

Estudio clínico-epidemiológico de la infección por *Bordetella pertussis* en la isla de Gran Canaria en el período 2003-2007

I. Horcajada Herrera^a, M. Hernández Febles^a, R. González Jorge^b, E. Colino Gil^c, A. Bordes Benítez^a y M.J. Pena López^a

^aServicio de Microbiología. Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín. ^bUnidad Pediátrica de Medicina Intensiva. ^cUnidad Pediátrica de Enfermedades Infecciosas. Complejo Hospitalario Universitario Insular-Materno Infantil. Las Palmas de Gran Canaria, España.

Objetivo

El objetivo del estudio fue conocer el patrón clínico-epidemiológico de la tos ferina en niños diagnosticados en un hospital pediátrico de la isla de Gran Canaria.

Métodos

Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes con diagnóstico de infección por *Bordetella pertussis* mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en el período septiembre 2003-septiembre 2007.

Resultados

Se detectaron 49 casos de tos ferina, 47 en menores de 6 meses. La incidencia anual de hospitalización osciló entre 103,9 y 204,5 por cada 100.000 niños menores de 12 meses. En al menos el 65,3 % de los casos, la posible fuente de contagio fue un adulto cercano. Se obtuvieron datos clínicos de 47 pacientes. Once niños (23,4 %) presentaron complicaciones, y tres de ellos fallecieron (6,4 %). El 33,3 % de los niños presentaron coinfección con virus.

Conclusiones

La tos ferina presenta una alta tasa de complicaciones en lactantes menores 6 meses y debe considerarse en el diagnóstico diferencial de la neumonía grave del lactante. Deberían revisarse las estrategias de vacunación en la población adulta para conseguir una mayor protección de la población pediátrica más susceptible.

Palabras clave:

Bordetella pertussis. Epidemiología. Presentación clínica. Coinfección. Mortalidad.

EPIDEMIOLOGY AND CLINICAL STUDY OF *BORDETELLA PERTUSSIS* IN GRAN CANARIA ISLAND, SPAIN, IN THE PERIOD 2003-2007

Objective

To describe the epidemiological and clinical pattern of a *Bordetella pertussis* infection (whooping cough) among hospitalised infants in a paediatric hospital in Gran Canaria island (Spain).

Methods

A retrospective review of the patient hospital records was performed considering only those with a microbiological diagnosis of pertussis by polymerase chain reaction (PCR) for the period September 2003-September 2007.

Results

Forty nine patients were identified, of which 47 were < 6 months of age. The annual incidence of hospitalisation was estimated between 103.9 and 204.5 cases per 100,000 infants < 12 months old. Household members were the potential source of infection in at least 65.3% of the cases. Clinical data were obtained from 47 patients. Complications occurred in 23.4% of the patients (11 infants), three of them died (6.4%). Viral co-infections occurred in 33.3% of the infants diagnosed with pertussis.

Conclusions

Pertussis presents a high complication rate among infants < 6 months old. Pertussis must be considered in the differential diagnosis of infants < 6 months old who present with severe pneumonia. Immunization strategies in

Correspondencia: Dra. M.J. Pena López.
Servicio de Microbiología.
Hospital Universitario de Gran Canaria Dr. Negrín.
Barranco de la Ballena, s/n. 35020 Las Palmas de Gran Canaria, España.
Correo electrónico: mpenlopd@gobiernodecanarias.org

Recibido en marzo de 2008.
Aceptado para su publicación en junio de 2008.

the adult population must be reviewed and updated in order to attain higher protection of the more vulnerable paediatric population.

Key words:

Bordetella pertussis. **Epidemiology. Clinical presentation. Coinfection. Mortality.**

INTRODUCCIÓN

La tos ferina es una enfermedad causada por *Bordetella pertussis*, cuyo único reservorio es el ser humano. A pesar de la amplia cobertura vacunal de la población infantil en España (en Canarias, la tasa de vacunación en el año 2005 fue del 94%)¹, la tos ferina es una causa importante de morbilidad en lactantes no vacunados o con vacunación incompleta. Esto se debe a que la inmunidad vacunal y natural se pierde con los años, por lo que pueden aparecer brotes epidémicos entre adolescentes y adultos con riesgo de transmisión a la población infantil susceptible, en la cual la enfermedad cursa de forma más grave^{2,3}.

Es importante conocer la incidencia y la gravedad de la tos ferina para analizar si el esquema de vacunación para el control de la enfermedad está siendo efectivo. Según se ha documentado, más del 70% de las infecciones en menores de 1 año se producen por contacto con un adulto cercano⁴, que suele presentar una enfermedad leve. Debido a que la vacunación induce una inmunidad temporal, algunos países han introducido la vacunación de recuerdo en adolescentes^{5,6}. Ninguna comunidad autónoma española incluye en su calendario la vacunación a mayores de 7 años, a pesar de que el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría recomienda administrar la vacuna acelular de recuerdo entre los 13 y los 16 años, y dosis de refuerzo cada 10 años, especialmente a las personas en estrecha relación con recién nacidos o lactantes⁷.

El objetivo del presente estudio fue describir el patrón clínico-epidemiológico de la infección por *B. pertussis* en los niños diagnosticados en un hospital pediátrico de Gran Canaria durante 4 años.

PACIENTES Y MÉTODOS

Pacientes

Desde septiembre de 2003 hasta septiembre de 2007, se incluyeron en el estudio los 166 pacientes que acudieron al servicio de urgencias del único hospital pediátrico de la isla de Gran Canaria con un cuadro clínico por el cual se solicitó descartar la infección por *B. pertussis*. El hospital cubre las necesidades asistenciales de una población de 126.418 menores de 15 años. Durante el período de estudio, la población con menos de 1 año osciló entre 6.847 y 7.701 niños⁸.

Métodos

En todos los pacientes se investigó la presencia de *B. pertussis* mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) convencional (*B. pertussis* Oligodetect®, Light Diagnostics) hasta febrero de 2006, y a partir de esa fecha por PCR en tiempo real utilizando el sistema *Lightcycler* mediante la detección de la secuencia *IS481* de acuerdo con las recomendaciones del Pertussis PCR Consensus Group⁹ en muestras de exudado nasofaríngeo obtenidas con escobillón flexible. En 143 pacientes (86,1% del total) se investigó la presencia de virus en muestras de lavado nasofaríngeo. Se revisaron retrospectivamente las historias clínicas de los pacientes con un resultado positivo para *B. pertussis*, analizando variables demográficas, antecedentes de vacunación, fuente probable de infección (persona con un cuadro clínico compatible con tos ferina en contacto con el niño), sintomatología, datos de laboratorio y tratamiento. Este estudio fue aprobado por el Comité Local de Bioética e Investigación.

RESULTADOS

Epidemiología

Se detectó infección por *B. pertussis* en 49 pacientes (29,5%), dos de los cuales presentaron recidiva después de recibir tratamiento antibiótico (con reagudización del cuadro clínico y detección de *B. pertussis*). En otros 55 pacientes (33,1%) se detectó otro patógeno; en 29, virus respiratorio sincitial (VRS); en 12, rinovirus; en 8, parainfluenza 3; en 3, adenovirus; en 2, citomegalovirus, y en uno, virus de la gripe A.

De los 49 niños con infección por *B. pertussis*, 33 fueron varones (67,3%) y 47 (95,9%) eran menores de 6 meses. Los 2 niños mayores tenían 2 y 3 años, respectivamente. La edad media de los menores de 6 meses fue de 69,3 días (rango: 20-180). Seis niños presentaron antecedentes de prematuridad. En la figura 1 se muestra la distribución temporal de los casos. Se observó un pico de incidencia entre junio y agosto de 2006, pero no se observó una incidencia estacional. La incidencia anual de hospitalizaciones por tos ferina por 100.000 niños menores de 1 año osciló entre 103,9 en el primer año del estudio y 204,5 en el año 2006. Sólo 15 niños (30,6%) habían recibido alguna dosis de vacuna: 12 de ellos, una dosis, y 3 niños, dos dosis. Los 2 niños mayores de 6 meses no habían recibido ninguna dosis de vacuna. En 34 pacientes (69,4%) se documentó la posible fuente de la infección: en 32 casos (65,3%) fueron los convivientes o familiares adultos cercanos, y en 2 casos la transmisión fue nosocomial a partir de otro niño ingresado con tos ferina en la misma sala.

Manifestaciones clínicas

En la tabla 1 se recogen las características clínicas y los resultados de las pruebas de laboratorio de 47 pacientes

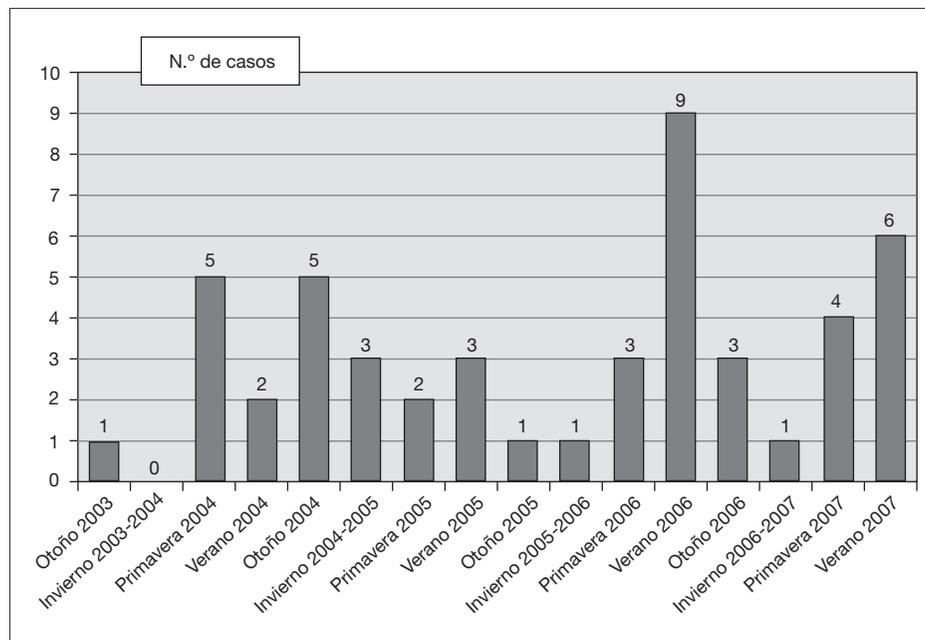


Figura 1. Distribución temporal de los 49 casos de tos ferina por estaciones del año.

TABLA 1. Manifestaciones clínicas de los 47 pacientes con infección por *Bordetella pertussis*

Características	N.º de casos (%)
Manifestaciones clínicas	
Tos	47 (100)
Tos pertusoide	41 (87,2)
Cianosis	31 (65,9)
Vómito postusivo	20 (42,5)
Apnea	11 (23,4)
Taquipnea	7 (14,9)
Fiebre	6 (12,8)
Neumonía	4 (8,5)
Datos de laboratorio	
Linfocitosis	40 (85,1)
Leucocitosis	30 (63,8)
Hiperleucocitosis	3 (6,4)
Trombocitosis*	23 (79,3)

*Datos relativos a 29 pacientes.

TABLA 2. Características de los 11 pacientes con infección por *Bordetella pertussis* que presentaron complicaciones

Caso	Edad (días)/ Sexo	Complicaciones	Tratamiento antibiótico	Evolución
1	47/M	Neumonía	AMC, CTX, VA	Muerte
2	47/V	Neumonía	Eritromicina	Muerte
3	45/V	Neumonía	Eritromicina	Muerte
4	36/V	Neumonía	Eritromicina	Favorable
5	50/V	Apnea	Azitromicina	Favorable
6	54/M	Apnea	Azitromicina	Favorable
7	30/M	Apnea	Azitromicina	Favorable
8	75/V	Apnea	Azitromicina	Favorable
9	50/M	Apnea	Azitromicina	Favorable
10	37/V	Apnea	Azitromicina	Favorable
11	34/M	Apnea	Eritromicina Azitromicina	Favorable

AMC: amoxicilina-ácido clavulánico; CTX: cefotaxima; VA: vancomicina.

(95,9%) con infección por *B. pertussis*, ya que en 2 niños no dispusimos de datos clínicos. El patrón típico, en la mayor parte de los casos, fue la presencia de tos pertusoide con cianosis y linfocitosis. Sin embargo, 11 pacientes (23,4%) presentaron complicaciones; ninguno de ellos había iniciado el calendario vacunal. Todos los pacientes ingresaron. En la tabla 2 se observan las características y la evolución de los pacientes que presentaron complicaciones, la más frecuente de las cuales fue la existencia de pausas de apnea y la más grave, la neumonía. Todos los niños con complicaciones ingresaron en la unidad de cuidados intensivos. Siete precisaron ventilación mecánica y tres de ellos fallecieron. De los niños que fallecieron,

dos tenían antecedentes de prematuridad. La cifra media de leucocitos en los 8 pacientes con buena evolución fue de 19.925/ μ l (rango: 7.700-33.000) y ninguno precisó soporte inotrópico. Los 3 niños que fallecieron presentaron hiperleucocitosis, con una cifra media de leucocitos de 113.640/ μ l (rango: 104.600-124.700). Desde el ingreso en la unidad de cuidados intensivos presentaron una rápida evolución fatal a pesar del tratamiento, con hipoxemia refractaria y shock, mostrando signos clínicos, electrocardiográficos y ecográficos de hipertensión pulmonar. La evolución fue refractaria al tratamiento y fallecieron a las

6, 30 y 54 h de ingreso en la unidad de cuidados intensivos, a pesar de las medidas extraordinarias (óxido nítrico, ventilación de alta frecuencia, surfactante pulmonar, sustancias vasoactivas, hemofiltración y diálisis peritoneal). Se realizó el estudio necrópsico en dos, y se encontraron agregados leucocitarios formando trombos que ocluían la luz de los vasos pulmonares, con gran dilatación del ventrículo derecho. Todos los pacientes recibieron tratamiento con macrólidos, excepto uno, que falleció a las pocas horas del ingreso en la unidad de cuidados intensivos. Todos los niños que presentaron complicaciones —a excepción de uno, que falleció— tuvieron un retraso en el inicio del tratamiento antibiótico específico desde el momento en que acudieron a urgencias (rango: 5-15 días) al no sospecharse la tos ferina. La duración media del ingreso fue de 11,4 días (rango: 1-45).

Coinfecciones con otros patógenos

De los 49 pacientes con infección por *B. pertussis*, en 39 se investigó además la presencia de virus. En 13 casos (33,3%) se observó coinfección con virus: 6 casos con VRS, 3 con citomegalovirus, 2 con adenovirus, uno con parainfluenza 3 y otro con enterovirus. Ninguno de estos pacientes presentó complicaciones. Los 2 niños mayores de 6 meses que ingresaron eran dos hermanos que presentaron una coinfección con adenovirus y que tuvieron un cuadro febril con temperatura que alcanzó los 40 °C.

DISCUSIÓN

De todas las enfermedades prevenibles por vacunación, la tos ferina sigue siendo un problema sanitario importante durante los primeros meses de vida y puede causar la muerte.

En nuestro estudio, realizado sobre población pediátrica que ingresa con infección por *B. pertussis* diagnosticada microbiológicamente, la tasa de incidencia anual en menores de 1 año osciló entre 103,9 y 204,5 casos por cada 100.000 habitantes. Esta tasa es similar a las publicadas en otros estudios realizados en España y otros países europeos, con coberturas vacunales similares a las nuestras, e inferior a los datos de Suiza, que notifica tasas de hasta 1.040 casos por cada 100.000 habitantes^{10,11}. La variación en las tasas de incidencia de enfermedad en los diferentes países podría estar relacionada con la mayor o menor sospecha de la enfermedad en cuadros clínicos atípicos o graves, con la presencia de infecciones mixtas, lo que hace que la tos ferina en algunos casos sea subestimada, y con la distinta rentabilidad de las pruebas diagnósticas utilizadas¹², ya que las técnicas moleculares como la PCR son más sensibles que la detección de antígeno o el cultivo. Las diferencias en las tasas pueden variar por años, ya que la enfermedad presenta ciclos epidémicos cada 3-5 años. En nuestro estudio observamos un pico epidémico en los meses de verano del año 2006, aunque no observamos una incidencia estacional. Es im-

portante reseñar que, al igual que se describe en otros estudios⁴, en más de un 65% de los casos la fuente de infección fue un adulto con síntomas compatibles con tos ferina en contacto cercano con el niño.

Aunque la mayoría de los niños con infección por *B. pertussis* tuvo un cuadro típico con tos paroxística y cianosis, la tos ferina en ocasiones se presenta con manifestaciones atípicas o con complicaciones graves que requieren ingreso en unidades de cuidados intensivos. En nuestro estudio, el 23,4% de los niños presentaron complicaciones: 7 niños presentaron pausas de apnea y evolucionaron favorablemente, mientras que 4 niños presentaron neumonía, tres de los cuales fallecieron. La mayoría de los niños que tuvieron complicaciones eran menores de 2 meses y ninguno había iniciado el calendario de vacunación; por lo tanto, es muy importante descartar la tos ferina en niños no vacunados debido al mayor riesgo de sufrir complicaciones. La tasa de mortalidad en nuestros pacientes fue mayor que la descrita en otros estudios^{10,11,13-15}. Estas diferencias en las tasas de mortalidad entre países con incidencias de enfermedad similares a las nuestras podrían deberse a que en los cuadros de neumonía grave del lactante no siempre se sospecha la tos ferina, lo que llevaría a un infradiagnóstico de los mismos, como se ha sugerido previamente¹⁶. Por eso es importante sospechar la tos ferina en cuadros respiratorios graves del lactante, ya que un retraso en el inicio del tratamiento puede generar complicaciones, que con frecuencia son refractarias al tratamiento y originan la muerte. Los 3 niños de nuestro estudio que fallecieron presentaron hiperleucocitosis, lo cual está descrito en estudios previos como un marcador independiente de gravedad de la enfermedad^{17,18}, ya que la leucocitosis extrema puede contribuir a la gravedad mediante la formación de agregados en la vasculatura pulmonar. En algunos países, la tos ferina se ha documentado como la causa más frecuente de mortalidad asociada con infecciones bacterianas adquiridas en la comunidad en menores de 2 meses¹⁹.

De todos los niños que ingresaron con un cuadro sugestivo de tos ferina, un 33,1% presentó una infección vírica. Además, un 33,3% de los casos de infección por *B. pertussis* presentaron coinfección con virus, un porcentaje similar al descrito en otras series^{20,21}. Debido al solapamiento, en muchos casos, de los síntomas de la infección producida por virus y por *B. pertussis*, deberían descartarse ambas etiologías. En algún estudio se ha descrito que la coinfección de *B. pertussis* con VRS puede causar cuadros clínicos graves²²; sin embargo, en nuestro caso ningún paciente con coinfección con otros virus, incluidos los 6 casos de coinfección con VRS, presentó complicaciones.

Como conclusión, resaltar que la tos ferina es una enfermedad con una tasa importante de complicaciones y mortalidad en el lactante de menos de 6 meses que no ha

recibido ninguna dosis de vacuna, y se debe considerar en el diagnóstico diferencial de la neumonía grave del lactante. Al menos en el 65,3% de los casos de infección documentada, los lactantes convivían con adultos con clínica compatible con infección por *B. pertussis*, por lo que la inmunización de los niños mayores y de los adultos debería ser una buena estrategia para conseguir la protección de los lactantes susceptibles.

BIBLIOGRAFÍA

- Gobierno de Canarias. Consejería de Sanidad. Políticas vacunales y estrategia epidemiológica. Cobertura vacunal en Canarias, año 2005. [18-En-08]. Disponible en: http://www.gobiernodecanarias.org/sanidad/scs/3/3_6/vacunas/ppal.jsp
- 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.
- Stojanov S, Liese J, Belohradsky BH. Hospitalization and complications in children under 2 years of age with *Bordetella pertussis* infection. *Infection*. 2000;28:106-10.
- Wendelboe AM, Njamkepo E, Bourillon A, Floret D, Gaudelus J, Gerber M, et al. Transmission of *Bordetella pertussis* to young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:293-9.
- Salmaso S. Pertussis vaccine schedules across Europe. *Eurosurveillance Weekly*. 2004;8 [citado Oct 2004]. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ew/2004/041007.asp#6>
- Cortese MM, Baughman AL, Brown K, Srivastava P. A "new age" in pertussis prevention new opportunities through adult vaccination. *Am J Prev Med*. 2007;32:177-85.
- Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría. Calendario de vacunación de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2007. *An Pediatr (Barc)*. 2007;66:62-9.
- Gobierno de Canarias. Instituto Canario de Estadística. Población. [18-En-08]. Disponible en: <http://www.gobiernodecanarias.org/istac/>
- Riffelmann M, Wirsing von König CH, Caro V, Guiso N, for the Pertussis PCR Consensus Group. Nucleic acid amplification tests for diagnosis of *Bordetella* infections. *J Clin Microbiol*. 2005;43:4925-9.
- Moraga F, Roca J, Méndez C, Rodrigo C, Pineda V, Martínez A, et al. Epidemiology and surveillance of pertussis among infants in Catalonia, Spain, during 1997-2001. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:510-3.
- Celentano LP, Massari MD, Paramatti DD, Salmaso SD, Tozzi AE, on behalf of the EUVAC-NET Group. Resurgence of pertussis in Europe. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:761-5.
- Cherry JD, Grimprel E, Guiso N, Heininger U, Mertsola J. Defining pertussis epidemiology. Clinical, microbiologic and serologic perspectives. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:25-34.
- Sommerville RL, Grant CC, Grimwood K, Murdoch D, Graham D, Jackson P, et al. Infants hospitalised with pertussis: Estimating the true disease burden. *J Paediatr Child Health*. 2007;43:617-22.
- Wortis N, Strebel PM, Wharton M, Bardenheier B, Hardy IRB. Pertussis deaths: Report of 23 cases in the United States, 1992-1993. *Pediatrics*. 1996;97:607-12.
- Tozzi AE, Ravá L, Ciofi degli Atti ML, Salmaso S, the Progetto Pertosse Working Group. Clinical presentation of pertussis in unvaccinated and vaccinated children in the first six years of life. *Pediatrics*. 2003;112:1069-75.
- Crowcroft NS, Booy R, Harrison T, Spicer L, Britto J, Mok Q, et al. Severe and unrecognised: Pertussis in UK infants. *Arch Dis Child*. 2003;88:802-6.
- Pierce C, Klein N, Peters M. Is leukocytosis a predictor of mortality in severe pertussis infection? *Intensive Care Med*. 2000;26:1512-4.
- Mikelova IK, Halperin SA, Scheifele D, Smith B, Ford-Jones E, Vaudry W, et al. Predictors of death in infants hospitalised with pertussis: A case-control study of 16 pertussis deaths in Canada. *J Pediatr*. 2003;143:576-81.
- Floret D, Groupe de Pathologie Infectieuse Pédiatrique, Groupe Francophone de Réanimation et d'urgence Pédiatrique. Pediatric deaths due to community-acquired bacterial infection. Survey of French pediatric intensive care units. *Arch Pediatr*. 2001; 8 Suppl 4:705-11.
- Versteegh FG, Mooi-Kokenberg EA, Schellekens JF, Roord JJ. *Bordetella pertussis* and mixed infections. *Minerva Pediatr*. 2006;58:131-7.
- Korppi M, Hiltunen J. Pertussis is common in nonvaccinated infants hospitalised for Respiratory Syncytial Virus infection. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:316-8.
- Moshal KL, Hodinka RL, McGowan KL. Concomitant viral and *Bordetella pertussis* infections in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;17:353-4.