



Caracterización de la infección por *Bordetella pertussis*, *Bordetella* spp. y coqueluche en la provincia de Córdoba, Argentina

Víctor O. Giayetto, Sebastián Blanco, Arnaldo Mangeaud, María G. Barbás, Analía Cudolá y Sandra V. Gallego

Universidad Nacional de Córdoba, Córdoba, Argentina

Facultad de Ciencias Médicas.
Cátedra de Bacteriología y Virología Médicas (VOG).
Instituto de Virología (SVG).
Facultad de Ciencias Exactas, Físicas y Naturales.
Cátedra de Bioestadística (AM).

Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba.
Laboratorio Central (SB, MGB, AC).

Recibido: 22 de noviembre de 2016

Aceptado: 10 de marzo de 2017

Financiamiento: No hubo
Conflictos de interés: se declaran inexistentes.

Correspondencia a:
Víctor O. Giayetto
voyetto@gmail.com

Features of *Bordetella pertussis*, *Bordetella* spp. infection and whooping cough in Córdoba province, Argentina

Introduction: Whooping cough is a re-emerging infection in the world and Latin America. **Objective:** It was considered relevant to investigate the clinical and epidemiological profile of *Bordetella* spp. and *Bordetella pertussis* infection in Córdoba province, Argentina; evaluating, at the same time, the co-infection with virus producing respiratory infections that may be confused with whooping cough. **Material and Methods:** All whooping cough suspected cases were studied by Polymerase Chain Reaction, amplifying the repeated insertion sequence (IS) 481 and the promoter gene encoding pertussis toxin, between 2011 and 2013. The data were obtained from the clinical and epidemiological records. **Results:** From 2,588 whooping cough suspected cases, 11.59% was infected by *Bordetella* spp. and 9.16% was confirmed as *Bordetella pertussis* infection. The rate of infection was 7.22 and 1.84 per 100,000 for 2011 and 2012, respectively. The infection presented a seasonal tendency and it was mainly found on the group of children between 13 and 24 months old. The co-infection with virus producing respiratory infections, were uncommon. Paroxysmal cough, cyanosis and/or vomiting were predictors of the infection for *Bordetella pertussis*. **Discussion and Conclusions:** To deal with the re-emergence of whooping cough is important the knowledge of the regional epidemiological situation. This paper shows the situation of these infections in the regional clinical and epidemiological context, and makes the information available for health decision-making.

Key words: Whooping cough; *Bordetella pertussis*; *Bordetella* spp.; Córdoba.

Palabras clave: Coqueluche; *Bordetella pertussis*; *Bordetella* spp.; Córdoba.

Introducción

Coqueluche es una infección endemo-epidémica, cosmopolita e inmunoprevenible¹⁻⁴ con potencial gravedad, mayor riesgo de complicaciones y mortalidad en niños bajo 6 meses de edad²⁻⁶, siendo los adolescentes y adultos un reservorio importante del agente etiológico⁷. La infección no tiene un modelo estacional particular, es altamente contagiosa^{5,8,9} y se presenta con ciclos epidémicos cada 3 a 5 años^{3,4,5,10,11}. Clínicamente evoluciona en dos fases: catarral y paroxística^{1,2,6}.

La bacteria *Bordetella pertussis*, su principal agente etiológico, es una de las diez especies del género *Bordetella*^{2-4,12} y hay otras especies que también infectan al ser humano: *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Bordetella holmesii* y *Bordetella hinzii*^{2,12,13}. *Bordetella pertussis*, posee múltiples factores de virulencia responsables de la clínica de la enfermedad, siendo la toxina pertussis (TP) exclusiva para esta especie^{1,8}.

La infección por *B. pertussis* es un importante problema de Salud Pública. Para la Organización Mundial de la Salud (OMS) fue responsable de 16 millones de casos y de aproximadamente 195.000 muertes infantiles en 2008. Actualmente se la reconoce como una infección/enfermedad re-emergente y la aparición de casos en la adolescencia y en adultos jóvenes es compleja y parece ser el resultado de varios factores^{3,7,11,14}.

En los últimos años; Australia, Canadá, Italia, Japón, Países Bajos, Suiza y Estados Unidos han comunicado un aumento en la incidencia de la enfermedad^{3,4,14}. En países de Latinoamérica se presenta una situación epidemiológica similar^{2,7,14-17}. En Argentina se viene registrando desde el año 2002 un aumento sostenido del número de casos y se han comunicado en distintas localidades y provincias del país^{10,11,18-20}, a pesar del esquema de vacunación actual²¹.

Existe una enfermedad clínicamente similar a coqueluche, el síndrome coqueluchoide (SC). Este término se ha empleado para denotar los signos y síntomas indistin-



guibles de coqueluche, cuando no se puede demostrar la presencia de *B. pertussis* o *B. parapertussis*^{5,12,13,18,22,23}. El SC puede estar asociado a las infecciones por virus respiratorio sincicial (VRS), adenovirus (ADV), virus influenza A o B, virus parainfluenza y metapneumovirus, como así también a las infecciones por *Chlamydia* spp., *Mycoplasma pneumoniae*, *B. holmesii* y *B. bronchiseptica*^{5,12,13,18,22,23}. El SC tiene distribución mundial y se produce periódicamente en epidemias.

Debido a la importancia sanitaria actual de las infecciones respiratorias por *B. pertussis* y *Bordetella* spp. como re-emergentes en Argentina y en el mundo, resultó de interés caracterizar el perfil clínico y epidemiológico de estas infecciones en la provincia de Córdoba, evaluando además, la frecuencia de infecciones de etiología viral que, por cursar con un síndrome coqueluchoide (SC), pueden ser confundidas con cuadros de coqueluche.

Materiales y Métodos

Muestras clínicas

El diagnóstico definitivo y confirmatorio de los casos sospechosos de coqueluche en la provincia de Córdoba, tanto del sector público como del sector privado, está centralizado en el Laboratorio Central, dependencia del Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba. Se realizó un estudio descriptivo a partir del análisis de un total de 2.649 casos sospechosos de coqueluche que fueron derivados al Laboratorio Central, entre marzo de 2011 y febrero de 2013.

Se entiende por *caso sospechoso* a los siguientes individuos: niños bajo 6 meses de edad, que presenten una infección respiratoria aguda, con al menos uno de los siguientes síntomas: apnea, cianosis, estridor inspiratorio, vómitos después de toser o tos paroxística; niños sobre 6 meses hasta 11 años, que presenten tos de 14 o más días de duración acompañado de uno o más de los siguientes síntomas: tos paroxística, estridor inspiratorio o vómitos después de la tos, sin otra causa aparente y, sobre los 11 años con tos persistente de 14 o más días de duración, sin otra sintomatología acompañante.

De las 2.649 muestras de aspirado nasofaríngeo y/o hisopado nasofaríngeo fue posible estudiar por reacción de polimerasa en cadena (RPC) a 2.588 (97,7%), ya que las muestras de 61 pacientes no eran aptas para su procesamiento por técnicas de biología molecular. La muestra clínica iba acompañada de una ficha epidemiológica que era llenada por el médico que asistía al paciente al momento de la consulta, exigencia del Laboratorio Central de la Provincia de Córdoba. No se necesitó de la aprobación de un Comité de Ética para la realización de este trabajo ya que los datos vertidos en el mismo no comprometen la identidad de los pacientes y corresponden a datos

que deben ser procesados en los sistemas de vigilancia provincial y posteriormente nacional.

A 810 muestras (31,29%) del total de muestras enviadas (810/2.588) se les realizó, además; por decisión y solicitud médica, el diagnóstico diferencial para infecciones respiratorias virales.

Diagnóstico molecular de *Bordetella* spp. y *Bordetella pertussis*

La extracción del ácido nucleico bacteriano se realizó a partir de 200 µl de muestra de aspirado nasofaríngeo utilizando el equipo QIAamp DNA Minikit Qiagen, Center Mainz, Germany, siguiendo estrictamente las indicaciones del fabricante (Qiagen. QIAamp DNA. Mini and Blood Mini Handbook, 2012).

El diagnóstico molecular de *Bordetella* spp. y *B. pertussis* se realizó mediante la amplificación por reacción de polimerasa en cadena (RPC) de dos secuencias diferentes del genoma bacteriano: la secuencia repetida de inserción (IS) 481 y la región promotora del gen que codifica para la TP, respectivamente²⁴.

Los productos de la amplificación se visualizaron por corrida electroforética en geles de agarosa al 2%, teñidos con 1x de SYBR Safe DNA Gel Stain (10000x)²⁴.

Detección por inmunofluorescencia (IF) de antígenos virales. Para la detección de antígenos virales por IF (VRS, ADV, influenza A, influenza B, parainfluenza 1, 2 y 3) se utilizó el equipo comercial Respiratory Panel 1, Viral Screening & Identification, IFA Kit, Millipore Light Diagnostic, Cat. N° 3105. 20017, Millipore (UK) Ltd., siguiendo estrictamente las indicaciones del fabricante.

Análisis estadístico

Se trabajó con una base de 2.649 registros utilizando el programa InfoStat, Software Estadístico, versión 2008²⁵. Se estimaron los porcentajes de ocurrencia de las variables categóricas tomadas. Mediante la prueba χ^2 se realizaron test de independencia entre variables. A los fines de encontrar una combinación de variables que predijeran las infecciones por *Bordetella* spp. y *B. pertussis*, se realizaron análisis de regresiones logísticas múltiples con el método paso a paso. Este método permitió incorporar sólo aquellos signos y síntomas significativos²⁷. En todos los casos el nivel de significación utilizado fue de 5%.

Resultados

Características epidemiológicas

La población derivada para el diagnóstico de coqueluche correspondió a 48,5% varones y 51,4% mujeres, siendo esta diferencia no significativa (p : 0,1521). El rango etario estudiado correspondió a una población de individuos cuyo rango iba desde niños bajo un mes de



edad, a personas sobre 15 años. La mediana etaria se encuentra en el grupo de niños bajo un mes de vida. El grupo etario más representado fue el de niños entre 1 y 6 meses de vida (65,9%: 1.747/2.649), seguido por los niños bajo un mes de vida (12,1%: 321/2649) ($p < 0,0001$) (Figura 1).

De 2.588 muestras estudiadas por RPC, 300 resultaron positivas para la secuencia IS 481 y, de éstas, 237 fueron además positivas para la región promotora del gen que codifica para TP. Así, la frecuencia de infección por *Bor-*

detella spp. fue de 11,5% (300/2.588), correspondiendo 9,1% (237/2588) del total de muestras estudiadas a una infección confirmada por *B. pertussis* y 63 casos (2,4%) fueron causados probablemente por otras especies del género *Bordetella*, ya que fueron negativas para el gen de la TP.

Se observó una relación significativa entre la incidencia de infección por *Bordetella* spp. y los pacientes que eran originarios de otras provincias de Argentina ($p < 0,0001$). Así, de las 16 muestras correspondientes a pacientes originarios de otras provincias, 6 fueron positivas para *Bordetella* spp. (37,5%: 6/16). De ellas, 2 correspondieron a la provincia de Santa Fe, 2 a Santiago del Estero, 1 a San Luis y 1 a La Rioja; y 4 de éstas, fueron positivas para *B. pertussis* (una muestra de cada provincia mencionada). (Tabla 1).

También se encontró una relación significativa entre la infección por *Bordetella* spp. y los pacientes con edades entre 13 y 24 meses de vida ($p: 0,013$) (Figura 2).

Se encontró una asociación significativa entre la infección por *B. pertussis* y el lugar de origen pero no con la edad de los pacientes ($p: 0,0004$) (Tabla 1). Cuando se analizó el lugar de origen de los pacientes del interior de la provincia de Córdoba se observó que 24 de los 26 departamentos provinciales derivaron 890 muestras clínicas con sospecha de coqueluche para diagnóstico molecular. De las 890 muestras del interior provincial, 129 (14,4%: 129/890) fueron positivas para *Bordetella* spp. y de éstas, 103 (79,8%: 103/129), fueron positivas para *B. pertussis*. Respecto a los datos de vacunación fue imposible obtener resultados fidedignos debido a que en más de 50% de los casos no se había completado el dato de vacunación en las fichas correspondientes.

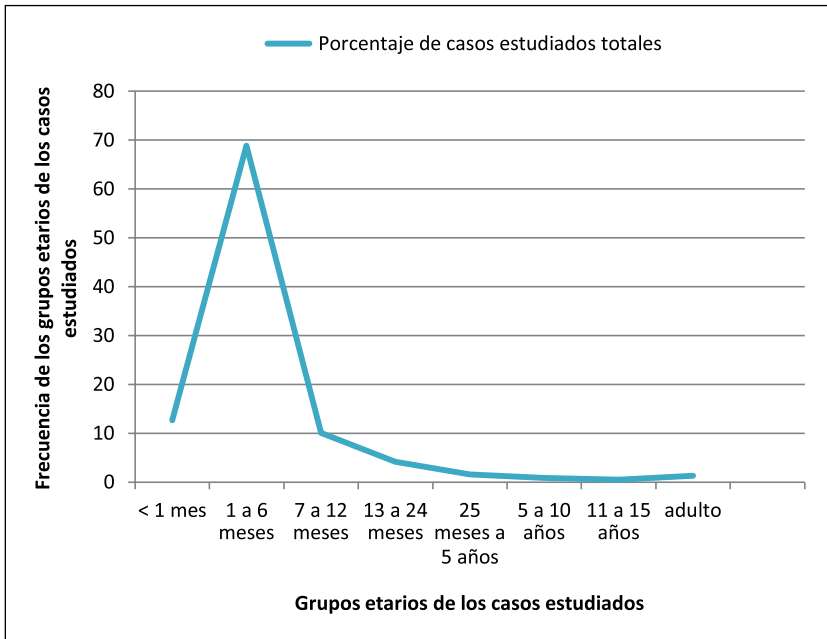


Figura 1. Distribución etaria de los casos sospechosos estudiados.

Tabla 1. Relación entre la infección por *Bordetella* spp. y *Bordetella pertussis* con género y localidad de los pacientes estudiados

	N	Infección por <i>Bordetella</i> spp.				p	Infección por <i>Bordetella pertussis</i>				p
		n	Negativos	n	Positivos		n	Negativos	n	Positivos	
Género						0,6184					
Femenino	1.288	1.132	87,8	156	12,1		1.164	90,3	124	9,6	0,5372
Masculino	1.212	1.073	88,5	139	11,5		1.104	91,0	108	8,9	
Sin datos	88	83	94,3	5	5,6		83	94,3	5	5,6	
Localidad						< 0,0001					
Córdoba Capital	1.635	1.477	90,3	158	9,6		1.510	92,3	125	7,6	
Otra ciudad ^a	890	761	85,5	129	14,5		787	88,4	103	11,6	
Otra provincia ^b	16	10	62,5	6	37,5		12	75	4	25	0,0004
Sin datos	47	40	85,1	7	14,9		42	89,3	5	10,6	

^aOtras ciudades departamentales del interior de la provincia de Córdoba. ^bMuestras correspondientes a pacientes cuyo lugar de origen es otra provincia (Santa Fe, Santiago del Estero, San Luis, La Rioja).

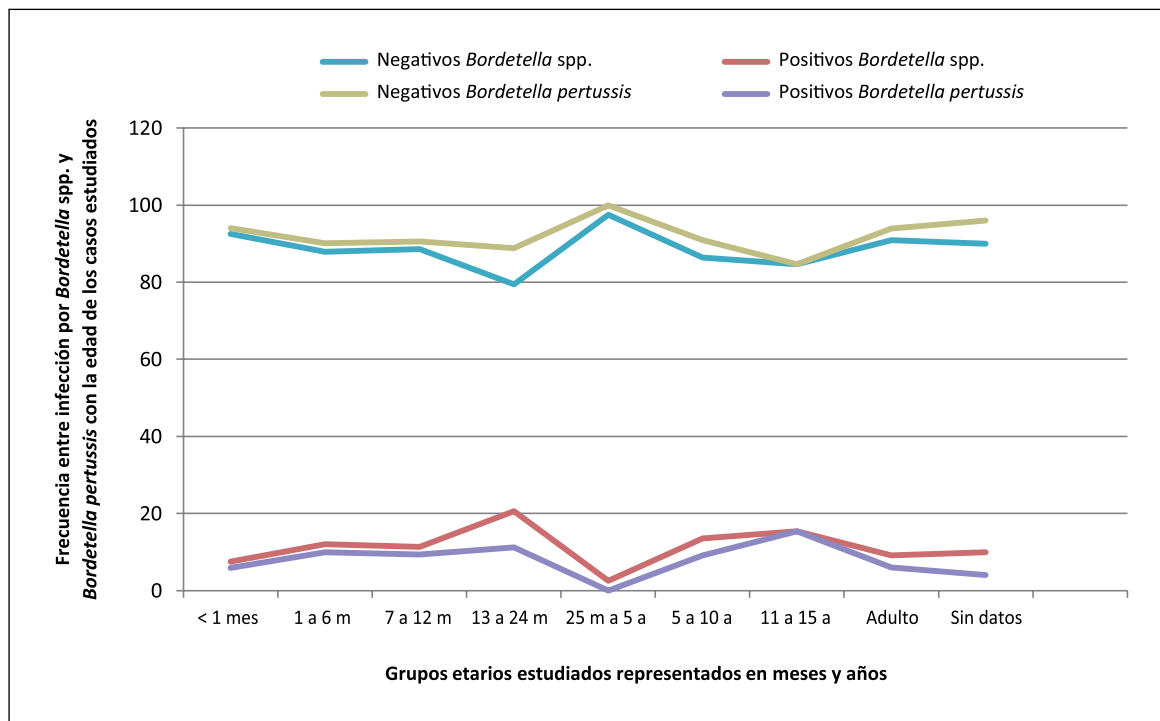


Figura 2. Distribución etaria de las frecuencias de las infecciones por *Bordetella* spp. y *Bordetella pertussis* de los casos sospechosos estudiados.

Características clínicas

Los signos y síntomas se distribuyeron de la siguiente manera: tos (84,6%: 2.216/2.618), tos paroxística (49,6%: 1.298/2.617), síntoma catarral (69,2%: 1.812/2.618), apnea (15,5%: 408/2.618), cianosis (41,5%: 1.086/2.617), vómitos (29,2%: 766/2.616) y estridor (11%: 288/2.618). Treinta y un individuos fueron descartados por no presentar las fichas clínico-epidemiológicas completas.

Se observó una asociación significativa entre la infección por *Bordetella* spp. y *B. pertussis* con tos paroxística, cianosis, vómitos y estridor; sin embargo, la asociación con la tos y el síntoma catarral no resultó significativa. Si bien hubo asociación significativa entre la infección por *B. pertussis* y el síntoma apnea, no fue así entre este síntoma y la infección por *Bordetella* spp. (Tabla 2).

A partir de los resultados de las regresiones logísticas se observó que tanto la tos paroxística, la cianosis y los vómitos representan manifestaciones clínicas con un buen valor predictor (pendientes positivas) para infección por *Bordetella* spp., mientras que el síntoma catarral representa un posible factor de protección (con pendiente negativa). Así, un paciente con ausencia de tos paroxística, cianosis y vómitos, en presencia de síntoma catarral, tiene una probabilidad de 0,0522 (5,2%) de estar infectado con *Bordetella* spp., mientras que un paciente con presencia de tos paroxística, cianosis y vómitos en

ausencia de síntoma catarral posee una probabilidad de 0,3607 (36,0%) de estar infectado con *Bordetella* spp. El mismo análisis se hizo para la infección por *B. pertussis*, incorporándose las variables tos paroxística, cianosis y síntoma catarral y se pudo observar que la presencia de tos paroxística y de cianosis representan un buen valor predictor para la infección por *B. pertussis*, mientras que la presencia de síntoma catarral podría ser un posible factor de protección de la infección. Se observó que un paciente con ausencia de tos paroxística y cianosis y presencia de síntoma catarral tiene una probabilidad de 0,0261 (2,6%) de estar infectado por *B. pertussis*, mientras que el mismo paciente con presencia de tos paroxística y cianosis en ausencia de síntoma catarral tiene una probabilidad de 0,2567 (25,6%) de estar infectado por el agente.

Infecciones virales en la población estudiada

De las 2.588 muestras procesadas para diagnóstico de coqueluche, 810 (31,2%) fueron estudiadas para infecciones por virus respiratorios a solicitud del médico tratante. Las muestras estudiadas correspondieron a casos sospechosos de SC resultando 43,5% (353/810) positivas para VRS; 0,4% (4/810) para ADV; 0,4% (4/810) para virus parainfluenza 1; 2,4% (20/810) para virus parainfluenza 3; 0,1% (1/810) para virus influenza A y 0,1% (1/810) para virus influenza B. Ninguna muestra fue positiva para virus parainfluenza 2.



Tabla 2. Relación entre la infección con *Bordetella* spp. y *Bordetella pertussis* y signos y síntomas en los pacientes evaluados

Signo y/o Síntoma		Infección por <i>Bordetella</i> spp.				Infección por <i>Bordetella pertussis</i>			
		% de casos negativos	% de casos positivos	χ^2	p	% de casos negativos	% de casos positivos	χ^2	p
Tos	Ausente	86,7	13,3	1,41	0,2	89,9	10,0	0,4	0,49
	Presente	88,7	11,3			91,0	8,9		
Tos paroxística	Ausente	92,2	7,7	37,7	< 0,001	95,0	4,9	56,8	< 0,001
	Presente	84,5	15,5			86,5	13,4		
Síntoma catarral	Ausente	85,7	14,3	8,45	0	88,8	11,1	5,7	0,017
	Presente	89,6	10,4			91,8	8,2		
Apnea	Ausente	88,8	11,2	2,34	0,1	91,3	8,6	4,0	0,044
	Presente	86,1	13,9			88,2	11,8		
Cianosis	Ausente	92,1	7,9	47,8	< 0,001	94,3	5,6	53	< 0,001
	Presente	83,2	16,8			85,9	14,0		
Vómitos	Ausente	89,7	10,3	10,7	< 0,001	92,0	7,9	10,5	0,001
	Presente	85,2	14,8			88,0	12,0		
Estridor	Ausente	89	11	7,5	0	91,3	8,7	4,6	0,031
	Presente	83,5	16,5			87,3	12,6		

En negrita se indican los porcentajes observados que difieren significativamente de los casos esperados.

Tabla 3. Infección por virus con tropismo por el tracto respiratorio en los pacientes con y sin infección por *Bordetella pertussis*

		Infección por <i>Bordetella pertussis</i>			
		% de casos negativos	% de casos positivos	χ^2	p
VRS	Ausente	90,3	9,6	21,6	< 0,001
	Presente	98,3	1,7		
Adenovirus	Ausente	93,8	6,2	0,26	0,61
	Presente	100	0		
Para 1	Ausente	93,8	6,2	0,26	0,61
	Presente	100	0		
Para 2	Ausente	93,8	6,1	---	---
	Presente	---	---		
Para 3	Ausente	94,0	5,9	2,76	0,10
	Presente	85	15		
Influenza A	Ausente	93,8	6,2	0,07	0,80
	Presente	100	0		
Influenza B	Ausente	93,8	6,2	0,07	0,80
	Presente	100	0		

En negrita se indican los porcentajes observados que difieren significativamente de los porcentajes de casos esperados.

En el período 2011-2013 se presentó co-infección entre *B. pertussis* y VRS en 1,7% de los pacientes (6/353); sin embargo, no se encontró asociación significativa entre ambas infecciones ($p < 0,0001$) (Tabla 3). Si bien hubo co-infección entre *B. pertussis* y virus parainfluenza 3 en 15% (3/20) de los pacientes en el año 2011, dicha asociación tampoco fue significativa. Además, no se observó co-infección entre *B. pertussis* y virus parainfluenza 3 en el año 2012 (Tabla 3).

Incidencia anual de infección por *Bordetella* spp. en el período 2011-2013

Al compararse las incidencias de infección anual por *Bordetella* spp., se observó que la incidencia fue significativamente mayor en el período 2011-2012 que en el año período 2012-2013. Para ese primer período, la frecuencia de casos positivos de infección por *Bordetella* spp. fue de 22,4% (239/1.067) y para el segundo período fue de 4,0% (61/1.521) ($p < 0,0001$), destacándose un significativo incremento de la incidencia en los meses de marzo de 2011 y desde agosto de 2011 a febrero de 2012. Se pudo demostrar que la tasa de incidencia para los casos de coqueluche en Córdoba en el año 2011 fue de 7,22 por 100.000 habitantes y para el 2012 de 1,84 por 100.000 habitantes (la población de la provincia de Córdoba en el censo 2010 fue 3.308.876 habitantes) (Figura 3).



Discusión

Coqueluche es una enfermedad de denuncia obligatoria en Argentina (Ley 15.465) y es actualmente uno de los principales problemas de Salud Pública en el mundo^{14,16,17,19,20,26}. Tanto a nivel nacional como provincial se realiza la vigilancia de la enfermedad y el reporte de los casos de infección por *Bordetella* spp. y *Bordetella pertussis*²⁶.

El análisis, evaluación y comunicación de los datos que surgen del diagnóstico de coqueluche resultan de interés para aportar al conocimiento de la emergencia de esta infección y al diseño de políticas sanitarias. Por ello, se presentan en este trabajo los datos clínicos y epidemiológicos resultantes de la evaluación de todos los casos sospechosos de coqueluche de pacientes de la provincia de Córdoba (principal provincia mediterránea de Argentina), derivados entre el 1° de marzo de 2011 y el 28 de febrero de 2013.

Según la OMS, la región de las Américas fue responsable de aproximadamente 7% de los casos de coqueluche en el mundo desde el año 2005. En Sudamérica, incluyendo Argentina, se ha reportado un incremento en los casos de coqueluche^{1,2,10,11,14-17,19,20,26}.

En este trabajo se reporta infección por *Bordetella* spp. en 11,5% de los casos estudiados (300/2.588) y en 9,1% del total (237/2.588), se confirmó infección por *B. pertussis*. Si bien, la mayoría de las infecciones por *Bordetella* spp. fueron producidas por *B. pertussis*, los resultados sugieren que en 2,4% del total de casos estudiados (63/2.588), la infección podría deberse a otra especie del género. Se ha descrito que otras especies de *Bordetella* pueden producir infecciones respiratorias en el ser humano^{6,12,13}.

La población estudiada estaba constituida por niños. El mayor porcentaje lo constituían los niños bajo 6 meses de edad, que no presentaron diferencias significativas de género. Estos datos son coincidentes con las casuísticas presentadas por otros autores en el ámbito nacional e internacional en niños bajo 1 año^{2-4,10,11,14-16}.

Pese a que el grupo etario más numeroso entre los casos sospechosos derivados correspondió a niños bajo 6 meses, la infección por *Bordetella* spp. se concentró principalmente en el grupo de niños entre 13 y 24 meses. Este hallazgo podría deberse a la vigilancia sostenida que se viene realizando en los últimos años en Argentina, la cual permite el mayor acceso al diagnóstico en casos que probablemente permanecían sin diagnóstico etiológico. No puede descartarse la posibilidad de que alguno de los individuos infectados de este grupo etario no haya recibido la cobertura de vacunación adecuada, pues no fue posible analizar el estado vacunal de la totalidad de los niños. Se conoce que la reinfección con *Bordetella* spp. es posible, ya que ni la primo-infección ni la vacuna dejan inmunidad de por vida^{26,27}.

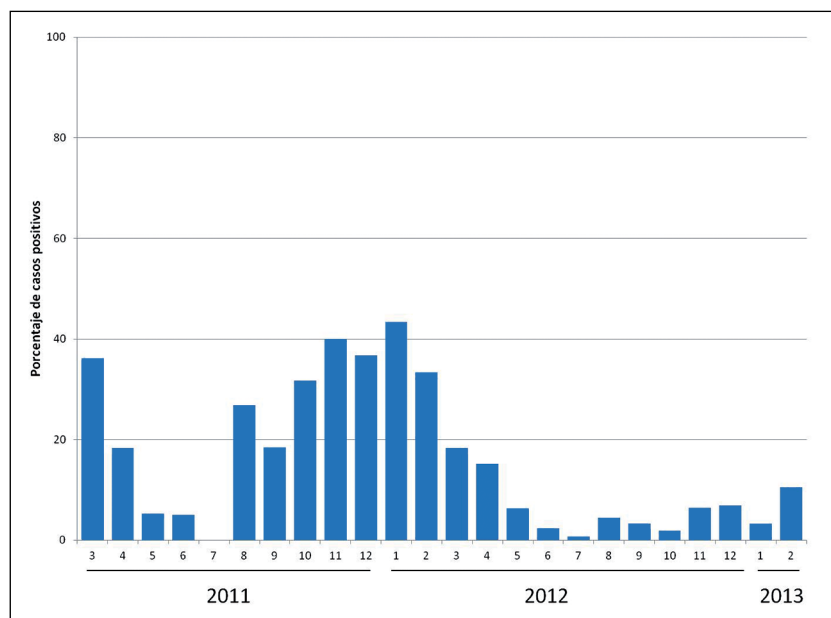


Figura 3. Porcentaje de casos positivos de infección por *Bordetella* spp. en el período 2011-2012-2013.

En el año 2011, todas las provincias en Argentina tuvieron casos confirmados de coqueluche, a excepción de la provincia de La Rioja^{3,4,10,11,26} y la distribución de la enfermedad en las provincias argentinas fue asimétrica^{11,26}. Entre los años 2005 y 2008 en la provincia de Córdoba se registraron 1.471 casos sospechosos de coqueluche, de los cuales 477 (32,4%) provenían de otros departamentos provinciales²⁸. El mayor número de muestras derivadas del interior provincial en el período estudiado de dos años (2011-2012) en esta casuística comparado con el período 2005-2008²⁸, muestra claramente que ha mejorado el reporte de casos de coqueluche en la provincia.

Las cifras de infección por *Bordetella* spp. registradas, fueron 1.498 casos positivos durante el año 2011 y 1.135 durante el año 2012 en todo el territorio nacional^{23,26}. La tasa de incidencia fue de 7 por 100.000 habitantes en nuestro país para el año 2011, similar a la de los Estados Unidos de América para el mismo período (6 por 100.000 habitantes)¹⁰. Los resultados de este trabajo muestran tendencias coincidentes para Córdoba con el resto del país. La frecuencia de casos de infección por *Bordetella* spp. disminuyó en esta casuística entre los períodos 2011-2012 y 2012-2013. Esto último, concuerda con lo que ocurrió en nuestro país como consecuencia de los períodos inter-epidémicos esperados para coqueluche cada 3-5 años, y probablemente a esto se sumó la disminución de casos a raíz de la implementación del refuerzo de vacuna a niños mayores de 11 años a partir de 2011^{10,11,19-21,26,27}.

La mayoría de los pacientes con infección por *Bordetella* spp. y *B. pertussis* presentaron tos paroxística,



cianosis, vómitos y/o estridor; sin embargo, no hubo asociación significativa entre estas infecciones y la presencia de tos y/o síntoma catarral. En tal sentido, estos resultados indican que tanto la presencia de tos como la de síntoma catarral podrían no ser síntomas de relevancia para definir un caso como sospechoso de infección por *Bordetella* spp. y *B. pertussis*, cuando los mismos no se asocian a otro síntoma como tos paroxística, vómitos, cianosis y/o estridor. El escaso valor predictor de estos dos síntomas podría deberse a que un alto porcentaje de los individuos con SC pero sin infección por *Bordetella* spp., también los manifiesta. La presentación clínica de la enfermedad puede estar condicionada por otros factores, tales como el tratamiento temprano con antimicrobianos, el inóculo bacteriano, el tiempo de exposición, los factores adquiridos y genéticos del hospedero y el genotipo del microorganismo, factores que escaparon al diseño del presente trabajo^{3,4}.

En estudios similares, la variable tos no mostró asociación con los casos confirmados de *B. pertussis*^{3,4,10,11,23}. En otros trabajos publicados con pacientes de Argentina y de otros países, la presencia de tos durante cuatro semanas, asociada a los otros síntomas característicos, tuvo un valor predictor importante en los casos confirmados de coqueluche^{18,23}.

Se identificó como predictores independientes a la tos paroxística, la cianosis y los vómitos asociados a la infección por *Bordetella* spp. y a la tos paroxística y la cianosis asociados a la infección por *B. pertussis*. En trabajos similares, la tos paroxística fue el signo más registrado seguido de crisis de cianosis y/o cianosis posteriores a los accesos de tos, presentándose vómitos con menor frecuencia^{3,4,10,11,19,20}.

Se considera que los casos de coqueluche se registran durante todo el año³⁻⁵ aunque se describió que la infección por *Bordetella* spp. puede aumentar en verano y otoño^{3-5,10,11}. Los resultados de este estudio muestran que la infección por *Bordetella* spp. en la provincia de Córdoba presentó un modelo estacional. La mayor incidencia de casos sospechosos y confirmados de coqueluche se presentaron en el mes de marzo de 2011 y luego entre agosto de 2011 y febrero de 2012, lo que marca una tendencia estacional en los meses de primavera, verano y comienzos del otoño.

La co-infección de *B. pertussis* con otros agentes respiratorios ya fue descrita en varios estudios^{12,18,22,23}. Aunque la forma clásica de infección por *B. pertussis* presente tos en accesos, vómitos, cianosis y, eventualmente, apnea, muchas veces puede manifestarse como una infección respiratoria aguda indistinguible de la ocasionada por infecciones virales. El VRS es el virus prevalente y el más relacionado a cuadros de apnea en los niños bajo 6 meses de edad. Durante los meses fríos con alta prevalencia de infecciones por VRS, sería muy difícil establecer,

simplemente por las manifestaciones clínicas, si se trata de coqueluche o de SC^{18,22,23}. En este estudio, además de infección por *Bordetella* spp. e infección por *B. pertussis*, se realizó el diagnóstico para virus con tropismo por el tracto respiratorio a 31,2% de las muestras enviadas al laboratorio con diagnóstico presuntivo de coqueluche (810/2.588). Estas co-infecciones no fueron asociadas en forma significativa, lo cual indicaría que sendos agentes infectarían en periodos de tiempo diferentes durante el año y que es poco frecuente en nuestro medio encontrar dichas co-infecciones en niños entre 1 y 24 meses de vida. Este porcentaje de co-infección es bajo respecto a los porcentajes descritos en otros estudios^{18,22,23}.

La epidemiología de coqueluche sigue siendo un misterio y su reemergencia un problema de Salud Pública y un gran reto para las políticas sanitarias. En este trabajo se mostraron, por primera vez, las frecuencias de la infección por *Bordetella* spp. y *B. pertussis* en la provincia Córdoba y se describió el perfil clínico y epidemiológico de coqueluche en nuestro medio poniendo a disposición de la comunidad sanitaria la información para la toma de decisiones en el contexto clínico-epidemiológico regional.

El desafío para disminuir la morbilidad y la mortalidad de esta enfermedad en niños entre 1 y 24 meses de vida sería identificar las fuentes y reservorios de *B. pertussis*, aun cuando se haya aumentado la vigilancia epidemiológica y las técnicas diagnósticas sean cada vez más sensibles y específicas. Para combatir este problema se necesitan estrategias de vacunación más inclusivas y sistemáticas que permitan eliminar al agente de los posibles contactos, la transmisión del microorganismo entre los individuos, especialmente adolescentes y adultos.

Resumen

Introducción: Coqueluche es una enfermedad reemergente en el mundo y en Latinoamérica. **Objetivo:** Resultó de interés caracterizar el perfil clínico-epidemiológico de la infección por *Bordetella* spp. y *Bordetella pertussis* en Córdoba, Argentina; evaluando además, la frecuencia de infecciones de etiología viral que, por cursar con un síndrome coqueluchoide (SC), pueden ser confundidas con cuadros de coqueluche. **Material y Métodos:** Los casos sospechosos de coqueluche, se estudiaron por reacción de polimerasa en cadena; amplificando la secuencia repetida de inserción (IS) 481 y la región promotora del gen de la toxina pertussis; entre 2011 y 2013. Los datos de los pacientes se obtuvieron de las fichas clínico-epidemiológicas. **Resultados:** De 2.588 pacientes, 11,59% presentó una infección por *Bordetella* spp. y en 9,16% se confirmó una infección por *Bordetella pertussis*. La tasa de infección fue 7,22 y 1,84 por 100.000 habitantes en 2011 y 2012, respectivamente. La infección presentó



una tendencia estacional y se concentró principalmente en niños entre 13 y 24 meses. La tos paroxística, cianosis y/o vómitos fueron predictores de la infección por *B. pertussis*. La coinfección con virus productores de infecciones respiratorias fue poco frecuente. *Discusión*

y *Conclusiones*: Es fundamental el conocimiento de la situación epidemiológica regional. Este trabajo presenta la situación de Córdoba y pone a disposición de la comunidad sanitaria la información para la toma de decisiones en el contexto clínico-epidemiológico regional.

Referencias bibliográficas

- Centers for Disease Control and Prevention. 2000 Guidelines for the Control of Pertussis Outbreaks. Centers for Disease Control and Prevention: Atlanta, GA, USA, 2000. February 1, 2002 / 51(04): 73-6.
- Cherry J D. Epidemiology of pertussis: a comparison of the epidemiology of the disease pertussis with the epidemiology of *Bordetella pertussis* infection. *Pediatrics* 2005; 115: 1422-7.
- Gentile A, Romanin V S, Juárez M del V, Lución M F, Marques M de L, Mistchenko A S. Epidemiología de *Bordetella pertussis* en un hospital pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2014; 112 (1): 26-32.
- Gentile A. Infección por *Bordetella pertussis*. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108 (1): 78-81.
- American Academy of Pediatrics. Pertussis. In: Pickering L, Baker C J, Kimberlin D, Long S S, editors. Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics, 2009; p. 504-19.
- Cherry J D. Pertussis and other *Bordetella* infections. In: Feigin R D, Cherry J D, Demmler G J, Kaplan S, editors. Textbook of pediatric infectious diseases, 5th ed., Philadelphia. 2004; p. 1588-608.
- Clark T A. Changing pertussis epidemiology: everything old is new again. *J Infect Dis* 2014; 209: 978-81.
- He Q, Mertsola J. Factors contributing to pertussis resurgence. *Future Microbiol* 2008; 3: 329-39.
- Hewlett E L, Edwards K M. Clinical Practice. Pertussis-not just for kids. *N Engl J Med* 2005; 352: 1215-22.
- 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.
- Kusznierz G, Schmeling F, Cociglio R, Pierini J, Molina F, Ortellao L, et al. Características clínicas y epidemiológicas de niños con enfermedad por *Bordetella pertussis* en Santa Fe, Argentina. *Rev Chilena Infectol* 2014; 31 (4) 385-92.
- Bergfors E, Trollfors B, Taranger J, Lagergard T, Sundh, V, Zackrisson G. Parapertussis and pertussis: differences and similarities in incidence, clinical course, and antibody responses. *Int J Infect Dis* 1999; 3: 140-6.
- Bottero D, Griffith M M, Lara C, Flores D, Pianciola L, Gaillard M E, et al. *Bordetella holmesii* in children suspected of pertussis in Argentina. *Epidemiol Infect* 2013; 141 (4): 714-7.
- World Health Organization. Immunization, Vaccines and Biologicals Pertussis. World Health Organization; 2014. [On-line] http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_Pertussis_background_FINAL4_web.pdf?ua=1. (Consultado en noviembre de 2016).
- Fidela Pérez-Pérez G, Rojas-Mendoza T, Cabrera-Gaitán D. Panorama epidemiológico de la tos ferina: 19 años de estudio epidemiológico en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc* 2015; 53 (2): 164-70.
- Ulloa-Gutiérrez R, Avila-Agüero M L. Pertussis in Latin America: current situation and future vaccination challenges. *Exp Rev Vaccines* 2008; 7 (10): 1569-80.
- Ulloa-Gutiérrez R, Hozbor D, Avila-Agüero M L, Caro J, von König C H W, Tan T, et al. The global pertussis initiative meeting report from the Regional Latin American Meeting. Costa Rica, 5-6 December, 2008. *Human Vaccines* 2010; 6 (11): 876-80.
- Cosnes-Lambe C, Raymond J, Chalumeau M, Pons-Catalano C, Moulin F, de Suremain N, et al. Pertussis and respiratory syncytial virus infections. *Eur J Pediatr* 2008; 167: 1017-9.
- Riva Posse C, Miceli I. Evolución de la coqueluche en la Argentina a finales del siglo XX. *Medicina (Buenos Aires)* 2005; 65: 7-16.
- Romanin V, Agostinho V, Califano G, Sagradini S, Aquino A, Juárez M del V, et al. Situación epidemiológica de coqueluche y estrategias para su control. Argentina, 2002-2011. *Arch Argent Pediatr* 2014; 112 (5): 413-20.
- Ministerio de Salud de la Nación. Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Fundamentos de la Vacunación de Mujeres Embarazadas con Vacuna Triple Bacteriana Acelular (dtpa) Argentina 2012. 2012, p. 1-23. [On-line] http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/inmunizaciones/lineamientos_vacuna_dTpa_%20en_embarazadas.pdf. (Consultado en noviembre de 2016).
- Bellettini C, Welter de Oliveira A, Tusset C, Fiorenzano Baethgen R, Amantéa S L, Motta F, et al. Predictores clínicos, laboratoriais e radiográficos para infección por *Bordetella pertussis*. *Rev Paul Pediatr* 2014; 32 (4): 292-8.
- Moreno L, Montanaro P, Bujedo E, Cámara J, Abilar C, Terzoni M, et al. Predictores de coqueluche al ingreso en lactantes hospitalizados con infección respiratoria aguda baja. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Córdoba* 2013; 70 (2): 63-9.
- Pianciola L, Mazzeo M, Flores D, Hozbor D. Optimización del procesamiento y la conservación de muestras clínicas destinadas al diagnóstico molecular de coqueluche. *Rev Argentina Microbiol* 2010; 42: 108-13.
- Di Rienzo J A, Casanoves F, Balzarini M G, González L, Tablada M, Robledo C W. (2008) InfoStat, versión 2008, Grupo InfoStat, FCA, Universidad Nacional de Córdoba, Argentina. [On-line] <http://www.aulavirtual-exactas.dyndns.org/claroline/backends/download.php?url=LzAwVEVNVQV81Xy1DT05UUk9MX0RFX0NBTEIEQUQvTWFudWFsLUlORk9TVEFULIBERg%3D%3D&cidReset=true&cidReq=ESTID> (Consultado en noviembre de 2016).
- Ministerio de Salud de la Nación. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Boletines de Vigilancia Epidemiológica Dirección Nacional de Epidemiología. Año 2012. [On-line] <http://www.msal.gov.ar/images/stories/epidemiologia/vigilancia/sivila/tutoriales/coqueluche-tutorial-normativa-para-notificacion-sivila-2011.pdf> (Consultado en noviembre de 2016).
- Grupo Técnico Asesor sobre enfermedades prevenibles por vacunación. Informe final de la XVIII Reunión del Grupo Técnico Asesor (GTA) sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación de la Organización Panamericana de la Salud, julio de 2011. Buenos Aires, Argentina. 2011. [On-line] http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_content&view=article&id=1862%3Atechnical-advisory-group-vaccine-preventable-diseases&catid=1549%3Ainformation-products&Itemid=39430&lang=es. (Consultado en noviembre de 2016).
- Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba. Dirección de Epidemiología. Distribución geográfica por departamentos de los casos confirmados y compatibles de coqueluche. Provincia de Córdoba. Años 2005 a 2008. [On-line] http://lildbi.fcm.unc.edu.ar/lildbi/tesis/ilide_selene_de_lisa.pdf. (Consultado en noviembre de 2016).