

## *Bordetella pertussis* en Latinoamérica: ¿estamos reconociendo el problema?

R. Ulloa-Gutiérrez<sup>a</sup>, M. Hernández de Mezerville<sup>a</sup> y M.L. Ávila-Agüero<sup>b</sup>

<sup>a</sup>Servicio de Infectología. Hospital Nacional de Niños. <sup>b</sup>Ministra de Salud. Ministerio de Salud. San José. Costa Rica.

A pesar de contar con unas tasas adecuadas de coberturas vacunales contra *Bordetella pertussis* en muchos países del mundo, la tos ferina sigue siendo la enfermedad inmunoprevenible más antigua de la infancia que aún causa brotes importantes, principalmente en niños, pero también en adolescentes y adultos. El control de esta enfermedad sigue siendo un problema de salud pública tanto en países desarrollados como en aquéllos en vías de desarrollo. Los brotes epidémicos, en promedio, se presentan cíclicamente cada 3-5 años. El resurgimiento de esta enfermedad en el mundo no se ha visto influenciado por problemas de resistencia antimicrobiana como en otras enfermedades infecciosas de la infancia, puesto que *B. pertussis* sigue siendo altamente sensible a los macrólidos, y las notificaciones de resistencia son muy raras. Se ha producido un desplazamiento en la edad de los pacientes susceptibles; en las últimas tres décadas el comportamiento epidemiológico ha variado de manera considerable. Tradicionalmente, los niños preescolares y escolares eran los sujetos afectados por la infección; sin embargo, en la actualidad lo son los adolescentes y los adultos, quienes, por lo general, presentan una infección leve, que en la mayoría de ocasiones pasa desapercibida. Ello ha generado que el impacto de esta enfermedad sea mayor en niños aún muy pequeños para ser vacunados, quienes han estado expuestos a adolescentes o a adultos infectados. La mayor parte de las complicaciones y los fallecimientos se presentan en este grupo, sobre todo en los menores de 2 meses.

Las tasas de morbimortalidad por tos ferina suelen ser mayores en países subdesarrollados, como son la gran mayoría en Latinoamérica. El impacto actual y la incidencia o carga de enfermedad en el continente latinoamericano no se han descrito del todo bien. Se han publicado

algunos trabajos indexados en Medline y en otras fuentes bibliográficas, principalmente de Argentina y Brasil<sup>1-5</sup>, así como en otras publicaciones de México<sup>6</sup>, Costa Rica<sup>7,8</sup>, Uruguay<sup>9</sup> y Chile<sup>10,11</sup>. Sin embargo, ninguna de ellas ha medido el impacto real en todo el continente que reflejen la realidad actual de Latinoamérica respecto a esta enfermedad, como sí ocurrió en Europa<sup>12,13</sup>. No obstante, dichas publicaciones, junto con las ponencias en congresos recientes y las reuniones de expertos, hacen suponer que ha habido un aumento de casos en la región.

Uno de los mayores obstáculos que ha contribuido al reconocimiento tardío de esta enfermedad en varios países del mundo ha sido el desconocimiento de la misma por muchos médicos, trabajadores de la salud y por los padres de familia, como se ha descrito en Costa Rica<sup>14-18</sup>. La baja sospecha clínica de esta enfermedad ocurre tanto en el ámbito de los pediatras, infectólogos, especialistas en medicina interna, como en otras especialidades. Esto, aunado a sistemas de vigilancia epidemiológica débiles y a la falta de disponibilidad en muchos países de técnicas de laboratorio adecuadas, ha contribuido a que el diagnóstico sea impreciso y, por lo tanto, todavía se desconoce cuál es la magnitud real del problema.

En un estudio multinacional, prospectivo, realizado del año 2001 a 2004<sup>19</sup>, se identificó la infección por *B. pertussis* en pacientes menores de 12 meses internados en las unidades de cuidados intensivos. Este estudio incluyó a 823 niños, 378 de los cuales provenían de Latinoamérica (Brasil, Costa Rica y Uruguay). Se encontraron 43/378 (11,3%) casos positivos por tos ferina. Sólo un niño murió a causa de esta enfermedad durante el período de estudio. Se estudió un total de 124 contactos caseros de los niños latinoamericanos, y se identificó la bacteria en el 42,7%. En la gran mayoría de los casos la madre fue la fuente primaria de contagio.

**Correspondencia:** Dr. R. Ulloa-Gutiérrez.  
Servicio de Infectología. Hospital Nacional de Niños.  
Comisión Nacional de Inmunizaciones de Costa Rica.  
Apdo. 1654-1000. San José. Costa Rica.  
Correo electrónico: rolandoug@racsa.co.cr

Recibido en junio de 2008.

Aceptado para su publicación en junio de 2008.

Hace 8 años, en Costa Rica se empezó a hacer evidente el cambio en el patrón epidemiológico de la tos ferina<sup>7</sup>. Desde noviembre de 2000 hasta abril de 2001 fueron hospitalizados en el único hospital pediátrico nacional 155 niños menores de 12 meses (edad media: 76 días) con el diagnóstico de síndrome tosferinoso. En 32 de estos pacientes se identificó *Bordetella* spp. por medio de la inmunofluorescencia directa (IFD). Cinco de los niños desarrollaron neumonía grave, dos de los cuales fallecieron. El último brote, que se inició en 2006, y que persiste hasta la fecha, ha sido el peor en los últimos 40 años en este país, lo cual indujo a que el año pasado el Ministerio de Salud implementara la estrategia capullo (*cocoon strategy*) aplicando la vacuna Tdap durante las primeras 48 h del parto inmediato a madres que dieran a luz en las maternidades del país, y a sus compañeros. El porcentaje de partos atendidos en hospitales públicos es del 97%. El impacto de esta estrategia, la cual se mantiene hasta el presente con resultados positivos en cuanto a reducción de casos y tasa de mortalidad, es objeto de análisis permanente (Ávila-Agüero et al, 2008, datos por publicar). En este último brote se han documentado hasta la fecha 18 casos de niños fallecidos confirmados por técnicas de laboratorio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) e IFD (Ulloa-Gutiérrez et al, 2008, datos por publicar). Algunos de estos casos se han comunicado de manera preliminar<sup>8</sup>. Este número de muertes es sumamente alto para un país con apenas 4,5 millones de habitantes, y que goza de un sistema de salud comparable con el de países desarrollados, contrastando con otras series de fatalidades descritas en Canadá, Estados Unidos y otros países<sup>20-24</sup>. En otros países de Latinoamérica, el número real de fallecidos por *B. pertussis* podría ser mayor, ya que muchos de estos lactantes fallecen bajo el diagnóstico de síndrome tosferinoso u otras patologías respiratorias debido a que las técnicas de PCR, cultivo e IFD para *Bordetella* spp. no están disponibles en muchos de estos centros.

En Sudamérica, durante la última década, la mayoría de las publicaciones han provenido de Argentina<sup>1-3,25,26</sup> y Brasil<sup>4,5,19,27-29</sup>. En el año 2002, Romano et al<sup>1</sup> describieron un brote de tos ferina en 169 escolares ocurrido en Esquel (Argentina) a finales de 1999. El caso índice fue un varón de 10 años y la media de edad fue de 9 años; la letalidad (1 muerte) fue de sólo el 0,6%, y la tasa de hospitalización fue del 9,4% de los sujetos. La confirmación por laboratorio fue posible en el 35% de los casos. Se consideró que la escuela era el sitio de contagio más probable, lo que provocó la finalización temprana del curso lectivo. En 2005, Romanin et al<sup>2</sup> notificaron una serie que incluyó a 126 pacientes que fueron atendidos entre diciembre de 2003 y noviembre de 2004, con una media de edad (rango) de 3 meses (1 mes-16 años). El 62% de los niños requirió hospitalización, el 65% de los cuales eran menores de 4 meses. La PCR por *Bordetella* se realizó en un 86% del total, y fue positiva en el 38%. La letalidad fue de 4/126

(4%) pacientes. Durante el congreso de ESPID de 2008, Gentile et al<sup>3</sup> presentaron una casuística de 257 pacientes con características similares al estudio previo de Romanin et al<sup>2</sup>, variando en la letalidad notificada (5,1%) y mencionando dos factores de riesgo estadísticamente significativos: desnutrición y recuento leucocitario  $\geq 30.000/\mu\text{l}$ . Argentina, al igual que otros países de la región, tiene coberturas vacunales con DPT superiores al 90%.

Recientemente se han realizado estudios en Argentina y Brasil basados en el análisis molecular y genético de las cepas de *B. pertussis* circulantes y las utilizadas en la elaboración de las vacunas actuales. Algunos de estos estudios sugieren diferencias en dichas cepas que podrían ser de importancia en la protección inmunitaria frente a la infección y la enfermedad<sup>25-27</sup>. En una comunicación preliminar reciente de São Paulo (Brasil), Arnoni et al<sup>4</sup> describieron 11 casos de tos ferina confirmados entre enero de 2005 y diciembre de 2007; ninguno de ellos requirió tratamiento en la unidad de terapia intensiva ni tampoco hubo fallecimientos. Datos de ese mismo país publicados por Trevizan y Coutinho<sup>5</sup> en el año 2008 demostraron la presencia de brotes epidémicos, y en el grupo más afectado destacaban los lactantes menores de 6 meses en un 73%.

Quian et al<sup>9</sup> publicaron una serie de 200 lactantes atendidos entre abril de 2002 y agosto de 2003 en Montevideo (Uruguay), ninguno de los cuales falleció. En esta publicación, aparte de recalcar la ausencia de comunicaciones acerca de tos ferina en su país durante un intervalo cercano a 15 años, se documentó el diagnóstico de infección por *B. pertussis* en 30 pacientes, el 73% de ellos menores de 6 meses, que en su mayoría fueron diagnosticados por PCR y una minoría, por cultivo. Si bien es cierto que en otros países como México<sup>6</sup> y Chile<sup>10,11</sup> se han publicado casos individuales o series de pocos casos, no hay publicaciones recientes de brotes graves o de incrementos en la mortalidad en estos países.

El resurgimiento de *B. pertussis*, causando enfermedad y muerte en un grupo de niños especialmente vulnerables, es una realidad en el continente latinoamericano. En la era del resurgimiento de la tos ferina se requiere una alta sospecha clínica de la infección, la necesidad de agudizar nuestro criterio clínico e identificar lo más pronto posible los casos con el fin de iniciar el tratamiento y el seguimiento oportunos.

La tos ferina es una vieja enemiga conocida, con una cara diferente. Debemos volver a aprender a reconocerla. El reto necesariamente será, además del ejercicio clínico, la implementación de adecuados métodos diagnósticos, la mejoría en la vigilancia epidemiológica activa y sobre los determinantes de la salud. Sólo mediante la puesta en marcha de estas estrategias se logrará conocer el verdadero alcance de la enfermedad, la forma de transmisión y las posibles intervenciones. Creemos que la experiencia costarricense con la estrategia capullo, y la discusión que de su análisis se derive, será de suma utilidad para el resto del continente.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Romano F, Quintana CB, de Daber MLS, Bogni L, Thumas P, Moreschi M, et al. Brote de coqueluche en Esquel. Arch Argent Pediatr. 2002;100:11-8.
2. Romanin V, Salvay MC, Man C, Mistchenko A, Gentile A. Brote de *Bordetella pertussis* en un hospital pediátrico. Rev Hosp Niños B Aires. 2005;47:211-6.
3. Gentile A, Lución MF, Salvay MC, Man C, Romanin V, Mistchenko A. Epidemiological pattern of *Bordetella pertussis* (BP) infection in a pediatric hospital. En: 26th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). Graz, Austria, 13 a 17 de mayo de 2008.
4. Arnoni MV, Simoes CCN, Berezin EN. *Bordetella pertussis* infection in a pediatric hospital in Sao Paulo, Brazil: Study of cases. En: 26th Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID). Graz, Austria, 13 a 17 de mayo de 2008.
5. Trevizan S, Coutinho SE. Perfil epidemiológico da coqueluche no Rio Grande do Sul, Brasil: estudo da correlação entre incidência e cobertura vacinal. Cad Saude Publica. 2008;24:93-102.
6. Sapián-López LA, Valdespino JL, Salvatierra B, Tapia-Conyer R, Gutiérrez G, Macedo J, et al. Seroepidemiología de la tos ferina en México. Salud Publica Mex. 1992;34:177-85.
7. Ávila-Aguero ML, Soto-Martínez ME, Hernández V, Ulloa-Gutiérrez R, Herrera ML, Herrera JF, et al. Change of the epidemiology and clinical manifestations of *Bordetella* sp. infection in Costa Rica. En: 39th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA). San Francisco, CA. October 25-28, 2001. Abstract 283.
8. Boza R, Ulloa-Gutiérrez R, Garita K, Rivera R, Ramírez S, Pérez-Herra V, et al. Pertussis deaths in infants admitted to a pediatric intensive care unit (PICU) in Costa Rica. En: 45th Annual Meeting of the Infectious Diseases Society of America (IDSA). San Diego, CA. October 4-7, 2007. Abstract 206.
9. Quian J, Cerisola A, Russomano F, Fernández A, Cappeta M, Uriarte R, et al. Infecciones por *Bordetella pertussis* en niños menores de un año hospitalizados y sus contactos del hogar. Arch Pediatr Urug. 2006;77:229-36.
10. Donoso FA, Wegner AA, León BJ, Ramírez AM, Carrasco OJA. Coqueluche en niños menores de seis meses de vida. Rev Chil Pediatr. 2001;72:334-9.
11. Donoso AF, Cruces PI, Camacho JF, León JA, Kong JA. Exchange transfusion to reverse severe pertussis-induced cardiogenic shock. Pediatr Infect Dis J. 2006;25:846-8.
12. Celentano LP, Massari M, Paramatti D, Salmaso S, Tozzi AE; EUVAC-NET Group. Resurgence of pertussis in Europe. Pediatr Infect Dis J. 2005;24:761-5.
13. Tozzi AE, Pandolfi E, Celentano LP, Massari M, Salmaso S, Ciofi degli Atti ML; EUVAC-NET Study Group. Comparison of pertussis surveillance systems in Europe. Vaccine. 2007;25:291-7.
14. Deeks S, De Serres G, Boulianne N, Duval B, Rochette L, Déry P, et al. Failure of physicians to consider the diagnosis of pertussis in children. Clin Infect Dis. 1999;28:840-6.
15. Dworkin MS. Adults are whooping, but are internists listening? Ann Intern Med. 2005;142:832-5.
16. Judelsohn RG, Koslap-Petraco MB. Public health perspectives on the rising incidence of pertussis. Public Health Nurs. 2007;24:421-8.
17. Ulloa-Gutiérrez R, Boza R, Umaña MA, Hernández M, Jiménez AL, Vargas F, et al. Parental unawareness, misconceptions, and poor knowledge about pertussis: A contributor to late or misdiagnosis in the developing world? En: 44th Infectious Diseases Society of America's (IDSA) Annual Meeting. Toronto, Ontario. October 12-15, 2006. Abstract 627.
18. Ulloa-Gutiérrez R. Pertussis mortality and public misperceptions. CMAJ. En prensa 2008.
19. Kowalzik F, Barbosa AP, Fernandes VR, Carvalho PR, Avila-Aguero ML, Goh DY, et al. Prospective multinational study of pertussis infection in hospitalized infants and their household contacts. Pediatr Infect Dis J. 2007;26:238-42.
20. Wortis N, Strebel PM, Wharton M, Bardenheier B, Hardy IR. Pertussis deaths: Report of 23 cases in the United States, 1992 and 1993. Pediatrics. 1996;97:607-12.
21. Crowcroft NS, Andrews N, Rooney C, Brisson M, Miller E. Deaths from pertussis are underestimated in England. Arch Dis Child. 2002;86:336-8.
22. Vitek CR, Pascual FB, Baughman AL, Murphy TV. Increase in deaths from pertussis among young infants in the United States in the 1990s. Pediatr Infect Dis J. 2003;22:628-34.
23. Mikelova LK, Halperin SA, Scheifele D, Smith B, Ford-Jones E, Vaudry W, et al. Predictors of death in infants hospitalized with pertussis: A case-control study of 16 pertussis deaths in Canada. J Pediatr. 2003;143:576-81.
24. Namachivayam P, Shimizu K, Butt W. Pertussis: Severe clinical presentation in pediatric intensive care and its relation to outcome. Pediatr Crit Care Med. 2007;8:207-11.
25. Fingerhann M, Fernández J, Sisti F, Rodríguez ME, Gatti B, Bottero D, et al. Differences of circulating *Bordetella pertussis* population in Argentina from the strain used in vaccine production. Vaccine. 2006;24:3513-21.
26. Caro V, Bouchez V, Guiso N, Gatti B, Agosti MR, González Ayala SE. Pertussis in Argentina and France. Vaccine. 2007;25:4335-9.
27. Gonçalves CR, Vaz TMI, Medeiros MIC, Castro MTF, Rocha MMM, Melles CEA, et al. Phenotypical and genotypical characterization of *Bordetella pertussis* strains isolated in São Paulo, Brazil, 1988-2002. Rev Inst Med Trop Sao Paulo. 2007;49:123-5.
28. Baptista PN, Magalhães VS, Rodrigues LC. Children with pertussis inform the investigation of other pertussis cases among contacts. BMC Pediatr. 2007;7:21.
29. Baptista PN, Magalhães V, Rodrigues LC, Rocha MA, Pimentel AM. Source of infection in household transmission of culture-confirmed pertussis in Brazil. Pediatr Infect Dis J. 2005;24:1027-8.