Características clínicas y epidemiológicas de niños con enfermedad por *Bordetella pertussis* en Santa Fe, Argentina

Gabriela Kusznierz, Fernanda Schmeling, Raquel Cociglio, Judith Pierini, Fabiana Molina, Lucila Ortellao, Inés Malatini, Mónica Moretti, Alejandra Gómez y Adriana Pía

Epidemiologic and clinical characteristics of children with disease due to *Bordetella pertussis* in Santa Fe, Argentina

Introduction: Pertussis, a vaccine-preventable respiratory disease, remains a public health problem. *Objective:* The goal of this study is to describe epidemiological and clinical patterns of *B. pertussis*-caused respiratory infection over the period 2006-2010 in Santa Fe, Argentina. *Methods:* Inpatients and outpatients < 14 years of age, meeting pertussis case definition criteria were included. Household family contacts of confirmed cases with compatible symptoms were also surveyed. *Results:* 1074 patients were evaluated, 102 (9.49%) were confirmed through PCR. The proportion of confirmed cases was: in 2006, 35.5%; 2007, 21.2%; 2008, 4.9%. In 2009 and 2010 no cases were detected. 94.2% of hospitalized patients and 42.8% of outpatients were less than six months of age. Of all patients, 67.6% required hospitalization as they had a moderate to severe illness. The length of stay for these patients was over six days. 27.5% had pre-existing medical conditions, the most frequent being prematurity and malnutrition. The outcome was severe in 23.1% of cases, all of whom hadn't started the vaccination schedule. Severe pulmonary hypertension was present in five patients. Fatality rate was 4.9%. *Conclusions:* Pertussis mainly affected children < 6 months, non-vaccinated or with less than 3 doses. The bacterium was also detected among adults and teenagers.

Key words: Respiratory infection; *Bordetella pertussis;* PCR, clinical presentation.

Palabras clave: Tos ferina, *Bordetella pertussis*; RPC; epidemiología, presentación clínica.

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Emilio Coni, Santa Fe, Argentina (GK, FSCH, AG).
Hospital de Niños "Orlando Alassia", Santa Fe, Argentina (RC, FM, MM, AP).
Hospital "J. B. Iturraspe" Santa Fe, Argentina (JP, LO, IM).

No existen fuentes de financiamiento.
Los autores han declarado que no existen conflictos de intereses.

Recibido: 21 de octubre de 2013
Aceptado: 3 de junio de 2014

Correspondencia a:
Gabriela Kusznierz
kusznierz@yahoo.com

Introducción

Tos convulsiva o coqueluche es una enfermedad respiratoria prevenible por vacuna, que continúa siendo un problema de salud pública. Altamente contagiosa, es causada principalmente por *Bordetella pertussis*, cocobacilo gramnegativo, capsulado, inmóvil y aerobio facultativo. El período de incubación de la enfermedad es de aproximadamente 7-10 días, con un máximo de 28 días[1].

Representa una enfermedad con una morbi-mortalidad significativa, especialmente en el niño bajo un año de edad. Su evolución dura 4 a 8 semanas y suele ser grave en lactantes, ocasionando complicaciones tales como neumonía, hipertensión pulmonar, encefalopatía y muerte[1]. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en 2008 ocurrieron mundialmente alrededor de 16 millones de casos, 95% de los cuales fueron en países desarrollados y 195.000 niños murieron por esta enfermedad[2,3].

La introducción de la vacunación en 1940 causó una disminución marcada del número de casos y muertes debido a la enfermedad. Sin embargo, desde 1990 la incidencia de *B. pertussis* se ha incrementado mundialmente. Más aún, está reemergiendo en países con alta cobertura de vacunación tales como Estados Unidos de América (E.U.A.), Canadá y Australia, por lo cual se ha cuestionado la formulación de la vacuna[4]. Entre las causas descritas para explicar esta re-emergencia, se encuentran una disminución en la inmunidad inducida por vacuna en adolescentes y adultos, la selección de cepas antigénicamente diferentes a las cepas vacunales[5-6] y la disminución de las coberturas de vacunación en ciertos países[1,5].

Según datos de la OMS, en la región de las Américas se notificaron en 2007, 19.753 casos y en 2010, 30.980 casos de tos convulsiva[7]. En E.U.A., la incidencia de casos reportados de tos convulsiva en la población de lactantes se incrementó en 49% en 1990 comparado con la incidencia en 1980[8]. Según informes del Centros para el Control y Prevención de Enfermedades de Atlanta (CDC), desde el año 2001 hasta 2010, los casos reportados se han triplicado, de 7.580 a 27.550 casos, respectivamente. Entre 2004 y 2010, se reportaron en E.U.A. 148 decesos y casi todas las muertes (n: 135) fueron en niños bajo 3 meses de edad[9]. En 2010 se notificaron 27.550 casos y en

2012, 41.880 casos, siendo los lactantes bajo un año, el grupo que continúa con la tasa de incidencia más elevada respecto de los otros grupos de edad. En segundo lugar están los niños de 7-10 años[10,11].

En países de Latinoamérica se presenta una situación epidemiológica similar. En Chile, en 1995 la tasa de incidencia era de 2,5 por 100.000 habitantes alcanzando en 2000 a 23,4 por 100.000 habitantes. Luego se observó una disminución progresiva en la última década. Sin embargo, en el año 2011 la tasa acumulada correspondió a 12,6 por 100.000 habitantes, cifra que triplica a la del año 2010[12]. Brasil ha reportado 17.349 casos, con una tasa de incidencia que varía regionalmente, siendo en el norte de 10 por 100.000 habitantes. Han sido reportados brotes epidémicos en San Pablo y en el Estado de Río Grande del Sur. Panamá registra una tasa de incidencia muy alta de 233 por 100.000 en algunas regiones[13].

En Argentina, a partir de 2003 se ha constatado un aumento de la incidencia y la ocurrencia de brotes de esta enfermedad, a pesar de que la metodología diagnóstica de biología molecular no había sido introducida, la cual se implementó en muchos laboratorios a partir de 2006-2007. Se registró un incremento de la notificación a partir de 2003 con una tasa de 1,8 por 100.000 habitantes, alcanzando en el 2007 un valor de 6 por 100.000 habitantes[14]. Durante 2011 se constató un aumento de los casos confirmados, con un aumento de casos fatales superior a años previos, concentrado en los lactantes bajo 4 meses de edad.

La vacunación es la estrategia más eficaz para la prevención de la tos convulsiva. En Argentina, el calendario nacional de vacunación contra la tos convulsiva incluye cuatro dosis: la pentavalente, que se aplica a los 2, 4 y 6 meses, la cuádruple a los 18 meses (esquema utilizado hasta 1984); la triple bacteriana celular, al ingreso escolar que se incorpora en 1985; y a partir de 2009 se incluye la triple bacteriana acelular, que se aplica a los 11 años y al personal de salud que atiende a niños bajo un año y a los convivientes de niños prematuros de menos de 1.500 g de peso. En el año 2012 se incorporó la vacunación de las mujeres embarazadas, a partir de la vigésima semana de gestación. En nuestro país, las coberturas de vacunación se encuentran en ascenso; en el año 2006 para la 3ra dosis fue de 91,4% y para la 4ta dosis de 82,1% y en el 2010 de 94,2% y 86,2% respectivamente[15].

La iniciativa de estudiar esta enfermedad surge a partir de la falta de conocimiento de su incidencia, así como también por la necesidad de optimización e implementación de una metodología molecular para el diagnóstico de los casos, hasta ese momento ausente en Santa Fe.

El objetivo de este estudio fue describir el patrón clínico y epidemiológico de la enfermedad por *B. pertussis* durante el período 2006-2010 en una población de Santa Fe, Argentina.

Materiales y Métodos

Población, criterio de inclusión, exclusión

Desde el 1 de septiembre de 2006 al 31 de diciembre de 2010, se incluyeron en el estudio 1.074 pacientes bajo 14 años de edad, que acudieron a los servicios de emergencia del Hospital de Niños "O. Alassia" y a la Sala de Pediatría del Hospital "J. B Iturraspe" de la ciudad de Santa Fe con un cuadro clínico compatible con tos convulsiva.

Además se incluyeron los contactos familiares convivientes de los casos confirmados que tuvieran síntomas compatibles de la enfermedad.

Se excluyeron para la evaluación clínica cinco pacientes confirmados por no disponer de datos clínicos, aunque sí se incluyeron para la obtención de la frecuencia y la estacionalidad.

Diagnóstico de laboratorio

Se investigó la presencia de *B. pertussis* empleando como muestra clínica el aspirado nasofaríngeo (ANF) en los pacientes que cumplieron con la definición de caso. Se utilizó la técnica de reacción de polimerasa en cadena (RPC) para la detección de la región promotora del gen que codifica para la toxina pertussis (pertusinógeno)[16].

Definiciones

Definición de caso de tos convulsiva: tos de 7 días o más de duración, pudiendo o no estar acompañada de tos paroxística, estridor inspiratorio o bien de vómito inducido por la tos. En el caso de lactantes bajo 2 meses de edad, se incluyeron además los casos con menos de 7 días de tos, pudiendo o no estar acompañada de tos paroxística, estridor inspiratorio o bien de vómito inducido por la tos.

Caso confirmado: paciente clínicamente compatible con tos convulsiva, en quien se detectara el gen del pertusinógeno en el ANF.

Caso índice: paciente que consultara por clínica compatible con tos convulsiva y que fuera confirmado por RPC.

Contacto sintomático: paciente con manifestaciones clínicas compatibles con tos convulsiva. Los contactos se clasificaron en *primarios* cuando los síntomas comenzaron al menos 7 días antes que el caso índice, y *secundarios* si el inicio de los síntomas fue al menos 7 días después. Los casos primarios fueron considerados como la fuente de infección.

Se revisaron las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico confirmado analizando variables demográficas, antecedentes personales, sintomatología, antecedentes de vacunación, hallazgos radiológicos, de laboratorio, tratamiento y evolución, utilizando como instrumento una ficha clínica epidemiológica estandarizada.

Análisis estadísticos

Las variables continuas se resumieron como media o mediana (con rango intercuartilo). Para variables categóricas se calculó el porcentaje. Se examinó la asociación entre el número de dosis de vacuna aplicadas, síntomas clínicos, gravedad y hospitalización. Se utilizó la prueba de χ^2 para comparar variables discretas. Un valor de $p < 0,05$ fue considerando como límite de la significación estadística.

Sistema de vigilancia. En Argentina, la tos convulsiva es una enfermedad de notificación obligatoria. En el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) se notifica todo caso sospechoso evaluado en una institución de salud, pública, privada o de la seguridad social. Se utilizaron dichos datos para analizar la tendencia de la notificación desde el año 2000 a 2010, en el Departamento La Capital, de la Provincia de Santa Fe, Argentina.

La población estimada del Departamento La Capital ha variado de 380.923 habitantes en 2007 a 387.121 en 2010, según las proyecciones de población del Instituto Provincial de Estadística y Censo (IPEC) de la Provincia de Santa Fe.

Resultados

Frecuencia y estacionalidad

Desde el 1° de septiembre de 2006 al 31 de diciembre de 2010 se evaluó un total de 1.074 pacientes con diagnóstico compatible con tos convulsiva, de los cuales 102 (9,49%) fueron confirmados por RPC.

Durante el período se estudiaron 46 muestras en el año 2006, 283 en el 2007, 530 en el 2008, 67 en el 2009 y 149 en el 2010. La proporción de casos confirmados en el período fue en 2006: 35,5% (n: 16); 2007: 21,2% (n: 60); 2008: 4,9% (n: 26). En los años 2009 y 2010 no se detectaron casos de tos convulsiva.

La distribución temporal de los casos para los años en que hubo circulación de la bacteria, se muestra en la Figura 1. Durante todo el 2007 y en 2008 se detectaron casos, fundamentalmente en el verano.

Características bio-demográficas

El 67,6% (n: 69) de los pacientes confirmados requirió internación mientras que 27,4% fue tratado en forma ambulatoria (n: 28). En el grupo de pacientes hospitalizados, 94,2% (n: 65) tenía menos de 6 meses de edad, siendo 67,6% (n: 44) de ellos, menor de 2 meses. En el grupo de pacientes ambulatorios, la distribución por edad era de 42,8% (n: 12) y 25% (n: 3), respectivamente (Tabla 1). En ambos grupos, 53,6% eran de sexo femenino.

Características clínicas y tratamiento

Los síntomas más frecuentes fueron tos y tos paroxística, con una duración media de 11,8 días (rango: 1-55 días) (Tabla 2). Al momento de la consulta, la duración media de la tos en los consultantes confirmados y hospitalizados fue de 9,7 días (rango: 1-32 días).

El 67,6% de los pacientes que requirió internación se caracterizó por presentar una enfermedad moderada a grave, con una duración de la estadía hospitalaria de 6 días (mediana, rango: 1-50 días). Permanecieron hospitalizados, entre 1-10 días, 72,8% de los casos.

Presentaban condiciones médicas pre-existentes 27,5% de ellos (n: 19), siendo las más frecuentes prematuridad y desnutrición (Tabla 3).

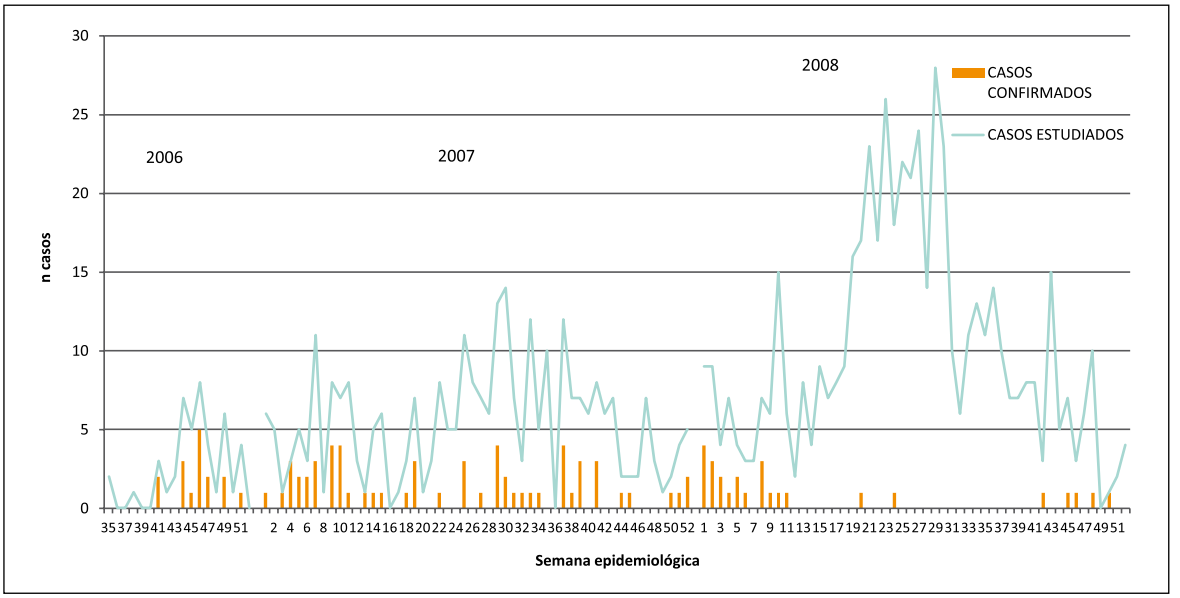

Figura 1. Número de casos estudiados y confirmados de Bordetella pertussis por semana epidemiológica, 2006-2008, Santa Fe, Argentina.

Tabla 1. Distribución de casos de tos convulsiva confirmados por grupo de edad en pacientes ambulatorios y hospitalizados, 2006-2010, Santa Fe, Argentina

Grupos de edad	Pacientes hospitalizados (n: 69) n (%)	Pacientes ambulatorios (n: 28) n (%)
< 2 meses	44 (63,8)	3 (10,7)
2-6 meses	21 (30,4)	9 (32,1)
7-12 meses	4 (5,8)	7 (25)
13-23 meses		1 (3,6)
2-5 años		1 (3,6)
6-9 años		1 (3,6)
10-14 años		1 (3,6)
15-20 años		1 (3,6)
20-39 años		1 (3,6)
> 40 años		2 (7,1)
Sin edad		1 (3,6)

La radiografía de tórax fue patológica en 82% de los casos, observándose atrapamiento aéreo, patrón intersticial y atelectasias como los hallazgos radiológicos más frecuentes. Neumonía se presentó en 13% (n: 9) de los casos (Tabla 3). El 68,1% (n: 47) requirió tratamiento con oxígeno durante 4 días (mediana, rango: 1-45 días).

La evolución de la enfermedad fue grave en 23,1% (n: 16), requiriendo ingreso a la unidad de cuidados intensivos, con una mediana de la duración de 7 días (rango: 2- 44 días). Doce lactantes requirieron ventilación mecánica, durante una mediana de 8 días (rango: 2-44 días). Los 16 pacientes tenían menos de 2 meses de edad, por lo que no habían iniciado el calendario de vacunas. Siete de los casos graves tenían antecedentes clínicos tales como desnutrición (n: 3), prematuridad (n: 3) y bajo peso para la edad gestacional (n: 1). Sin embargo, la pre-existencia de alguna morbilidad no fue un factor de riesgo para el desarrollo de enfermedad grave (p: 0,18).

La letalidad alcanzó a 4,9% (n: 5). Los casos fatales correspondieron a lactantes bajo 2 meses de edad, eutróficos y sin antecedentes clínicos y ocurrieron durante los meses de julio, agosto y septiembre de 2007. Cuatro pacientes presentaron hipertensión pulmonar severa (HPS) y uno desarrolló miocarditis.

Todos los pacientes recibieron antimicrobianos, eritromicina o azitromicina, según el esquema de tratamiento recomendado de acuerdo a su edad[15]; en 95% de los casos fue eritromicina.

Estado de vacunación

En 88% de los pacientes se documentó el estado de vacunación. El 33,3% (n: 23) de los casos hospitalizados y 39% (n: 11) de los casos ambulatorios recibieron alguna dosis (Tabla 2).

Entre los casos con estado de vacunación conocida, el no haber iniciado el esquema de vacunación se asoció con hospitalización (p: 0,02), mayor gravedad de la enfermedad (p: 0,002) y el desarrollo de neumonía (p: 0,02).

Tabla 2. Manifestaciones clínicas y estado de vacunación de pacientes con tos convulsiva confirmados, hospitalizados y ambulatorios, 2006-2010, Santa Fe, Argentina

	Pacientes hospitalizados (n: 69) n (%)	Pacientes ambulatorios (n: 28) n (%)	Total (n: 97) n (%)
Signos y síntomas			
Tos	64 (92,7)	24 (85,7)	88 (90,7)
Tos paroxística	52 (75,3)	22 (78,5)	75 (77,3)
Estridor	8 (11,5)	7 (25)	15 (15,4)
Apnea	16 (23,1)	2 (7,1)	18 (18,5)
Cianosis	36 (52,1)	6 (21,4)	42 (43,2)
Vómitos	29 (42)	12 (42,8)	41 (42,2)
Síntomas catarrales	34 (49,2)	18 (64,2)	52 (53,6)
Fiebre	18 (26)	1 (3,5)	19 (19,5)
Duración de la tos (media, días)	9,7	18	11,8
Vacunación			
Dosis 0[1]	44 (63,8)	7 (25)	51 (52,6)
1° Dosis[2]	13 (18,9)	1 (3,6)	14 (14,4)
2° Dosis[3]	3 (4,3)	2 (7,1)	5 (5,1)
3° Dosis[4]	1 (1,4)	3 (10,7)	4 (4,1)
4° Dosis[5]		2 (7,1)	2 (2,1)
5° Dosis[6]		3 (10,7)	3 (3,1)
Incompleta	6 (8,7)		6 (6,2)
Sin dato	2 (2,9)	10 (35,8)	12 (12,4)

[1]por edad menor a 2 meses. [2]2meses. [3]4 meses. [4]6 meses. [5]18 meses. [6]6 años.

Tabla 3. Características demográficas y clínicas de pacientes con tos convulsiva confirmados, hospitalizados, 2006-2010, Santa Fe, Argentina

Variables demográficas y clínicas	n	(%)
Edad (media, meses)	2,43	
Sexo femenino	37	(53,6)
Condición pre-existente		
Prematuridad	9	(13)
Desnutrición	7	(10)
Cardiopatía congénita	1	(1,4)
Síndrome de Down	1	(1,4)
Término con bajo peso al nacer	1	(1,4)
Internaciones previas por IRA	12	(17)
Diagnóstico		
Síndrome coqueluchoide	56	(81,1)
Neumonía	9	(13,1)
Bronquiolitis	4	(5,8)
Hallazgos radiológicos (n: 57)		
Patrón intersticial	34	(57)
Patrón alveolar		
múltiple	6	(10,5)
unilobar	1	(1,7)
Atrapamiento aéreo	40	(70,7)
Atelectasia	11	(19,2)
Efusión pleural	1	(1,7)
Adenomegalias	2	(3,5)
Hallazgos de laboratorio		
Leucocitosis	53	(76,8)
Leucocitos en casos graves, media, mm³	55.000	
Linfocitosis, media, mm³	15.500	
Días desde el primer síntoma a la toma de muestra, media (rango)	8,3 (1-31)	
Admisión a UTI	16/69	(23,1)
Ventilación asistida	12/69	(17,3)
Complicaciones		
Hipertensión pulmonar	5	
Miocarditis	1	
Efusión pleural	1	
Estadía hospitalaria		

Notificaciones de tos convulsiva y cobertura de vacunación

En el Departamento La Capital, de la Provincia de Santa Fe, Argentina, durante el período 2000-2010 se reportó un total de 772 casos de tos convulsiva, según fuentes del SINAVE. En el período 2000-2006 se registró un bajo número de casos notificados, mientras que a partir de 2007 el número de casos se incrementó bruscamente, a pesar de las altas coberturas de vacunación y disminuyendo a partir de 2009. Analizando sólo la tendencia de la notificación y sin tener en consideración los valores absolutos de los casos notificados por el SINAVE, existió una coincidencia temporal (2007 y 2008) con la serie de casos estudiados en el presente trabajo (Figura 2).

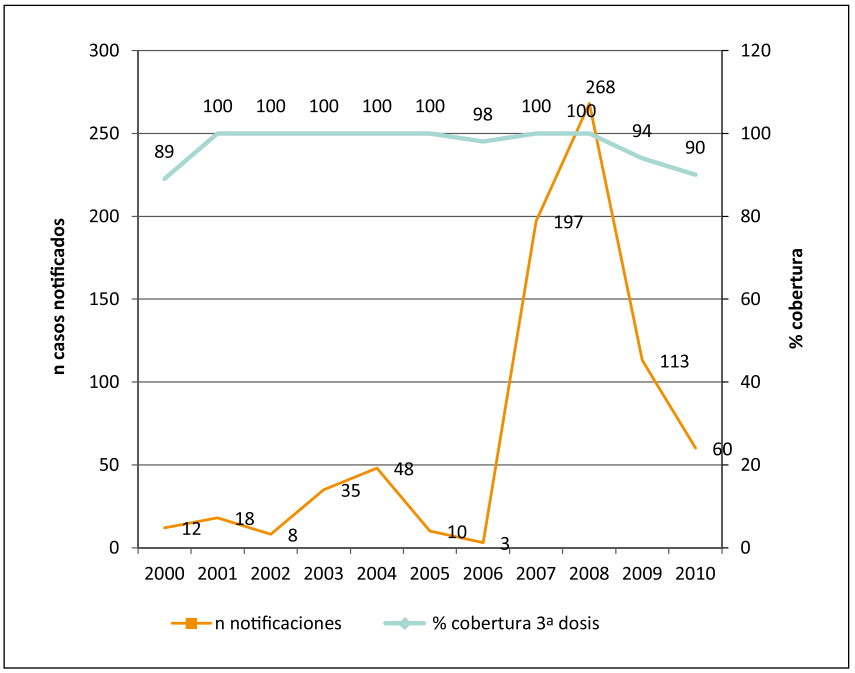

Figura 2. Número de casos notificados al SINAVE y cobertura de vacunación con 3ª dosis de vacuna, por año, 2000-2010, Santa Fe, Argentina.

En la Figura 2 se muestran los porcentajes de coberturas con 3ra dosis de vacuna cuádruple-DPT (difteria, pertussis, tétanos, *Haemophilus influenzae* tipo b), en el Departamento La Capital.

Contactos

Se incluyeron 16 contactos familiares sintomáticos y en siete (43,7%) se evidenció infección por *B. pertussis*, siendo tratados en forma ambulatoria. De ellos, tres pacientes tenían menos de 5 años y cuatro tenían entre 16 y 65 años. La mediana de la edad fue de 16 años (rango: 1-65 años). Al momento de la consulta la mediana de la duración de la tos en los contactos confirmados fue de 19 días (rango: 5-55 días). De estos siete contactos infectados, seis fueron casos primarios por lo cual se consideraron como la fuente de infección y uno se interpretó como caso secundario. La relación de parentesco con los pacientes estudiados fue: padre (n: 1), abuelos (n: 2), primo (n: 1) y hermanos (n: 3).

Discusión

En Argentina, como en numerosos países del mundo, ha sido documentado un resurgimiento de casos de tos convulsiva. A pesar de ser una enfermedad prevenible por vacuna, continúa siendo un problema importante de salud pública en los primeros meses de vida, según se ha constatado en el presente estudio.

En el período 2006-2010, se observó circulación de

B. pertussis durante los años 2006, 2007 y 2008, con una frecuencia de casos de tos convulsiva que varió de 4,9% a 35,5% de los sospechosos estudiados, según el año analizado. Es destacable el importante incremento de casos en 2007 (21,2%) mientras que durante 2009 y 2010 no se detectó circulación de la bacteria. Este comportamiento pudiera atribuirse a que la enfermedad presenta ciclos epidémicos cada 3-5 años[1,8]. A pesar de las diferencias existentes entre los países respecto de la definición de caso, el acceso a pruebas diagnósticas y si la enfermedad es de declaración obligatoria, los resultados obtenidos concuerdan, con otros estudios en la existencia de un rebrote periódico de tos convulsiva[17-20]. La tendencia en la notificación de casos de tos convulsiva en el Departamento La Capital, según datos del SINAVE, mostró una baja notificación durante el período 2000-2006, con un incremento abrupto en 2007. La tasa de notificación anual en el Departamento La Capital varió de 3 por 100.000 habitantes en el 2000 a 51 por 100.000 en el año 2007, mientras que en 2010 fue de 15 por 100.000 habitantes. El incremento pudo haber resultado de diferentes factores: un aumento real de la enfermedad y/o la introducción de un método diagnóstico molecular que hasta el momento no estaba disponible en Santa Fe. Estos hallazgos están en línea con lo descrito por Hozbor D y cols., quienes describen un aumento constante de casos de tos convulsiva en Argentina a partir de 2002 y plantean como una de las hipótesis del fenómeno epidemiológico, la divergencia antigénica entre las cepas de vacuna anti-pertussis y los aislados de muestras clínicas locales[21]. Es importante destacar que en diferentes países de Latinoamérica se presenta una situación epidemiológica similar e inclusive en países, como Australia y E.U.A., con altas coberturas de vacunación[4,7]. En Santa Fe, la cobertura de vacunación fue elevada (100%), aún en los años en que se detectó una alta incidencia de casos de coqueluche.

Por otra parte, coincidiendo con otros autores, no se observó una estacionalidad de la enfermedad, ya que en 2007 se detectaron casos en todas las estaciones del año[17,22-23].

Nuestro estudio demuestra que la tos convulsiva es una enfermedad de un impacto considerable, principalmente en la población bajo 6 meses de edad –94% de los casos que fueron hospitalizados correspondían a ese grupo etario– siendo 63% menores de 2 meses, así como también se registró en otros estudios publicados de Argentina y otros países del mundo[17,18,21-29]. Nieto Guevara J.[18], en Panamá, comunicó que bajo 6 meses de edad estaba 86% de los casos confirmados, fundamentalmente bajo 3 meses. Tanaka M.[8], en E.U.A., encontró 72% bajo 6 meses, siendo 48% bajo 4 meses de edad. En Chile, en 2011, 51% de los casos notificados tenían menos de un año de edad y de éstos, 33% eran pacientes con menos de un mes de edad[12].

La hospitalización de adolescentes y adultos por coqueluche no es frecuente; de hecho, en nuestro trabajo fueron todos de manejo ambulatorio; sin embargo, algunas publicaciones han descrito hospitalización en ese grupo etario[30].

Varios estudios coinciden en que la población más vulnerable son los lactantes bajo 2 meses de edad y aquellos que todavía no completaron el esquema de vacunación[17-19,21-23,27]. En este sentido, nuestros hallazgos indicaron que 63,8% de los pacientes hospitalizados por ser menor de 2 meses de edad no iniciaron aún el esquema de vacunación, 24,6% no había completado las 5 dosis programadas y 8,7% tenían el esquema incompleto para su edad. En otros trabajos argentinos, se encontró un porcentaje superior de niños con vacunación incompleta, alrededor de 23%[20,25]. En el estudio de Nieto Guevara J[18]., 75% de los sujetos de 2-3 meses no habían recibido dosis alguna de vacuna y 72% en el grupo entre 4 y 5 meses habían recibido menos de dos dosis. En el estudio de Aristimuño H[23], 55,1% no había recibido dosis alguna de vacuna, 96,3% de los lactantes bajo 3 meses de edad.

Aunque la mayoría de los niños con enfermedad por *B. pertussis* se presentan con un cuadro típico con tos paroxística y cianosis, en ocasiones, se presenta con manifestaciones atípicas o con complicaciones graves. Varios factores pueden modificar las manifestaciones clínicas de la infección, entre ellas la edad del paciente y la menor capacidad de respuesta inmunitaria y el estado de vacunación[1]. En nuestra cohorte, los pacientes que no recibieron dosis alguna de vacuna tuvieron significativamente mayor probabilidad de ser hospitalizados, presentar neumonía o desarrollar una enfermedad grave que aquellos con alguna dosis aplicada.

En lactantes bajo 6 meses de edad, la enfermedad adquiere mayor gravedad y es donde ocurre la mayoría de las muertes[31-38]. En los E.U.A., desde 1997 al año 2000, hubo 7.203 casos en este grupo etario, 63,1% de ellos fueron hospitalizado, 11,8% tuvo neumonía y falleció el 0,8%[33]. En nuestro estudio, la mediana de estadía hospitalaria fue de 6 días, 68% de los casos requirió terapia con oxígeno y 23% desarrolló una enfermedad grave requiriendo cuidados intensivos. El 75% de los casos graves requirió asistencia respiratoria. Los pacientes graves tenían todos menos de 2 meses de edad y la neumonía fue una de las complicaciones más frecuentes, la cual asociada a falla respiratoria, como también a hipertensión pulmonar grave han conformado un cuadro clínico con elevada mortalidad, en consonancia con otros autores[17,20,23,27,29,31,32,34,36].

Los casos fatales representaron en nuestro estudio 4,9%, teniendo todos menos de 2 meses de edad, en línea con trabajos realizados en nuestro país y en España[17,24,25]. La mortalidad observada en nuestro estudio es significativamente superior a la citada en E.U.A., para el período 1997-2000.

Por todo lo antes expresado, es importante sospechar esta enfermedad, ya que un retraso en el inicio del tratamiento puede generar complicaciones, tales como cuadros

de neumonía grave en el lactante, que podrían ocurrir por el sub-diagnóstico de la enfermedad.

El 27% de los pacientes presentó una sintomatología leve y fueron tratados en forma ambulatoria. La presentación clínica de la enfermedad puede estar condicionada por otros factores, tales como tratamiento temprano con antimicrobianos, el inóculo bacteriano, el tiempo de exposición, factores adquiridos y genéticos del hospedero y el genotipo del organismo, factores que escaparon al diseño del presente trabajo[1].

La fiebre, hallazgo inusual en los pacientes con tos convulsiva, estuvo presente sólo en 26% de los casos hospitalizados y en 3% de los pacientes ambulatorios, en concordancia con otros autores[17,23,27].

En los exámenes de laboratorio fue frecuente la leucocitosis con linfocitosis, pero no se observó la hiperleucocitosis (> 100.000 leucocitos/mm^3) considerada como marcador independiente de gravedad, habiendo sido el valor medio de los leucocitos en los casos graves de 55.000 leucocitos/mm^3 [17,18,39].

La aparición de tos convulsiva en niños bajo un año de edad debe ser considerada como un indicador de enfermedad no detectada en la comunidad[40]. La inmunidad conferida por la vacuna y la de adquisición por enfermedad, se pierde con los años, haciendo al individuo nuevamente susceptible a enfermar, pudiendo aparecer brotes epidémicos entre adolescentes y adultos[41]. Queremos destacar el papel epidemiológico de este grupo etario, ya que por lo general presentan una infección leve y poco sintomática, sirviendo de fuente de contagio a lactantes que, por ser muy pequeños, no han recibido las dosis de vacuna correspondiente. En adolescentes y adultos, los episodios de tos convulsiva suelen ser sub-diagnosticados; es primordial realizar el diagnóstico temprano y el tratamiento de los casos ya que puede disminuir la intensidad de los síntomas y, a la vez, limitar el período de transmisión[42,43]. Un estudio conducido en Canadá, Francia, Alemania y E.U.A., ha comprobado que cuando la tos convulsiva ocurre en los niños, son los co-habitantes en el domicilio –primariamente parientes– la fuente de *B. pertussis* en 76-83% de los casos [44]. Hallazgos similares han reportado otros países[17,41-46.] La mayoría de los contactos estudiados en el presente trabajo fueron padres, hermanos, abuelos o primos y es destacable citar que presentaban síntomas por tiempos prolongados sin haber realizado una consulta al médico y por consiguiente sin diagnóstico ni tratamiento. El retraso en el diagnóstico y en el inicio del tratamiento de tos convulsiva en los adultos es probablemente uno de los factores más importantes en la transmisión de la enfermedad a los lactantes pequeños.

Recientemente se establecieron nuevas estrategias y recomendaciones para reducir el impacto de la enfermedad por *B. pertussis* en la población infantil. El CDC recomienda la inmunización para adultos y adolescentes con una vacuna acelular licenciada en E.U.A. y Europa que podría disminuir la circulación de la bacteria[47]. En nuestro país, a partir de 2009 se incorporó al calendario nacional para los niños de 11 años. Por otra parte, se introdujo en nuestro país la vacunación en la mujer embarazada a partir de la vigésima semana de gestación, reduciendo el riesgo de infección en la madre y por ende transmisión al recién nacido. Es importante además mantener coberturas de vacunación superior al 95% con 5 dosis.

Nuestros hallazgos sugieren que la tos convulsiva es una importante causa de morbi-mortalidad fundamentalmente en bajo 6 meses de edad, siendo el grupo más vulnerable los que todavía no iniciaron el esquema de vacunación. La implementación por primera vez de la técnica de RPC en la Provincia de Santa Fe ha jugado un rol relevante en el diagnóstico de los casos por ser rápida, sensible y específica. Y sobre todo, ha permitido documentar el diagnóstico diferencial con otras infecciones respiratorias, fundamentalmente de etiología viral, cuyo cuadro clínico es indistinguible durante la fase catarral temprana de la tos convulsiva.

Agradecimientos. Al Programa de Epidemiología y Programa Provincial de Vacunas, Dirección de Promoción y Prevención de la Salud dependiente del Ministerio de Salud de la Provincia de Santa Fe.

Resumen

Introducción: Tos convulsiva es una enfermedad respiratoria prevenible por vacuna, que continúa siendo un problema de salud pública. *Objetivo:* Describir el patrón clínico y epidemiológico de la infección respiratoria por *Bordetella pertussis* durante el período 2006-2010 en Santa Fe, Argentina. *Material y Métodos:* Se incluyeron pacientes internados y ambulatorios menores de 14 años, que cumplieron con los criterios de definición de caso de coqueluche y los contactos de casos confirmados. *Resultados:* Se evaluaron 1.074 pacientes, 102 (9,49%) fueron confirmados por RPC. La proporción de casos confirmados fue: en 2006: 35,5%; 2007: 21,2%; 2008: 4,9%. En los años 2009 y 2010 no se detectaron casos. El 67,6% requirió internación con una duración de 6 días. El 94,2% de los pacientes hospitalizados fue menor de 6 meses y en los ambulatorios el 42,8%. El 27,5% presentaba condiciones médicas pre-existentes, siendo prematuridad y desnutrición las más frecuentes. La evolución de la enfermedad fue grave en 23,1% de los casos, los cuales no habían iniciado el calendario de vacunaciones. Se presentó hipertensión pulmonar grave en 5 pacientes. La letalidad fue de 4,9%. *Discusión:* La enfermedad afectó principalmente a lactantes < 6 meses, no vacunados o con menos de 3 dosis. La bacteria también se detectó entre adultos y adolescentes.

Referencias bibliográficas

1.- Mattoo S, Cherry J. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other Bordetella subspecies. Clin Microbiol Rev 2005; 18 (2): 326-82.

2.- World Health Organization. Pertussis vaccines: WHO position paper. Wkly Epidemiol Rec 2010; 85 (40): 385-400.

3.- Crowcroft N S, Stein C, Duclos P, Birmingham M. How best to estimate the global burden of pertussis? Lancet Infect Dis 2003; 3 (7): 413-8.

4.- Mooin F, Van Loo I, King A. Adaptation of *Bordetella pertussis* to vaccination: a cause for its reemergence?. Emerg Infect Dis 2001; 7 (3): 526-8.

5.- Mooi F R, He Q, Van Oirschot H, Mertsola J. Variation in the *Bordetella pertussis* virulence factors pertussis toxin and pertactin in vaccine strains and clinical isolates in Finland. Infect Immun 1999; 67 (6): 3133-4.

6.- Fingermann M, Fernández J, Sisti F, Rodríguez M E, Gatti B, Bottero D, et al. Differences of circulating *Bordetella pertussis* population in Argentina from the strain used in vaccine production. Vaccine 2006; 24 (17): 3513-21.

7.- World Health Organization/ data and statistics. http://www.who.int/research/en /(accedido en mayo de 2013).

8.- Tanaka M, ViteK C, Brian F, Bisgard K, Tate J, Murphy T. Trends in pertussis among infants in the United States, 1980-1999. JAMA 2003; 290 (22): 2968-75.

9.- No author listed. Outbreaks of respiratory illness mistakenly attributed to pertussis. New Hampshire, Massachusetts, and Tennessee, 2004-2006. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep 2007; 56 (33): 837-42.

10.- Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis: Surveillance and Reporting. Disponible en: http://www.cdc.gov/pertussis/surv-reporting.html. (accedido en mayo de 2013).

11.- Cherry J. Epidemic Pertussis in 2012- The resurgence of a vaccine-preventable disease. N Engl J Med 2012; 367; (9): 785-7.

12.- Donoso A, Arriagada D, Cruces P, Díaz F. Coqueluche grave: estado del arte. Rev Chilena Infectol 2012; 29 (3): 290-306

13.- Ulloa-Gutiérrez R, Hozbor D, Avila-Agüero M, Caro J, Wirsing von König C H, Tan T, et al. The global pertussis initiative meeting report from the Regional Latin America Meeting, Costa Rica, 5-6 december, 2008. Human Vaccines 2010; 6 (11): 876-80.

14.- Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Epidemiología. Coqueluche. Boletín Epidemiológico Anual, Ministerio de Salud, Argentina, 2006: 9-10.

15.- Ministerio de Salud de la Nación. Tos convulsa: Aumento de casos y muertes. Dirección de Epidemiología. Ministerio de Salud de la Nación. www.msal.gov.ar/images/stories/alertas_epidemiologia/2012/alerta-1-tos-convulsa-2012.pdf (accedido en mayo de 2013).

16.- Grimprel E, Begue P, Anjak I. Comparison of polymerase chain reaction, culture and western immunoblot serology for diagnosis of *Bordetella pertussis* infection. J Clin Microbiol 1993; 31 (10): 2745-50.

17.- Horcajada Herrera I, Hernández Febles M, González J R, Colino Gil E, Bordes Benitez A, Pena López M J. Estudio clínico-epidemiológico de la infección por *Bordetella pertussis* en la isla de Gran Canaria en el período 2003-2007. An Pediatr 2008; 69 (3): 200-4.

18.- Nieto Guevara J, Luciani K, Melián M, Durán M, Estripeaut D. Hospitalizaciones por *Bordetella pertussis*: experiencia del Hospital del Niño de Panamá, período 2001-2008. An Pediatr (Barc) 2010; 72 (3): 172-8.

19.- Gentile A, Lucion F, Salvay M C, Romanin V. Infección por *Bordetella pertussis*: una enfermedad siempre vigente. Rev Hosp Niños Buenos Aires 2006; 48 (219): 218-28.

20.- Romanin V, Salvay M C, Man C, Mistchenko A, Gentile A. Brote de *Bordetella pertussis* en un hospital pediátrico. Rev Hosp de Niños R. Gutiérrez 2005; (47) 214: 211-6.

21.- Hozbor D, Mooi F, Flores D, Weltman G, Bottero D, Fossati S, et al. Pertussis epidemiology in Argentina: trends over 2004-2007. J Infect 2009; 59 (4): 225-31.

22.- Riva Posse C, Miceli I. Evolución de la coqueluche en la Argentina a finales del siglo XX. Medicina 2005; 65 (1): 7-16.

23.- Aristimuño H, Muga O, Cilla G, Piñeiro L, Zapico M S, Pérez-Yarza E G. Tos ferina en el primer año de vida en una región con elevada cobertura vacunal. An Pediatr (Barc) 2011; 75 (3): 194-8.

24.- Gentile A. Infección por *Bordetella pertussis*. Arch Argent Pediatr 2010; 108 (1): 78-81.

25.- Gentile A, Salgueiro A, Bournissen F, Romanin V, Bulgheroni S, Gaiano A, et al. Costos de la enfermedad por *Bordetella pertussis* en hospitales terciarios de la Argentina. Arch Argent Pediatr 2013; 111 (4): 295-302.

26.- Fry N, Duncan J, Wagner K, Tzivra O, Doshi N, Litt D. Role of PCR in the diagnosis of pertussis infection in infants: 5 years´experience of provision of a same-day real time PCR service in England and Wales from 2002 to 2007. J Med Microbiol 2009; 58 (8): 1023-9.

27.- Bayhan G I, Tanir G, Nar-Otgun S, Aydin-Teke T, Metin-Timur O, Nur Öz F. The clinical chracteristics and treatment of pertussis patients in a tertiary center over a four-year period. T Turkish J Pediatr 2012; 54 (6): 596-604.

28.- Vieira M, Días J, Queirós L, Correia A. Internamentos por tosse convulsa Regiao Norte 2000-2006. Acta Med Port 2010; 23 (4): 605-12.

29.- Kwon H J, Yum S K, Coi U Y, Lee S Y, Kim J H, Kang J H. Infant pertussis and household transmission in Korea. J Korean Med Sci 2012; 27 (12): 1547-51.

30.- Caro J J, Getsios D, Payne K, Annemans L, Neummann P J, Trindade E. Economic burden of pertussis and the impact of immunization. Pediatr Infect Dis J. 2005; 24 (5 Suppl): S48-54.

31.- Christie C D, Baltimore R S. Pertussis in neonates. Am J Dis Child 1989;143: 1199-202.

32.- Crowcroft N S, Booy R, Harrison T. Severe and unrecognized: pertussis in UK infants. Arch Dis Child 2003; 88 (9): 802-6.

33.- Centers for Disease Control and Prevention. 2002. Pertussis United States, 1997-2000. http://www.cdc.gov/nip/ed/slides/pertussis8p.ppt.

34.- Smith C, Vyas H. Early infantile pertussis; increasingly prevalent and potentially fatal. Eur J Pediatr 2000; 159 (12): 898-900.

35.- No author listed. Pertussis epidemic-Washington, 2012. MMWR Morbid Mortal Wkly Rep 2012; 61 (28): 517-22.

36.- Nataprawira H, Somasetia D, Sudarwati S, Kadir M, Sekarwana N. Critical pertussis in a young infant requiring mechanical ventilation. Case Rep Emerg Med 2013; ID 125043,http://dx.doi.org/10.1155/2013/125043.

37.- Lee L H, Pichichero M E. Costs of illness due to *Bordetella pertussis* in families. Arch Fam Med 2000; 9 (10): 989-96.

38.- O´Brien J A, Caro J J. Hospitalization for pertussis: profiles and case costs by age. BMC Infect Dis 2005; 41 (5): 57.

39.- Pierce C, Klein N, Peters M. Is leukocytosis a predictor of mortality in severe pertussis infection? Intensive Care Med 2000; 26 (10): 1512-4.

40.- Tuyen J M, Bisgard K. Community settings. Pertussis Guide 2000, Cap II: http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pertussis-guide/downloads/chapter10.pdf. Centers for Disease Control And Prevention:USA (accedido 18 de septiembre de 2012).

41.- Perret C, Viviani T, Peña A, Abarca K, Ferrés M. Fuente de infección de *Bordetella pertussis* en lactantes hospitalizados por coqueluche. Rev Med Chile 2011; 139: 448-54.

42.- Nelson J D. The changing epidemiology of pertussis in young infants. The role of adults as reservoirs of infection. Am J Dis Child 1978; 132 (4): 371-3.

43.- Senzilet L D, Halperin S A, Spika J S. Pertussis is a frequent cause of prolonged cough illness in adults and adolescents. Clin Infect Dis 2001; 32 (12):1691-7.

44.- Wendelboe A, Hudgens M, Poole C H, Van Rie A. Estimating the role of casual contact from the community in transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. 2007. Emerg Themes Epidemiol 2007; 4: 15.

45.- Jardine A, Conaty S , Lowbridge C, Thomas J, Staff M, Vally H. Who gives pertussis to infants? Source of infection for laboratory confirmed cases less tan 12 month of age during an epidemic, Sydney, 2009. Commun Dis Intell 2010, 34: 116-21.

46.- Baptista P, Magalhaes V, Rodrigues L. Children with pertussis inform the investigation of other pertussis cases among contacts. BMC Pediatrics 2007; 7: 21.

47.- Cherry J. Pertussis vaccines for adolescents and adults. Pediatrics 2005; 116 (3); 755-6.