

PREDICTORES DE COQUELUCHE AL INGRESO EN LACTANTES HOSPITALIZADOS CON INFECCIÓN RESPIRATORIA AGUDA BAJA

PERTUSSIS PREDICTORS IN HOSPITALIZED INFANTS WITH ACUTE LOWER RESPIRATORY TRACT INFECTION

Moreno Laura *, Montanaro Patricia****, Bujedo Elizabeth*, Cámara Jorge**, Abilar C*, Terzoni M*, Romano M*, Marqués Inés*, Quiroga Daniel*, Orecchini Alejandra***, Jacome Javier***, Ferrero Fernando****.

Resumen

Antecedentes. La tos ferina o coqueluche, producida por *Bordetella pertussis* (BP) representa un problema re-emergente en nuestro medio. Aunque suele considerarse que la enfermedad es relativamente fácil de identificar, las infecciones por Virus Respiratorio Sincicial (VRS) pueden presentarse con síntomas similares en los lactantes siendo difícil su discriminación.

Objetivo. Comparar síntomas clínicos y estudios complementarios al ingreso en lactantes hospitalizados con infección respiratoria aguda (IRA) por BP y por VSR a fin de establecer marcadores que posibiliten su predicción clínica temprana.

Material y método. Estudio observacional, analítico, transversal de casos cruzados, comparando menores de 6 meses internados por IRA y sospecha de coqueluche (2007-2012) en los que se identificó BP (PCR y cultivo) y/o VRS (inmunofluorescencia en secreciones nasales); se excluyeron los pacientes con coinfecciones. Se realizó un análisis bivariado mediante el cálculo de OR con IC95%. Se consideró significativo un valor de $p < 0,05$. Las variables en estudio fueron: edad, sexo, tos en accesos, cianosis, vómitos, apneas, sibilancias y hemograma completo con fórmula leucocitaria

Resultados. Se incluyeron 174 lactantes; 72 (41%) BP y 102 (59%) VRS. Edad 2 ± 1 mes (Rango:1-6). En ambos grupos se documentó tos y sibilancias (OR:1,2 (0,9-1,5) $p:0,1$ y OR:0,9 (0,8-1,06) $p:0,2$, respectivamente). Cianosis (87% vs. 6%;OR:14,8 $p < 0,01$), apnea (38% vs. 3%;OR:13,4 $p < 0,01$) y vómitos (26% vs. 5%;OR:3,4 $p < 0,01$) fueron más frecuentes en lactantes con BP. El recuento absoluto de linfocitos fue significativamente mayor en niños con BP (9387 ± 6317 vs. 5127 ± 2766 ; $p < 0,01$). Por curva ROC se identificó a 9000 cel/ml como el mejor punto para diferenciar BP de VSR (abc= 0,73; IC95%:0,64-0,81).

Conclusiones. En lactantes menores de 6 meses con IRA la presencia al ingreso de apnea, cianosis y linfocitosis predicen significativamente coqueluche permitiendo diferenciarlos de aquellos con infecciones por VRS.

Abstract

Background. Pertussis, or whooping cough, caused by *Bordetella pertussis* (BP) is a re-emerging problem in our environment. Although generally considered that the disease is relatively easy to identify infections respiratory syncytial virus (RSV) can present with similar symptoms in infants remains difficult discrimination.

Objective. Compare clinical symptoms at admission and complementary studies in infants hospitalized with acute respiratory infection (ARI) and RSV by BP to establish markers that enable their early clinical prediction.

Materials and methods. Observational, analytical, case-crossover cross comparing younger than 6 months hospitalized with suspected IRA and pertussis (2007-2012) in which BP identified (PCR and culture) and / or VRS (immunofluorescence in nasal secretions). Coinfections were excluded. Bivariate analysis was

*Cátedra de Clínica Pediátrica UNC. Hospital de Niños Santísima Trinidad de Córdoba.

**Instituto de Virología JM Vanella FCM UNC

*** Sec. Microbiología. Serv. Laboratorio. Hospital de Niños Santísima Trinidad de Córdoba.

**** Hospital de Niños Pedro Elizalde. Buenos Aires

Correspondencia:

Laura Moreno. Ferroviarios 1250. Córdoba. E-mail: lauramoreno@arnet.com.ar.

performed by calculating OR with 95% CI. Were considered significant at $p < 0.05$. The variables studied were age, sex, hits cough, cyanosis, vomiting, apnea, wheezing and CBC with differential Results. We included 174 infants, 72 (41%) BP and 102 (59%) VRS. Age 2 ± 1 months (range :1-6). In both groups was documented cough and wheeze (OR: 1.2 (0.9 to 1.5) p : 0.1 and OR = 0.9 (0.8 to 1.06) p : 0.2, respectively). Cyanosis (87% vs. 6%, OR: 14.8 $p < 0.01$), apnea (38% vs. 3%, OR: 13.4 $p < 0.01$) and vomiting (26% vs. 5% , OR: 3.4 $p < 0.01$) were more frequent in infants with BP. The absolute lymphocyte count was significantly higher in children with BP (9387 ± 6317 vs. 5127 ± 2766 , $p < 0.01$). By ROC curve was identified at 9000 cells / ml as the best point to differentiate VSR BP (AUC = 0.73, 95% CI :0,64-0, 81). Conclusions. In infants under 6 months with IRA income presence of apnea, cyanosis and lymphocytosis allowing predict significantly differentiate between pertussis those with RSV infections.

Keywords: pertussis, RSV, acute respiratory infection, lymphocytes.

Introducción

La tos ferina o Coqueluche es una infección bacteriana aguda de las vías respiratorias causada por *Bordetella pertussis* (BP), de distribución universal y alta contagiosidad¹. La incidencia de casos reportados, tanto en Argentina como en el mundo, se ha incrementado en las últimas décadas aún en países con altas coberturas de vacunación^{2,3}. Los lactantes menores son más susceptibles y propensos a desarrollar formas graves de la enfermedad con mayores tasas de hospitalización y muerte⁴.

A partir del 2003, en nuestro país comenzaron a registrarse tasas de incidencia que aumentaron exponencialmente desde 0,7/105 durante el 2002 a 1,76/105 en el 2003 (aumento en 71%)⁵. En la provincia de Córdoba, el incremento de casos de BP se documentó a partir del 2005 con la notificación de 60 casos, 345 en el año 2006 y 510 en el 2007, con una elevación de 48% en relación con el año anterior y de un 750% respecto al 2005⁶. En los reportes del sistema nacional de vigilancia de laboratorios (SIVILA) se registraron 1071 muestras positivas durante 2011 y 1135 en el 2012 en todo el país⁷.

Este fenómeno se debería, entre otras causas, a que las vacunas actualmente en uso, celulares y acelulares, no evitan la colonización de una fracción de la población vacunada ni la enfermedad en algunos sujetos, que permanecen susceptibles, debido a la pérdida paulatina de la inmunidad tanto natural como adquirida frente a *B. pertussis*. Tan es así, que en Holanda, se ha reportado que alrededor de casos índices de enfermedad, 10% de sus contactos hogareños se comportaron como infectados asintomáticos. Otros estudios han replicado ésta observación, que en momentos epidémicos, 10-20% de los contactos de casos índices alojan en su faringe *B. pertussis* de manera silente, lo que se debe interpretar como una portación cuya du-

ración y trascendencia epidemiológica son todavía inciertas, dada la falta de información al respecto⁸. La presentación clínica es variada y puede estar influenciada por numerosos factores como la edad, inmunocompetencia o el estado de inmunidad adquirida⁹. Aunque la forma clásica presenta tos en accesos (tos quintosa con “estridor” o ruido inspiratorio), vómitos, cianosis y, eventualmente, apnea¹⁰, muchas veces puede manifestarse como una infección respiratoria aguda (IRA) indistinguible de la ocasionada por infecciones virales¹¹. Entre estos últimos, el VRS es el de mayor prevalencia y el más relacionado a cuadros de apnea en este grupo etario¹².

La sospecha e identificación de casos de infección por BP es fundamental en la práctica por la necesidad de intervenir tempranamente a nivel clínico y epidemiológico implementando tanto medidas terapéuticas, como de control del foco infeccioso. Para ello, ha sido sugerida una “definición de caso sospechoso” (diseñada con fines epidemiológicos) que incorpora todas las características clínicas mencionadas independientemente de la duración de la tos (eliminando la condición de 14 días de duración de la misma). Esta definición garantiza una alta sensibilidad, aunque presenta baja especificidad¹³. Así, en meses de invierno, con alta prevalencia de infecciones por VSR, resulta muy difícil su discriminación.

Cosnes-Lambe y col, (2008) compararon características clínicas de menores de 4 meses hospitalizados con IRA/bronquiolitis; entre los casos positivos para virus respiratorio sincicial (VRS) hallaron 16% positivos para coqueluche (14/90). Los síntomas clínicos fueron similares entre los pacientes con VRS con y sin coinfección con BP señalando la importancia de sospechar coqueluche en lactantes con tos y apnea¹⁴.

Por otra parte, Guinto-Ocampo y col¹⁵, compara-

ron signos clínicos y valores del hemograma en menores de 12 meses con diagnóstico positivo y negativo, respectivamente, para BP. Sus resultados mostraron que mayores niveles de leucocitos totales, porcentaje de linfocitos y linfocitos absolutos en sangre periférica se asociaron significativamente con test positivos; siendo este último, el mejor predictor de pertussis en la muestra analizada. El diagnóstico de coqueluche en fases agudas de la enfermedad, es posible mediante técnicas de biología molecular (PCR) y/o cultivo en secreciones nasofaríngeas con sensibilidad y especificidad variable según el tiempo de evolución y especialmente por la edad del paciente. (60% en lactantes y 10% en niños mayores)^{16,17,18}; sin embargo, en el momento de tomar decisiones frente a un paciente que ingresa al hospital, sus resultados no están disponibles inicialmente. Es allí donde la discriminación por elementos de la clínica y/o de laboratorio adquiere mayor relevancia. El objetivo de este trabajo fue comparar síntomas, signos y estudios complementarios al ingreso en lactantes hospitalizados con infección respiratoria aguda (IRA) por BP y por VSR a fin de establecer marcadores que posibiliten su predicción clínica temprana.

Material y Método

Diseño: estudio observacional, analítico, transversal, de casos cruzados
Población, material y método. Se identificaron todos los casos de IRA y sospecha de coqueluche incluidos en el Programa de Vigilancia Epidemiológica de Infecciones Respiratorias vigente en el Hospital de Niños de la Santísima Trinidad de Córdoba, Argentina, durante el período 2007-2012. A todos se les realizó una toma de secreciones nasofaríngeas (NF) para identificar virus respiratorios (detección de antígenos virales por inmunofluorescencia). Para los fines del presente trabajo se compararon solamente los casos de Coqueluche con los de virus respiratorio sincicial (VRS). Se calculó un tamaño muestral mínimo para una prevalencia esperada en el grupo de expuestos de 30% y de 10% en no expuestos, con una confianza de 95% y un poder de 80%, de 170 pacientes. El muestreo fue sucesivo. Fueron incluidos los niños menores 6 meses de edad, previamente sanos, con diagnóstico etiológico confirmado. Las muestras de aspirados NF fueron obtenidas al ingreso. De ambos grupos se registraron datos epidemiológicos (edad, sexo, fecha de diagnóstico), clínicos (presencia de tos en accesos, cianosis, vómitos posterior a la tos, apneas, rinitis y sibilancias) y de laboratorio (hemograma completo con fórmula leucocitaria del momento del ingreso). Fueron excluidos los cuadros graves (requerimiento de UCI/UTI

o fallecidos), y los casos de etiología mixta (virus y BP).

Análisis Estadístico. Se evaluó la asociación entre los predictores y la etiología (BP o VSR) por medio de análisis bivariado, calculando OR con sus IC95%. La diferencia entre medias se valoró con prueba T y entre proporciones mediante chi cuadrado. Se identificó el mejor punto de corte de leucocitos/linfocitos para identificar BP por medio de curva ROC con IC95%. En todos los casos se asumió un nivel de significación $p < 0,05$.

Aspectos Éticos. El protocolo fue aprobado por el Comité Institucional de Ética Hospitalaria. Todos los datos fueron manejados en forma convenientemente dissociada de aquellos que permitieran establecer la filiación de cada sujeto, preservando la identidad de los mismos.

Resultados

Durante el periodo estudiado (2007-2012) un total de 1406 menores de 6 meses fueron pesquizados para BP y virus respiratorios en secreciones NF como parte del Programa de Vigilancia Epidemiológica de IRA. Se detectaron 212 casos positivos para BP (197 mediante técnicas de biología molecular/PCR y 10 por cultivo) Ver Fig 1. Para el presente análisis se excluyeron 38 casos (18%; IC95%:13-24); 25 por coinfección BP/VSR (12%; IC95%:0,8-17) y 13 por requerir UTI (6%; IC95%:0,3-10) (de ellos, 5 fallecidos/38%; IC%:15-67). La fig 2 muestra la distribución estacional de los casos confirmados de coqueluche durante el periodo estudiado. Se observa un aumento de casos durante el periodo invernal (junio-septiembre).

Figura 1. Distribución anual de casos sospechosos y confirmados de Coqueluche. Hospital de Niños Santísima Trinidad de Córdoba. 2007-2012

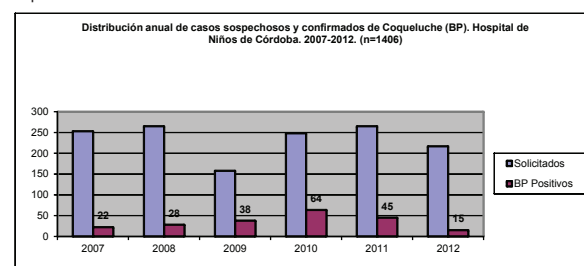
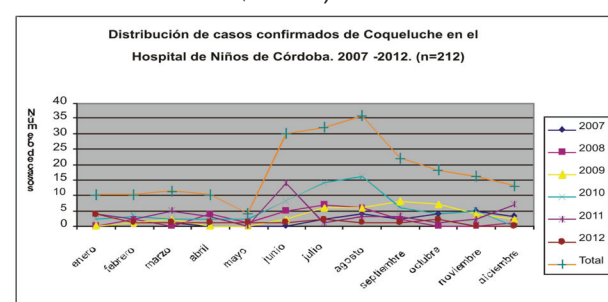


Figura 2. Distribución de casos confirmados de Coqueluche en el Hospital de Niños Santísima Trinidad de Córdoba (2007-2012)



De los 187 casos positivos para VRS, 85 fueron excluidos (45%;IC95%:38-52), según criterios: 25 coinfección con BP (29%;IC95%:19-40), 45 por severidad (53%;IC95%:41-64), 15 comorbilidades(18%;IC95%10-28).

La muestra quedó constituida por 174 pacientes; 72 con BP (41%;IC95%:33-48%) y 102 con VRS (59%;IC95%:51-66%). Sin predominio de sexo: femeninos 90/174 (51%), edad media 2 ± 1 meses (rango 1-6). Las características clínicas y de laboratorio de la muestra y las diferencias entre los casos de coqueluche y de infecciones virales (VRS) se muestra en la tabla 1. En ambos grupos se documentó sibilancias (83%;IC95%:76-84), tos (63%;IC95%:55-70) y cianosis (40%;IC95%:32-47), con menor prevalencia apnea (18%;IC95%:12-24) y vómitos post tusivos (14%;IC95%:0,9-20). El análisis bivariado mostró una fuerte asociación de los síntomas incluidos en la definición de caso para coqueluche con identificación de BP (apnea, cianosis, vómitos posteriores al acceso de tos). Por lo contrario, no se encontró diferencias con respecto a tos, ni sibilancias (OR:1,2;IC95%:0,9-1,5;p:0,1 y OR:0,9;IC95%:0,8-1,06;p:0,2, respectivamente)

La media de leucocitos totales en los casos de BP fue de 17467±9716/ml. El valor del recuento de linfocitos absolutos (LA) fue significativamente mayor en los lactantes con BP (9387± 6317 vs.5127± 2766; p<0,01). Una curva ROC identificó >9000 cel/ml como el mejor punto del recuento de linfocitos para diferenciar BP de VSR (área bajo la curva

0,73; IC95%:0,64-0,81). La presencia de linfocitosis así definida (> 9000 cel/ml se asoció significativamente con la identificación de BP (OR:8,1; IC95%:2,9-22,7; p<0,01).

No se encontraron diferencias entra ambos grupos en lo que respecta a días de hospitalización, tratamiento recibido, ni prescripción de antibióticos.

Discusión

En nuestro conocimiento,este es el primer trabajo original que se publica sobre el tema en nuestro país.

Todos los síntomas incluidos en la definición de caso sospechoso de coqueluche estuvieron presentes en ambos grupos (BP y VRS) con distribución variable en cada uno. En la totalidad de la muestra analizada, la tos en accesos fue el signo más registrado seguido de crisis de cianosis y/o cianosis posteriores a la tos, con menor frecuencia se presentaron vómitos postusivos o ahogos con la tos y apnea. La definición operativa propuesta por el CDC 13, y adoptada por instituciones locales para sospechar coqueluche, intenta instalar en la práctica pediátrica la alta sospecha clínica en momentos de brote epidémico. Sin embargo, durante los meses fríos con alta prevalencia de infecciones por VRS, la pesquisa de casos así formulada puede generar un gran porcentaje de "falsos positivos" (85% en nuestra muestra). Heininger y col en 1997¹⁹ describieron los signos y síntomas pre-

Tabla 1. Análisis comparativo de las características clínicas y de laboratorio de casos de coqueluche y de infección por VRS.

	TOTAL (n=174)	COQUELUCHE (n=72)	VIRUS (n=102)	OR (IC 95%)	P
Edad en meses	2,5±1	2± 1	3± 1	--	0,21
Masculinos	84 (48%;40-55)	39 (54%)	45 (45%)	1,2 (0,8-1,7)	0,29
Inmunización completa*	145 (83%;76-88)	56(78%)	89 (87%)	0,7 (0,6-1,09)	0,27
Días de hospitalización	8,3±3	8,7±3	8,2±3	--	0,28
Tos	109(63%;55-70)	50 (69%)	59 (58 %)	1,2 (0,9-1,5)	0,11
Sibilancias	145(83%;76-88)	57 (79%)	88 (86%)	0,9 (0,8-1,06)	0,21
Apnea	31 (18%;13-25)	28 (38%)	3 (3%)	13,4(4,18-41,8)	0,001*
Cianosis	69(40%;33-48)	63 (87,5%)	6 (6%)	14,8(6,8-32,5)	0,001*
Vómitos post tusivos	24(14%;0,9-20)	19 (26%)	5 (5%)	3,4 (2.1-13,7)	0,001*
Leucocitos	14876± 8227	17467± 9716	11867± 4538	--	0,001*
Linfocitos absolutos	7416± 5418	9387± 6317	5127± 2766	--	0,001*
Claritromicina	110 (63%59-74)	45 (62%)	65 (64%)	0,98 (0,78-1,24)	0,86

*Dosis de vacuna antipertussis recibida acuerdo a calendario oficial

sententes entre más de 2500 pacientes de todas las edades con sospecha de coqueluche, tomando la tos de más de 7 días como criterio de inclusión. La positividad diagnóstica con esa consigna fue del 12,4% (81,6% de falsos positivos). Entre pacientes no vacunados, con BP confirmada por cultivo, estos autores encontraron una prevalencia mayor de tos paroxística inicial (82%) y vómitos postusivos (53%). En nuestro trabajo, la variable tos no mostró asociación con los casos confirmados de BP (69% vs 58 %); este hallazgo podría explicarse por la corta edad de los pacientes (2,5 meses), susceptibles de presentar ahogos con la tos no necesariamente prolongada, ni en accesos (característica presentes en pacientes mayores) 13. En los estudios de Heininger¹⁹, con pacientes de 0 a 41 años de edad (media: 4,3 años, el 90% mostraron tos por más de 4 semanas durante su evolución, alcanzando la definición de caso típica de tos convulsa en 97% de los casos confirmados (definición que incorporaba la duración de la tos a los signos característicos). Por otra parte, la presencia de apneas en los menores de 6 meses, fue del 15,9%, cifra muy inferior a la identificada en nuestra población (38%), probablemente relacionada con la distribución etaria de nuestros pacientes (90% menores de 3 meses).

Las sibilancias estuvieron presentes en la mayoría de los casos (83%) sin asociación con ninguno de los grupos (BP: 79% vs VRS: 86%). Si bien su presencia es característica de las infecciones virales, es un hallazgo relativamente frecuente en casos de coqueluche en el periodo de lactante²⁰. La edad de los pacientes, con predisposición anatómica y funcional a la obstrucción de las vías aéreas podría explicar este fenómeno ²¹. Por otra parte, no podemos descartar la presencia de coinfección con otros agentes no investigados. Recientemente se ha descrito una elevada proporción con cuadros respiratorios ocasionados por rinovirus, agente que no es sistemáticamente pesquisado prácticamente en ningún centro del mundo ²².

En nuestra serie, el promedio de positividad en la confirmación diagnóstica para BP fue del 15%; con cifras de casos sospechosos anuales relativamente estables durante el periodo estudiado. Estos datos son semejantes al referido en documentos oficiales como SIVILA (Ministerio de Salud de la Nación) que oscilan entre 13%-18% ^{7,23}.

El recuento de linfocitos absolutos en sangre periférica se asoció significativamente a casos de BP en lactantes menores de 6 meses con IRA y sospecha de coqueluche. El punto de corte con mejor sensibilidad y especificidad de LA fue de ± 9000 /ml. Guinto-Ocampo y col¹⁵ propusieron un punto de corte similar (± 9400 /ml), aunque las series no son

exactamente comparables: los autores analizaron casos positivos vs. negativos para BP, resultando el valor de linfocitos como predictor de positividad para pertussis en lactantes con bronquiolitis.

En relación al estado de inmunización, observamos que si bien en la mayoría de los casos de coqueluche (78%) se registró vacunación completa para la edad, por tratarse de lactantes muy pequeños, ningún paciente tuvo oportunidad de completar las dosis requeridas para asegurar un estado de inmunización adecuado. Entre las hipótesis que intentan explicar la reemergencia de la enfermedad se cuentan, entre otras, la acumulación de portadores adolescentes y adultos jóvenes por pérdida de la protección ofrecida por los esquemas de vacunación (Tres dosis a los 2, 4 y 6 meses, con dos refuerzos a los 18 meses y al ingreso escolar). En función de los resultados de estudios epidemiológicos reciente, en nuestro país se ha propuesto orientar las medidas de control hacia la vacunación de mujeres embarazadas desde la semana 20^a de gestación o en el postparto inmediato junto a su pareja (estrategia de "capullo") ²⁴. Además, en el año 2008 se incorporaron al esquema obligatorio de vacunación los refuerzos con la triple adultos acelular a los adolescentes de entre 11 y 12 años ²⁵.

Con respecto al tratamiento, observamos que la prescripción de antibióticos (claritromicina) en los casos de BP no superó el 62%. Esto podría estar relacionado a las demoras en la confirmación diagnóstica (entre 5-10 días para la identificación de BP) que en un porcentaje de pacientes excedió los días de hospitalización (8 ± 2 días). Por otra parte, sabemos que el tratamiento con antimicrobianos no ha demostrado cambiar la evolución del cuadro clínico de coqueluche, aunque evita la propagación de la enfermedad entre los contactos y está recomendado para los casos graves ²⁶. Por lo tanto, la sospecha e identificación de casos de infección por BP, es fundamental en la práctica por la necesidad de intervenir tempranamente a nivel clínico y epidemiológico optimizando así las medidas terapéuticas y de control del foco infeccioso ²⁷. Entre los casos virales, por el contrario, más de la mitad de los pacientes (64%) sí recibió tratamiento con antimicrobianos (claritromicina con o sin ampicilina). Si bien el tratamiento de las IRA ocasionadas por virus se basa fundamentalmente en medidas de sostén, previniendo y tratando la hipoxemia (o la insuficiencia respiratoria) que resulta de la interacción agente-huésped, no es excepcional su uso en cuadros de IRA. Se ha propuesto el uso de macrólidos en el tratamiento de la bronquiolitis apelando a sus propiedades inmunomoduladoras; sin embargo, las evidencias no apoyan esa indi-

cación²⁸ por lo que no es una pauta de rutina en nuestra institución. La sobreutilización de antibióticos, por el contrario, promueve un aumento en la resistencia de bacterias que colonizan las vías aéreas superiores (como *Streptococcus pneumoniae*). Registros de la Sección Microbiología del Hospital de donde provienen los casos analizados, han evidenciado valores de resistencia de neumococo a macrólidos que aumentaron desde 21,2% (2008) a 36% (2011)²⁹.

Esta situación no hace más que confirmar las dificultades existentes para decidir una medida terapéutica, a la vez que documenta la necesidad de asumir una conducta más racional en el uso de antimicrobianos para el tratamiento de este tipo de pacientes.

La fortaleza más importante de este trabajo asienta en ser el primero en nuestro país en analizar datos originales en relación a las diferencias entre casos de BP y de VRS aportando datos más precisos sobre la posibilidad de que lactantes hospitalizados con diagnóstico de infección respiratoria aguda baja puedan presentar, al ingreso, un cuadro de coqueluche. Como debilidades debemos señalar la posibilidad de haber incurrido en sesgos de selección e información, especialmente en aquellos de memoria, aunque la consistencia de nuestros datos con los de la bibliografía hace pensar que esto podría no ser así. Por otra parte, sabemos que la prueba diagnóstica más sensible y específica de infección aguda es el estudio serológico para BP por lo tanto, podría haber un subregistro de casos de coqueluche en relación a la prevalencia encontrada. Sabemos que la sensibilidad de la PCR es variable y depende de la situación inmunitaria previa así como de la edad del paciente.

Concluimos que en menores de 6 meses hospitalizados por IRA, algunos elementos clásicos de diagnóstico (apnea, cianosis y linfocitosis) pueden ser útiles en diferenciar a los niños con BP de aquellos con infecciones por VSR. Si bien la sospecha clínica de casos para la identificación de BP son medidas recomendadas para controlar la reemergencia de coqueluche, los lactantes hospitalizados con IRA ofrecen la oportunidad de un seguimiento particular que posibilite un uso más racional de los antibióticos.

Referencias Bibliográficas

1. Sangorri A, Trenchs V, Curcoy A, García J. Tos ferina, una entidad persistente. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2010; 28:206-7
2. Gentile A. Infección por *Bordetella pertussis*. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108:78-81
3. Gilberg S, Njamkepo E, Parent du Cha^{telet} I,

Partouche H, Gueirard P, Ghasarossian C, Schlumberger M, and Guiso N. Evidence of *Bordetella pertussis* Infection in Adults Presenting with Persistent Cough in a French Area with Very High Whole-Cell Vaccine Coverage. *The Journal of Infectious Diseases* 2002;186:415-8

4. Donoso A, León J, Ramírez M, Carrasco J. Coqueluche en niños menores de seis meses de vida. *Rev Chil Pediatr* 2001;72-6
5. Gentile A, Man C, Mistchenko A, Romanin V, Salvay MC. Brote de *Bordetella pertussis* en un hospital pediátrico. *Rev Hosp Niños Buenos Aires* 2005; 47(214):211-6.
6. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Boletines de Vigilancia Epidemiológica. Dirección Nacional de Epidemiología. Ministerio de Salud y Acción Social. Años 2003-2006.
7. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Boletines de Vigilancia Epidemiológica. Dirección Nacional de Epidemiología. Ministerio de Salud y Acción Social. Año 2012.
8. de Greeff S C., Mooi F R, Westerhof A, Verbakel J M M, Peeters M F, Heuvelman C J, et al. Pertussis disease burden in the household: How to protect young infants. *Clin Infect Dis* 2010; 50 (10): 1339-45
9. Long S. Tos ferina (*Bordetella pertussis* y paraptosis). En: Behrman R, Kliegman R, Jenson B, Nelson A. Tratado de Pediatría, editorial Elsevier España, 18ªed;2009: pp1178-1182
10. Raymond J, Armengaud B, Gendrel D. Pertussis in young infants: apnoea and intra-familial infection. *Clin Microbiol Infect.* 2007; 13:172-5
11. Donoso A y cols. Coqueluche grave. Estado del arte. *Rev Chil Infectol* 2012; 29 (3): 290-306.
12. Von Konog CH et al. A serologic study of organism possibly associated with pertussislike coughing. *Pediatr Infect Dis J* 1998;17:645-49.
13. Centers for Disease Control and prevention guide lines for de controls of pertussis outbreak. Atlanta. 2009.
14. Cosnes-Lambe C, Raymond J, Chalumeau M, Pons-Catalano C, Moulin F, Suremain N, Reglier-Poupet H, Lebon P, Poyart C, Gendrel D. Pertussis and respiratory syncytial virus infections, *Eur J Pediatr* 2008;167:1017-1019
15. Guinto-Ocampo H, Bennett J, Attia M. Predicting Pertussis in Infants. *Pediatric Emerg* 2008; 24:16-20.
16. Wood N, McIntyre P. Pertussis: review of epidemiology, diagnosis, managment and prevention. *Pediatric Respiratory Reviews* 2008; 9:201-12
17. Tozi A, Celentano L, Ciofi M, Salmaso S. Diagnosis and managment of pertussis. *CMAJ*, 2005;172(4):509-15.
18. Van der Zee A. *J infect Dis* 1996;174:89-96.
19. Heininger U, Klich K, Stehr K and Cherry J. Clinical Findings in *Bordetella Pertussis* Infections: Result of a Prospective Multicenter Surveillance Study. *Pediatrics* 1997;100(6); e10. (www.pediatrics.org/cgi/content/full/100/6/e10).
20. Piedimonte G. Pathophysiological mechanisms for the respiratory syncytial virus-reactive airway disease link *Respiratory Research* 2002, 3(Suppl 1):S21-S25.
21. Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis,

- epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. *Clin Microbiol Rev.* 2005 Apr;18(2):326-82.
22. Marcone DN, Ellis A, Videla C, Ekstrom J, Ricarte C, Carballal G, Vidaurreta SM, Echavarría M. Viral Etiology of Acute Respiratory Infections in Hospitalized and Outpatient Children in Buenos Aires, Argentina. *Pediatr Infect Dis J.* 2013march; 3(32):105-110.
23. Boletín Integrado de Vigilancia N° 130. SE 30. Secretaría de Promoción y programas sanitarios. Ministerio de Salud de la Nación. Julio 2012.
24. Quian J, Cerisola A, RÜttimann R. Infecciones por *Bordetella pertussis* en niños menores de un año hospitalizados y sus contactos del hogar. *Arch Pediatr Urug* 2006; 77:229-36
25. Ministerio de Salud Pública. Presidencia de la Nación. Fundamentos de la vacunación en embarazadas con vacuna Tripla Bacteriana Acelular (dTpa) Argentina 2012.
26. Pinto L, Paulo M, Pitrez P, Luisi F, Piccoli de Mello P, Gerhardt M, Ferlini R, Cardoso Barbosa D, Darios I, Jones M, Stein R and Marostica P. Azithromycin Therapy in Hospitalized Infants with Acute Bronchiolitis is Not Associated with Better Clinical Outcomes: A Randomized, Double-Blinded, and Placebo-Controlled Clinical Trial. *J Pediatr* 2012:1-5
27. Raymond J, Armengaud B, Gendrel D. Pertussis in young infants: apnoea and intra-familial infection. *Clin Microbiol Infect.* 2007; 13:172-5
28. Centers for Disease Control and prevention guide lines for de controls of pertussis outbreak. Atlanta. 2009.
29. Orecchini A. Resistencia a macrólidos de *Streptococcus pneumoniae* en Hospital de Niños Santísima Trinidad de Córdoba. Libro de resúmenes de las Jornadas de Pediatría de la Sociedad Argentina de Pediatría 2012.