Tabla 4. Proporción de casos de tos ferina en menores de un año según departamento procedencia, Colombia, 2011 -2014

ENTIDAD TERRITORIAL	% 0-1 meses				% 2-3 meses				% 4-5 meses				% 6-11 meses			
	2011	2012	2013	2014	2011	2012	2013	2014	2011	2012	2013	2014	2011	2012	2013	2014
Antioquia	39,6	38,5	25,9	31,0	33,6	30,4	24,6	37,2	13,4	14,0	12,0	10,6	13,4	17,1	37,5	21,2
Bogotá, D.C.	45,7	45,9	25,8	35,3	38,4	33,3	30,9	52,9	11,3	13,3	16,3	0,0	4,6	7,5	27,0	11,8
Cundinamarca	61,1	36,1	30,0	37,5	24,1	38,9	25,0	37,5	7,4	13,9	12,5	0,0	7,4	11,1	32,5	25,0
Valle Del Cauca	57,5	38,4	31,9	26,7	25,0	41,1	40,4	26,7	12,5	12,3	19,1	26,7	5,0	8,2	8,5	20,0
Huila	31,3	51,2	42,9	40,0	31,3	26,8	31,4	26,7	15,6	14,6	2,9	13,3	21,9	7,3	22,9	20,0
Caldas	47,8	37,1	6,5	33,3	21,7	22,9	22,6	33,3	30,4	15,7	19,4	33,3	0,0	24,3	51,6	0,0
Santa Marta	37,5	49,4	42,9	0,0	37,5	29,9	28,6	50,0	18,8	15,6	10,7	0,0	6,3	5,2	17,9	50,0
Norte De Santander	50,0	56,3	33,9	20,0	35,7	25,0	32,1	40,0	14,3	12,5	10,7	10,0	0,0	6,3	23,2	30,0
Nariño	58,8	50,0	14,3	25,0	26,5	33,3	42,9	25,0	5,9	12,5	14,3	50,0	8,8	4,2	28,6	0,0
Risaralda	83,3	52,6	26,7	44,4	16,7	26,3	13,3	55,6	0,0	10,5	33,3	0,0	0,0	10,5	26,7	0,0
Cauca	41,2	33,3	7,1	0,0	47,1	48,7	42,9	83,3	5,9	7,7	21,4	16,7	5,9	10,3	28,6	0,0
Boyacá	50,0	47,7	58,8	50,0	16,7	31,8	17,6	25,0	33,3	13,6	0,0	25,0	0,0	6,8	23,5	0,0
Meta	50,0	54,1	34,8	33,3	25,0	18,9	26,1	33,3	25,0	16,2	8,7	0,0	0,0	10,8	30,4	33,3
Sucre	50,0	40,0	27,3	60,0	50,0	35,0	45,5	30,0	0,0	12,5	18,2	10,0	0,0	12,5	9,1	0,0
Cartagena	55,6	52,4	25,0	20,0	22,2	33,3	62,5	60,0	22,2	9,5	0,0	20,0	0,0	4,8	12,5	0,0
Tolima	62,5	44,4	50,0	66,7	25,0	38,9	35,0	33,3	12,5	5,6	5,0	0,0	0,0	11,1	10,0	0,0
Cesar	35,7	46,7	54,5	25,0	50,0	26,7	45,5	75,0	7,1	6,7	0,0	0,0	7,1	20,0	0,0	0,0
Caquetá	100,0	29,2	42,9	20,0	0,0	45,8	14,3	20,0	0,0	8,3	14,3	60,0	0,0	16,7	28,6	0,0
Casanare	0,0	15,4	41,7	0,0	0,0	38,5	41,7	50,0	100,0	46,2	16,7	0,0	0,0	0,0	0,0	50,0
Córdoba	0,0	38,5	11,1	0,0	100,0	30,8	22,2	100,0	0,0	15,4	11,1	0,0	0,0	15,4	55,6	0,0
Bolívar	0,0	50,0	33,3	50,0	25,0	16,7	33,3	25,0	75,0	8,3	0,0	25,0	0,0	25,0	33,3	0,0
Arauca	0,0	50,0	37,5	100,0	40,0	20,0	12,5	0,0	60,0	20,0	12,5	0,0	0,0	10,0	37,5	0,0
Santander	66,7	15,4	0,0	0,0	33,3	30,8	50,0	100,0	0,0	15,4	50,0	0,0	0,0	38,5	0,0	0,0
Putumayo	0,0	44,4	60,0	50,0	0,0	33,3	0,0	50,0	50,0	0,0	0,0	0,0	50,0	22,2	40,0	0,0
Quindío	0,0	11,1	71,4	0,0	0,0	66,7	28,6	0,0	0,0	11,1	0,0	0,0	0,0	11,1	0,0	0,0
Chocó	100,0	0,0	36,4	0,0	0,0	50,0	36,4	0,0	0,0	50,0	27,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Amazonas	0,0	0,0	11,1	66,7	0,0	0,0	55,6	33,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	33,3	0,0
Magdalena	0,0	57,1	0,0	0,0	100,0	14,3	100,0	0,0	0,0	28,6	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Vichada	0,0	40,0	20,0	0,0	0,0	20,0	20,0	0,0	0,0	40,0	40,0	0,0	0,0	0,0	20,0	0,0
Guaviare	0,0	33,3	50,0	0,0	0,0	33,3	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	33,3	50,0	0,0
Vaupés	0,0	0,0	100,0	0,0	0,0	50,0	0,0	0,0	0,0	33,3	0,0	0,0	0,0	16,7	0,0	0,0
Atlántico	0,0	33,3	0,0	0,0	0,0	33,3	0,0	100,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	33,3	100,0	0,0
Barranquilla	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
San Andrés	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Guainía	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
La Guajira	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0	0,0
Nacional	45,6	42,2	28,0	31,8	33,9	32,1	26,9	41,0	13,0	13,7	12,7	11,5	7,5	12,0	32,4	15,7

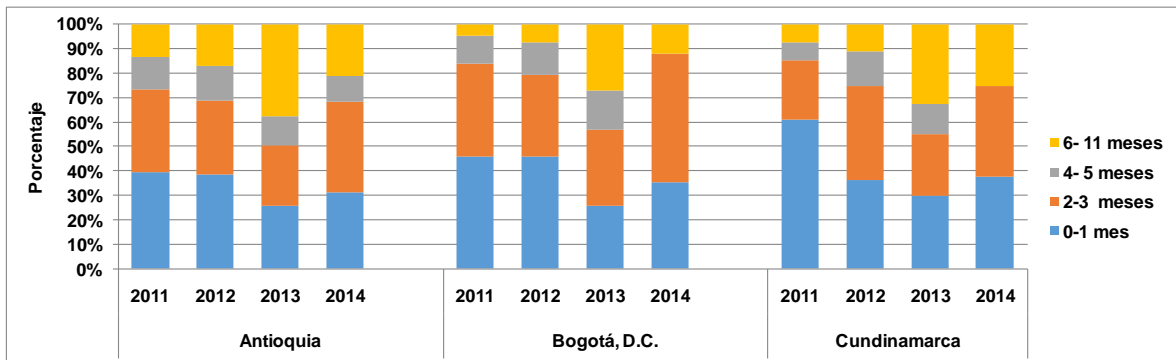
Fuente: Sivigila, 2011- periodo epidemiológico VII de 2014

Figura 13. Proporción de casos confirmados en menores de 1 año en la región de Amazonia, Colombia 2011- periodo epidemiológico VII de 2014



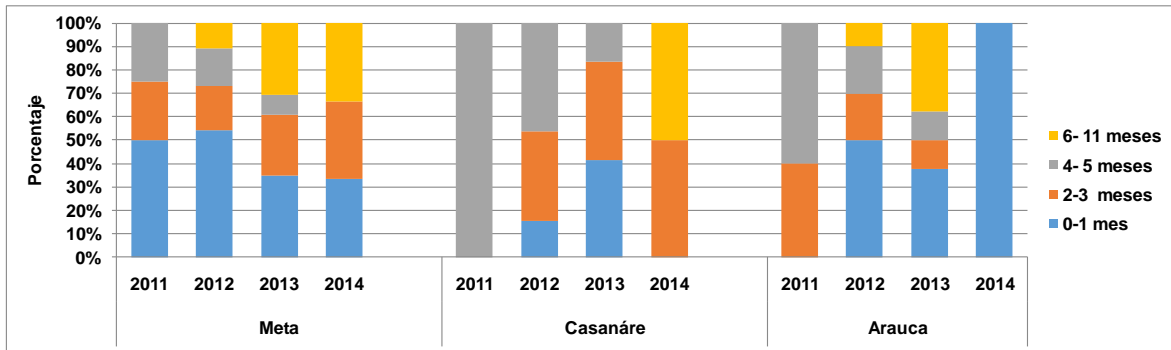
Fuente: Sivigila, 2011- periodo epidemiológico VII de 2014

Figura 14. Proporción de casos confirmados en menores de 1 año en la región de Andina, Colombia 2011- periodo epidemiológico VII de 2014



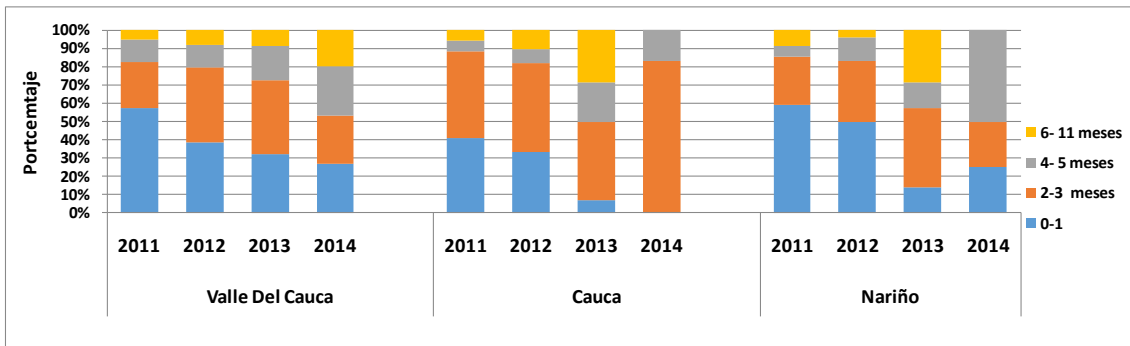
Fuente: Sivigila, 2011- periodo epidemiológico VII de 2014

Figura 15. Proporción de casos confirmados en menores de 1 año en la región de Orinoquia, Colombia 2011- periodo epidemiológico VII de 2014



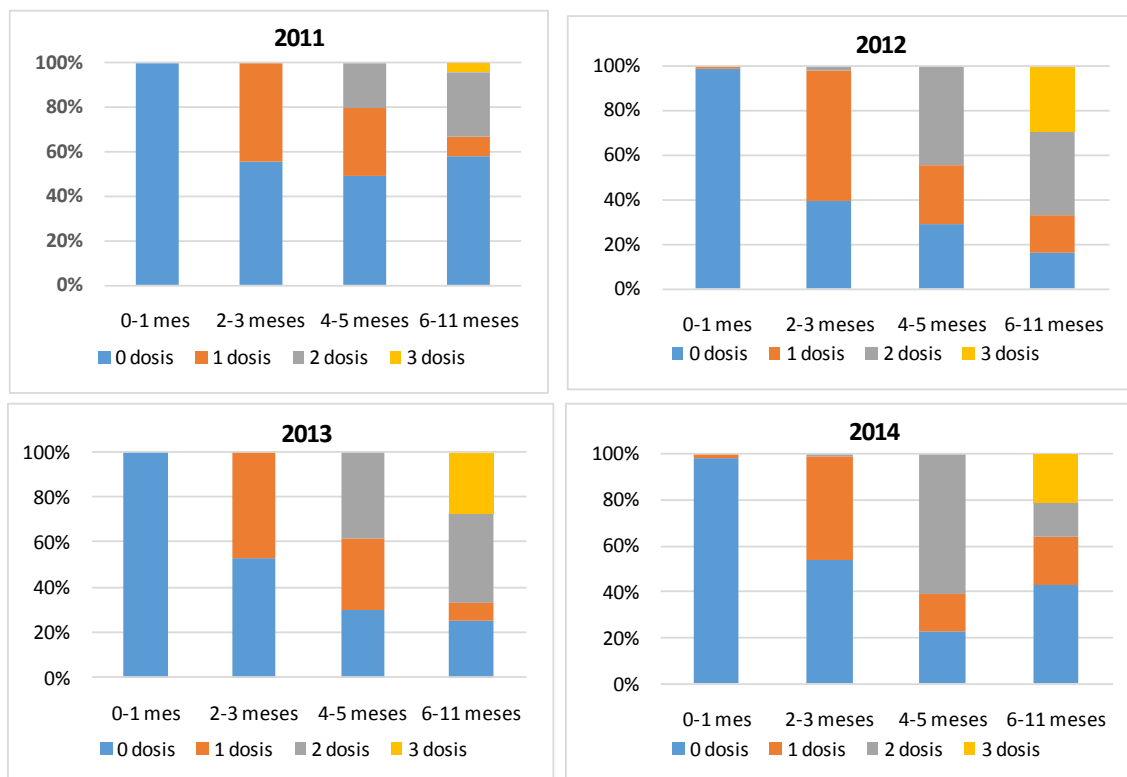
Fuente: Sivigila, 2011- periodo epidemiológico VII de 2014

Figura 16. Proporción de casos confirmados en menores de 1 año en la región de Pacífica, Colombia 2011- periodo epidemiológico VII de 2014



Fuente: Sivigila, 2011- periodo epidemiológico VII de 2014

Figura 17. Proporción de dosis de vacunas en casos confirmados menores de 1 año, Colombia 2011- periodo epidemiológico VII de 2014



Fuente: Sivigila, 2011- periodo epidemiológico VII de 2014

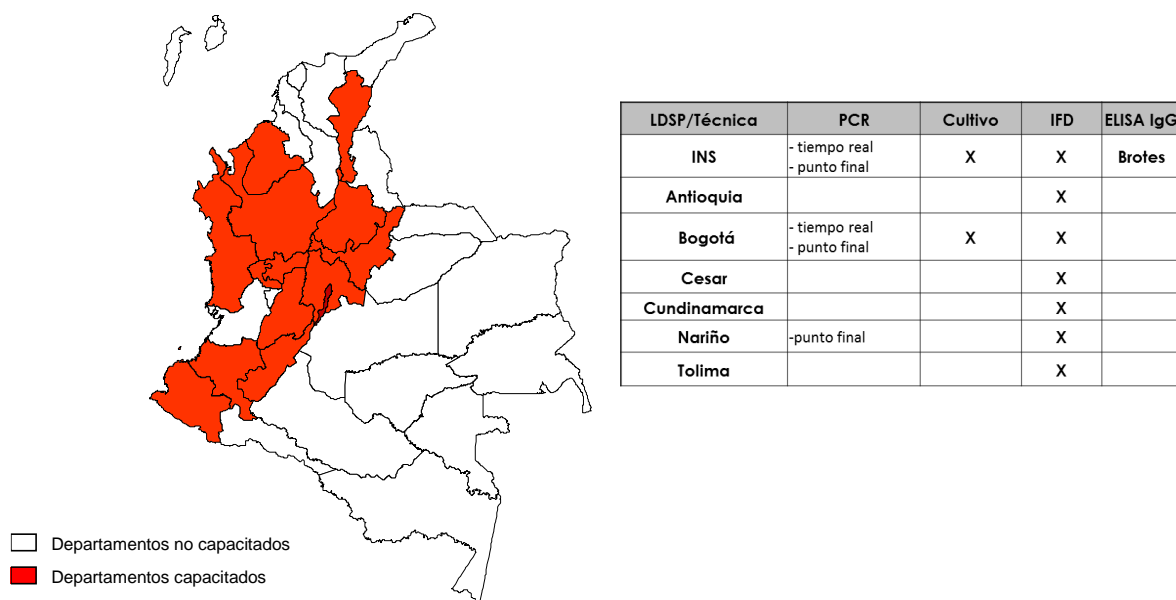
Grupo de edad	esquema incompleto				
	2011	2012	2013	2014	Total
2-3 meses	56%	40%	53%	54%	51%
4-5 meses	80%	55%	62%	63%	65%
6-11 meses	96%	71%	73%	79%	80%

Tabla 5. Letalidad por tos ferina por período epidemiológico. Colombia 2011- periodo epidemiológico VII de 2014

Entidad territorial	Muertes				Casos confirmados población general				Letalidad %			
	2011	2012	2013	2014	2011	2012	2013	2014	2011	2012	2013	2014
Amazonas	0	0	0	0	0	0	18	3	0,0	0,0
Antioquia	1	14	4	1	267	1985	2177	166	0,4	0,7	0,2	0,6
Arauca	0	0	0	0	9	14	9	2	0,0	0,0	0,0	0,0
Atlántico	0	0	0	0	0	4	1	1	0,0	0,0	0,0
Barranquilla	0	0	0	0	0	0	2	1	0,0	0,0
Bogotá	15	23	3	0	376	744	228	26	4,0	3,1	1,3	0,0
Bolívar	0	1	1	0	4	13	7	4	0,0	7,7	14,3	0,0
Boyacá	0	1	1	0	6	54	18	4	0,0	1,9	5,6	0,0
Caldas	0	3	0	0	25	140	55	7	0,0	2,1	0,0	0,0
Caquetá	1	2	0	0	5	28	8	7	20,0	7,1	0,0	0,0
Cartagena	0	0	0	0	10	43	8	6	0,0	0,0	0,0	0,0
Casanare	0	0	1	0	3	14	13	2	0,0	0,0	7,7	0,0
Cauca	1	4	1	1	22	55	17	7	4,5	7,3	5,9	14,3
Cesar	1	4	0	0	16	27	11	8	6,3	14,8	0,0	0,0
Choco	0	0	2	0	1	2	14	0	0,0	0,0	14,3
Córdoba	0	0	2	0	2	19	11	6	0,0	0,0	18,2	0,0
Cundinamarca	5	6	2	0	64	136	47	8	7,8	4,4	4,3	0,0
Guainía	0	0	0	0	0	0	1	0	0,0
Guaviare	0	0	0	0	1	6	5	0	0,0	0,0	0,0
Huila	0	2	1	0	39	125	43	21	0,0	1,6	2,3	0,0
La Guajira	0	0	0	0	0	1	0	0	0,0
Magdalena	0	0	0	0	2	8	2	0	0,0	0,0	0,0
Meta	0	1	3	0	5	45	31	3	0,0	2,2	9,7	0,0
Nariño	4	1	0	0	42	55	8	5	9,5	1,8	0,0	0,0
Nte Santander	0	0	0	0	14	42	59	12	0,0	0,0	0,0	0,0
Putumayo	0	2	0	0	3	17	6	2	0,0	11,8	0,0	0,0
Quindío	0	0	0	0	0	9	7	0	0,0	0,0
Risaralda	0	0	1	0	6	46	35	10	0,0	0,0	2,9	0,0
San Andrés	0	0	0	0	0	0	1	0	0,0
Santa Marta	0	0	0	0	3	15	3	1	0,0	0,0	0,0	0,0
Santander	0	2	3	0	18	87	37	7	0,0	2,3	8,1	0,0
Sucre	0	2	0	1	8	55	12	13	0,0	3,6	0,0	7,7
Tolima	1	2	2	0	10	19	21	6	10,0	10,5	9,5	0,0
Valle	1	1	0	1	49	89	52	19	2,0	1,1	0,0	5,3
Vaupés	0	2	0	0	0	34	1	0	5,9	0,0
Vichada	0	1	1	0	0	24	16	0	4,2	6,3
NACIONAL	30	74	28	4	1010	3955	2984	357	3,0	1,9	0,9	1,1

El Grupo de Microbiología ha capacitado a 14 laboratorios de salud pública para la detección de *Bordetella* spp. en diferentes técnicas diagnósticas, no obstante solo 6 entidades territoriales tienen implementada alguna técnica para diagnóstico. El Grupo de Microbiología ha realizado el diagnóstico a 27 entidades territoriales durante el periodo analizado mientras que los departamentos de Antioquia, Nariño, Cundinamarca Tolima y el distrito de Bogotá han sido autónomos en el diagnóstico (figura 19).

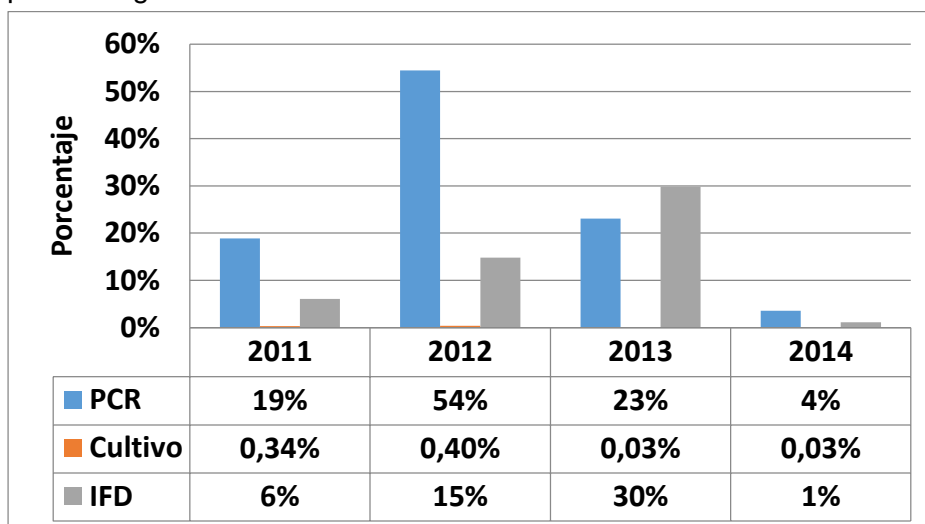
Figura 18. Capacidad de detección de *Bordetella* spp. en Colombia.



Fuente: Sivigila, 2011- periodo epidemiológico VII de 2014

La PCR ha sido la técnica que más ha confirmado casos en los periodos 2011,2012 y 2014 mientras que para 2013 la técnica confirmatoria fue la IFD debido a un aumento de casos en Antioquia departamento que más confirma casos con esta técnica. El cultivo ha sido la técnica que ha confirmado menos casos durante todos los periodos.

Figura 19. Técnicas de laboratorio de casos confirmados de tos ferina, Colombia, 2011- periodo epidemiológico VII de 2014



Fuente: Sivigila, 2011- periodo epidemiológico VII de 2014. Consolidados Grupo de Microbiología. DRSP.INS

DISCUSIÓN

El análisis del comportamiento de tos ferina en Colombia muestra un incremento significativo en los últimos en cuatro años, acorde al resurgimiento reportado por la OMS/OPS desde 2010 (referencia), asociado a una mayor sensibilidad de los sistemas de vigilancia, entre otros. La incidencia más alta reportada en nuestro país fue en 2012, año en el que simultáneamente la OPS reporta el incremento en la detección de casos de pertusis en adolescentes e infantes en Argentina, Chile, Canadá y Estados Unidos (8).

En los últimos cuatro años se han confirmado casos en el 75% del territorio nacional, de los cuales el 60% de los casos se concentró en los departamentos de Antioquia y Bogotá D.C. El análisis de proporciones por cuatrenios mostró diferencias significativas en la disminución de casos confirmados en el segundo periodo y un aumento en el primero especialmente en el tercer periodo donde las incidencias en población general por 100 000 habitantes han pasado de 2,2; 8,5; 6,3 a 0,8 de 2010 a 2014(hasta periodo epidemiológico VII) respectivamente. Solo se han tenido dos departamentos con notificación silenciosa para este evento en los últimos cuatro años, San Andrés (2011 y 2012) y Guaviare (2014).

Se ha identificado que en los cuatro años la población más afectada son los menores de 5 meses (81%) y dentro de esta el 39,4% de los casos se presentaron en menores ≤ 1 mes de vida. En el análisis en otros grupos de edad también se encontraron diferencias significativas en el aumento de casos en población mayor de 45 años entre 2012 – 2013. Teniendo en cuenta diferentes estudios se ha evidenciado que el 76% de las fuentes de contagio corresponden a familiares cercanos (padres, abuelos y hermanos) del caso positivo lo cual no se evidencia en registro de notificación(2), esta subnotificación podría ser atribuida en parte a la baja sospecha diagnóstica y difícil diagnóstico de tos ferina en el adulto. Es importante estar atentos de la búsqueda y presentación de casos en la población joven y adulta, teniendo en cuenta la pérdida de inmunidad inducida por vacunas o la inmunidad conferida por el padecimiento de la enfermedad (cerca de 10 años), lo cual aumenta la probabilidad de adquirir la bacteria a partir de los menores con tos ferina.

Respecto al lugar de ocurrencia se encontró que en los cuatro años el 80% de los casos están ubicados en la cabecera municipal, sin embargo para 2014 se mostró un aumento de casos en la población rural dispersa. Dentro de los grupos étnicos más afectados están afrocolombianos e indígenas; en quienes son predominantes factores determinantes como pobreza, hacinamiento, bajas coberturas de saneamiento básico y dificultades de aseguramiento y prestación de servicios, que pueden impactar considerablemente para el aumento de número de casos en este tipo de población. Adicionalmente, llama la atención en 2014 el aumento en la notificación de los síntomas más frecuentes para tos ferina y el aumento significativo de identificación de casos en servicios de urgencias como la disminución en la identificación de casos por búsqueda comunitaria.

Respecto a las técnicas utilizadas para confirmación se observa el predominio de la utilización de Reacción en Cadena de la Polimerasa (PCR) en los cuatro años, excepto en el 2013 donde la mayoría casos se concentraron en el departamento de Antioquia y donde se confirman los casos por inmunofluorescencia directa (IFD), sin embargo teniendo en cuenta los estudios de concordancia se encontró un índice kappa menor de 0,6 comparado con el LNR, por tal razón actualmente no se recomienda el uso de esta técnica, pero si el uso de técnicas moleculares para detección *Bordetella* spp. tanto para fines diagnósticos como vigilancia por laboratorio(World Health Organization, 2014). Es de recordar que ante la sospecha de tos ferina se debe realizar una recolección de muestras adecuada y oportuna (antes de iniciar el tratamiento antibiótico), en el caso de tener síntomas parecidos a tos ferina indiferente del resultado, los exámenes diferenciales para agentes causantes de infecciones respiratorias son importantes para caracterizar coinfecciones o la búsqueda del agente causal en muestras negativas para tos ferina (4,9,12).

En la correlación de información del consolidado del Grupo de Microbiología y los registros de Sivigila se encontró que la entidades territoriales de Arauca, Bogotá, Caldas, Casanare, Cauca, Cesar, Huila, Meta Nariño, Norte de Santander Risaralda, Santander y Sucre, tienen un registro de casos confirmados en Sivigila menor a las muestras procesadas por los laboratorios de salud pública. En el momento de realizar el análisis de los departamentos

en los cuales hay distritos, se encontró que Atlántico, Barranquilla, Magdalena y Santa Marta también tienen un subregistro en la información de casos confirmados en Sivigila.

Es necesario trabajar de manera conjunta con las áreas de prevención y promoción y prestación de servicios con el fin de fortalecer los adecuados hábitos de higiene, verificación de coberturas de vacunación y detección oportuna, manejo adecuado de casos y educación a familiares de signos síntomas de alerta temprana.

En los cuatro años la región andina ha presentado la mayoría de los casos (87%), seguido de la región pacífica (5%), caribe (3,6%), orinoquia (2,3%) y amazónica (1,7%).

En el análisis de proporciones en menores de un año se confirmaron más casos en menores entre 0 a 1 mes de edad sin embargo no se encontraron diferencias significativas; en los menores de 2 a 3 se encontró mayor proporción de casos en 2014, observándose una disminución significativa de casos en el Distrito de Bogotá. Respecto a la letalidad el grupo etario más afectado fueron los menores de 6 meses, se observó una disminución significativa de 2011 a 2013. Actualmente la letalidad está en 1.1%, llama la atención el análisis de antecedente vacunal en todos los menores de 1 año, donde se identifica que en 2014 por lo menos el 80% de los niños entre 6- 11 meses no tienen actualizado el esquema de vacunación, al igual 60% de los niños entre 4-5 meses.

En algunos departamentos y distritos se detectó más casos confirmados en los registros de laboratorio que en el Sivigila, no obstante tanto para 2011 como para 2014 usando los dos registros (Sivigila+laboratorio) se alcanza una exhaustividad mayor al 98%, sin embargo para 2013 hubo una menor exhaustividad (94%) con una estimación de pérdida del 6% de casos confirmados, esta disminución se observó en el departamento de Antioquia (entidad alta notificación) dónde informó varios casos no concordantes con el laboratorio de referencia pero los cuales fueron ajustados en Sivigila.

Los esquemas de vacunación en menores de un año mostraron que durante los cuatro años los casos confirmados tenían esquema incompleto: en menores de 2 – 3 meses (40% – 56%), menores 4- 5 meses (55%-80) y niños entre 6 y 11 meses (71% – 96%). La estrategia de vacunación en gestantes ha sido recomendada en varios países, desde 2013 se inició su implementación en el distrito de Bogotá para todas las gestantes, ciudad en la cual se ha presentado en 2014 una disminución en el número de casos confirmados en comparación con los años anteriores como también no se ha registrado mortalidades asociadas a tos ferina. Sin embargo es necesario realizar análisis robustos para evaluar directa o indirectamente la posible efectividad de la vacuna en este grupo poblacional en Colombia (10).

El comportamiento de la notificación nacional comparado con el año inmediatamente anterior mostró en 2012 un aumento un 218%, en 2013 un aumento de 17% y en 2014 una disminución 55% (comparado hasta periodo epidemiológico VII de 2013). Frente a los casos

confirmados se observó un aumento de 292% en 2012, una disminución de 38% en 2013 y disminución del 85% en 2014 (comparado hasta periodo epidemiológico VII de 2013)

En la literatura se reportan varios cambios fenotípicos y genotípicos de la *Bordetella pertussis* que pueden asociarse a una menor efectividad de la vacuna produciendo brotes aún en países con altas coberturas de vacunación y en pacientes con esquemas completos(6,7), adicionalmente es necesario caracterizar los perfiles de susceptibilidad para conocer el comportamiento y variación de la resistencia del microorganismo a los tratamientos actualmente utilizados, dado la existencia de reportes de resistencia a eritromicina en aislamientos obtenidos de pacientes y portadores de *Bordetella pertussis*(5,13), dados los intereses anteriormente expuestos se requiere promover el cultivo primario en Regan Lowe con cefalexina en las instituciones de salud, con el fin de disminuir el tiempo de procesamiento y aumentar las probabilidades de aislamiento de la *Bordetella*, que permitan la realizar de pruebas moleculares para conocer la dinámica de la población de las cepas circulantes en el país.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Cherry, J. D. (2013). Pertussis: Challenges Today and for the Future. *PLoS Pathog*, 9(7), 1-3.
2. De Greeff, S. C., Mooi, F. R., Westerhof, A., Verbakel, J. M., Peeters, M. F., Heuvelman, C. J., & Notermans, D. W. (2010). Pertussis Disease Burden in the Household: How to Protect Young Infants. *Clinical Infectious Diseases*, 50(10), 1339–1345.
3. Drusilla L. Burns, B. D. (2014). Pertussis resurgence: perspectives from the working group meeting on pertussis on the causes, possible paths forward, and gaps in our knowledge. *J Infect Dis*, 209 (Suppl 1), S32-35.
4. Ferronatoa, A., Giliob, A., & Vieirac, S. (2013). Respiratory viral infections in infants with clinically suspected pertussis. *Journal de Pediatria*, 89(6), 549–553.
5. Guillot, S., Descours, G., Gillet, Y., Etienne, J., Floret, D., & Guiso, N. (2012). Macrolide-resistant *Bordetella pertussis* infection in new born girl, France. *Emerging Infectious Diseases*, 18(6), 966-68.
6. Mooi, F. (2010). *Bordetella pertussis* and vaccination: the persistence of a genetically monomorphic pathogen. *Infect Genet Evol*, 10, 36–49.
7. Otsuka, N., Han, H.-J., & Toyozumi-Ajisaka, H. (2012). Prevalence and genetic Deficient *Bordetella pertussis* in Japan. *PlosOne*, 7, e31985.
8. Pan American Health Organization. (2012). Epidemiological Alert pertussis (WhoopingCough).
9. Reinton, N., Manley, L., Tjade, T., & Moghaddam, A. (2013). Respiratory tract infections during the 2011 Mycoplasma. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*, 32, 835–840.
10. Van Rie, A., Wendelboe, A., & JA, E. (2005). Role of maternal pertussis antibodies in infants. *Ped Infect Dis J*, 24, S62–5.
11. World Health Organization. (2014). Laboratory manual for the diagnosis of whooping cough caused by *Bordetellapertussis/Bordetellaparapertussis*. Obtenido de http://whqlibdoc.who.int/hq/2004/WHO_IVB_04.14_eng.pdf
12. Worthington, Z., Van Rooijen, N., & Carbonetti, N. (2011). Enhancement of *Bordetella parapertussis* infection by *Bordetella pertussis* in mixed infection of the respiratory tract. *FEMS Immunol Med Microbiol*, 63, 119–128.

13. Zhang, Q., Li, M., Wang, L., Xin, T., & He, Q. (2013). High-resolution melting analysis for the detection of two erythromycin-resistant *Bordetella pertussis* strains carried by healthy schoolchildren in China. *Clin Microbiol Infect*, 19, E260–E262.
14. Anderson, M., & Grenfell, B. (1984). Oscillatory fluctuations in the incidence of infectious disease and incidence of infectious disease and the impact of vaccination: time series analysis. *J. Hyg., Camb.* (587-608), 587-608.
15. Hanh, T., Nguyen, H., & Rohani, P. (2008). Noise, nonlinearity and seasonality: the epidemics of whooping cough revisited. *J. R. Soc. Interface* (5), 403–13.
16. Rohani, P., David, E., & Grenfell, B. (1999). Opposite Patterns of Synchrony in Sympatric Disease Metapopulations. *Science*, 286(5441), 968-971.