

Tos convulsa: características clinicoepidemiológicas de 20 casos confirmados atendidos en el Hospital Pediátrico de la provincia de Misiones

Whooping cough: clinical and epidemiological characteristics of 20 confirmed cases of the Paediatric Hospital of Misiones province

Dra. Martha von Specht^{a,b}, Dra. Sandra Grenon^{a,b}, Dra. Paulina Tagliaferri^{a,b}, Dr. Oscar López^b, Dra. Mabel Regueira^c, Dra. Sofía Fosatti^c, Dra. Gabriela Weltman^c y Dra. Daniela Hozbor^d

RESUMEN

La tos convulsa (coqueluche o pertussis) es una enfermedad respiratoria que ha resurgido en los últimos años en varios países, incluida la Argentina. El objetivo de este trabajo es describir, en forma retrospectiva, las características clínicas y epidemiológicas de 20 pacientes del Hospital Pediátrico de Misiones con diagnóstico confirmado de coqueluche, según criterios establecidos por la OMS y el CDC, atendidos durante 2005 y 2006.

La mediana de edad fue de 4 meses, 13 pacientes eran varones (65%). Catorce (70%) eran menores de 6 meses y 9 (45%) menores de 3 meses. Todos presentaron tos (duración promedio: 7,6 días), 5 (25%) tos paroxística y 1 (5%) apnea y cianosis. Dos niños fallecieron. Dieciséis (80%) no tenían las tres dosis de vacuna cuádruple, 7 niños (35%) menores de 3 meses, no tenía ninguna dosis. La enfermedad continúa siendo un problema para la salud pública y afecta no sólo a niños sino también a adultos. **Palabras clave:** coqueluche, diagnóstico molecular, pediatría, tos convulsa.

SUMMARY

Pertussis or whooping cough is a respiratory disease that has emerged in recent years in several countries including Argentina. The aim is to retrospectively describe clinical and epidemiological characteristics of 20 patients in the Pediatric Hospital of Misiones with confirmed diagnosis of whooping cough, according to criteria set by WHO and CDC, during the years 2005 and 2006. The median age was 4 months, 13 were male (65%). Fourteen patients (70%) were younger than 6 months and 9 (45%) younger than 3 months. All had cough (average duration of 7.6 days), 5 (25%) paroxysmal cough and 1 (5%) apnea and cyanosis. Two children died. Sixteen (80%) had not the three doses of vaccine quadruple, 7 children (35%) were younger

than 3 months and had no dose. The disease remains a public health problem affecting not only children but also adults.

Key words: whooping cough, molecular diagnosis, pediatrics.

RELATO

La tos convulsa (coqueluche o pertussis) es una enfermedad infecciosa aguda de las vías aéreas, altamente contagiosa, cuyo principal agente causal es *Bordetella pertussis*. A pesar del uso masivo de la vacuna contra esta enfermedad, se ha informado mundialmente su resurgencia, aun en poblaciones con alta cobertura de vacunación, con un cambio en el perfil epidemiológico. Al grupo de alto riesgo constituido por menores de 1 año de edad, se han sumado escolares y adolescentes que actuarían como reservorio y agentes de transmisión de la enfermedad.^{1,2}

El objetivo de este trabajo es describir aspectos clínicos, epidemiológicos y microbiológicos de los casos confirmados de pertussis, en niños de 1 mes a 15 años, atendidos en el Hospital de Pediatría "Dr. Fernando Barreyro" de la Provincia de Misiones (único hospital pediátrico de la provincia y centro de referencia en la región, categorizado con nivel III de complejidad) durante los años 2005 y 2006. Se emplearon las siguientes definiciones:^{3,4}

Caso sospechoso en menores de 6 meses: infección respiratoria aguda, tos, cianosis, eventualmente convulsiones, independientemente del tiempo de evolución.

Caso sospechoso mayores de 6 meses: persona de cualquier edad superior a 6 meses que presenta tos de más de 2 semanas, con alguno de los siguientes síntomas: tos paroxística, estridor inspiratorio, expectoración mucosa y filante, con vómitos posterior al acceso de tos.

Tos asociada a apnea, cianosis y eventualmente convulsiones, en menores de 1 año de cualquier duración.

Tos de cualquier duración y antecedente de contacto con caso sospechoso.

- Facultad de Ciencias Exactas, Químicas y Naturales, Universidad Nacional de Misiones.
- Hospital Provincial de Pediatría de Misiones "Dr. Fernando Barreyro".
- INEI-ANLIS "Dr. Carlos G. Malbrán". Ciudad de Buenos Aires
- Instituto de Biotecnología y Biología Molecular. CCT-CONICET Facultad de Ciencias Exactas. Universidad Nacional de La Plata

Conflicto de intereses:
Nada que declarar.

Correspondencia:
Dra. Martha von Specht: marthatovs@yahoo.com.ar

Recibido: 1-9-08
Aceptado: 22-4-09

Caso confirmado: caso sospechoso con PCR o aislamiento del agente causal en secreción respiratoria o nexa epidemiológico con otro caso confirmado por laboratorio.

Vacunación adecuada para la edad: número de dosis recibidas correspondientes según la edad.

Vacunación inadecuada para la edad: menor número de dosis según la edad.

Vacunación insuficiente: número de dosis menor a tres.

Se trabajó con muestras de aspirado o hisopado nasofaríngeos. Para el diagnóstico microbiológico se inocularon placas de agar Bordet Gengou suplementado con sangre equina desfibrinada, se examinaron a partir de las 48 h y hasta 7-10 días possiembra. Las colonias con morfología compatible con *B. pertussis* fueron tipificadas mediante pruebas bioquímicas.⁵⁻⁷

Para el diagnóstico molecular mediante PCR, se emplearon como moldes a diluciones de las muestras previamente tratadas con proteinasa K y como cebadores (*primers*) a PT1-S y PT2-AS PTp1: 5'CCAACGCGCATGCGTGCAGATTCGTC 3' y PTp2: 5'CCCTCTGCGTTTTGATGGTGCCTATTTTA 3'.⁷⁻⁹ Los productos de las amplificaciones se visualizaron mediante corridas electroforéticas en geles de agarosa.⁷⁻⁹

Para el control de calidad de las técnicas, las muestras fueron remitidas a los centros de referencia: ANLIS Dr. Carlos Malbrán e Instituto de

Biotecnología y Biología Molecular de la Universidad Nacional de La Plata.

Durante el período 2005-2006 se atendieron 54 casos sospechosos; 20 fueron confirmados por laboratorio, 5 en 2005 y 15 en 2006. Trece casos (65%) se confirmaron por PCR y 7 (35%) por PCR y cultivo.

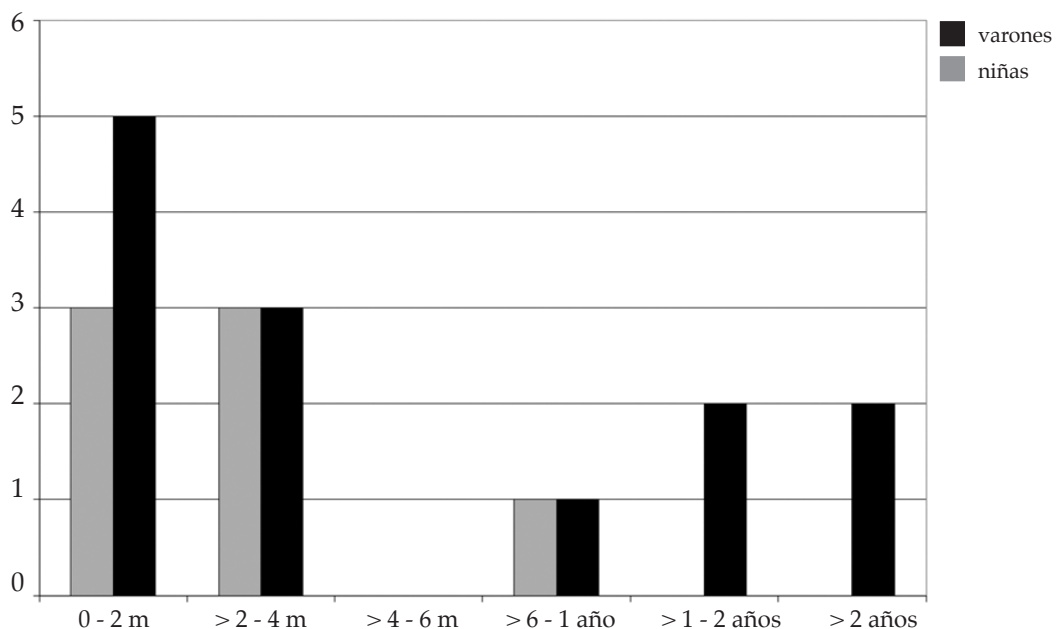
La mediana de edad fue de 4 meses (2 meses-11 años). Se observó un predominio de menores de 1 año, catorce (70%) eran menores de 6 meses y 9 (45%) menores de 3 meses; además, se detectaron niños mayores: un niño de 7 años y otro de 11 años (*Figura 1*). Trece (65%) casos fueron varones.

Dieciséis niños (80%) no tenían las tres dosis de vacuna cuádruple, 7 de ellos (35%) no habían recibido dosis alguna; de estos, 5 eran menores de 3 meses, un niño de 9 meses y otro de 1 año (*Figura 2*).

Para los dos años, el mayor número de casos se registró en septiembre y diciembre.

Diecisiete niños (85%) requirieron internación. Todos presentaron tos con una duración de 7,6 días (promedio) antes de la consulta al médico. Cinco presentaron tos paroxística. Ocho pacientes tuvieron tos de menos de dos semanas previas a la consulta, 7 de ellos eran menores de 6 meses. Ninguno tuvo fiebre. La evolución de 18 de los niños fue favorable y 2 fallecieron: un paciente de 3 meses y otro de 1 año. Ambos sin esquema de vacunación adecuado para la edad. El niño de 3 me-

FIGURA 1. Distribución de 20 casos confirmados de coqueluche según género y grupo etario. Años 2005-2006. Hospital Provincial de Pediatría de Misiones "Dr. Fernando Barreyro"



ses fue un recién nacido pretérmino, que requirió 21 días de asistencia respiratoria mecánica (ARM), tratamiento antibiótico por sepsis neonatal, y presentó retinopatía del prematuro. Falleció a los 15 días del comienzo del cuadro respiratorio y a los 3 días de la sospecha de coqueluche. Durante los 15 días de internación presentó registros normales de saturación y sólo requirió oxígeno durante los accesos de tos. El último día fue trasladado a terapia intensiva (TIP) con un episodio de claudicación respiratoria y sospecha de infección intrahospitalaria, por lo que se agregó imipenem-vancomicina al tratamiento de eritromicina y se lo colocó en ARM. Falleció 20 h después del ingreso a TIP.

El niño de 15 meses, oriundo de una comunidad aborigen, ingresó con el antecedente de 1 semana de tos seca con compromiso del estado general y esquema de vacunación inadecuado para su edad. Desde el ingreso se sospechó coqueluche por las características de la tos, el registro de un episodio convulsivo y por presentar semiología radiológica de neumonía y escaso líquido pleural. Las saturaciones con oxígeno por máscara oscilaban en 95-96%. A las 48 h del ingreso se constató neumotórax izquierdo y marcada dificultad respiratoria, por lo que pasó a TIP, ingresó en ARM y falleció 24 h después.

De 10 niños se pudieron estudiar 12 contactos convivientes. Entre estos, 4 pudieron ser confirmados en el laboratorio, 3 eran madres.

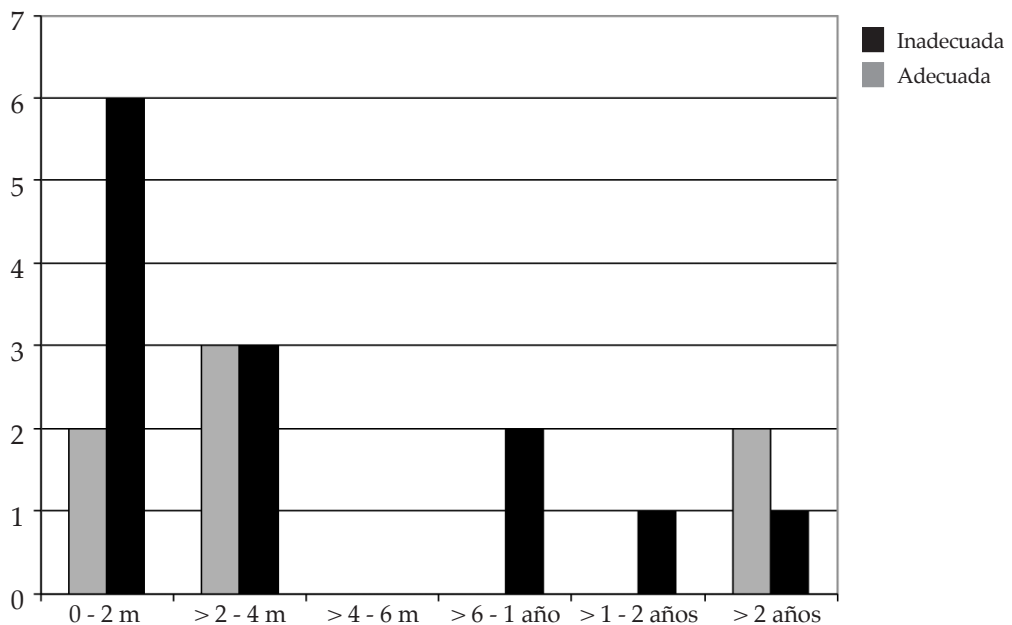
Como medidas preventivas, el Ministerio de Salud Pública efectuó profilaxis con eritromicina y vacunación de bloqueo en todos los contactos.

DISCUSIÓN

Los datos aquí presentados muestran la vigencia de pertussis en la provincia, donde se registran denuncias desde hace varios años. Sólo recientemente, gracias a la mejora en la accesibilidad a las metodologías diagnósticas, varios casos han podido confirmarse. Esta situación epidemiológica parece reflejar la tendencia observada en el país, que desde el año 2002 registra un aumento sostenido de casos de pertussis, con tasas de incidencia por cada 100.000 habitantes de 0,7 para el 2002 y de 1,8; 2,7; 5,7 y 4,4 para los años 2003, 2004, 2005 y 2006, respectivamente.^{4,5} Varios países han comunicado la resurgencia de esta enfermedad, aun en poblaciones con altas coberturas de vacunación. Entre las posibles causas se hallan: coberturas de vacunación sub-óptimas, baja eficacia de la vacuna (se estima alrededor del 70% de eficacia luego de la tercera dosis), nuevas variantes de *B. pertussis* contra las que las vacunas en uso podrían no ser tan eficaces, cuadros clínicos atípicos sin diagnóstico o con diagnóstico tardío, etc.^{3,4}

El signo más característico de los 20 casos fue tos con una duración de al menos 7 días antes de la consulta al médico. Fueron registrados mayor-

FIGURA 2. Estado de vacunación de los 20 pacientes con coqueluche confirmada. Período 2005-2006. Hospital Provincial de Pediatría de Misiones "Dr. Fernando Barreyro"



mente en menores de 1 año con esquema de vacunación inadecuado o insuficiente para conferir protección contra la enfermedad. Este dato marca, al menos en parte, la clara necesidad de mejorar y completar coberturas de vacunación para esta enfermedad, que requiere la aplicación de varias dosis para alcanzar una protección aceptable. Tal como señalan otros autores, los casos más graves se observaron en los más pequeños,¹⁰⁻¹³ en donde incluso se registraron óbitos como consecuencia de la hipertensión pulmonar.

La dificultad diagnóstica en adolescentes y adultos, debida a la presentación clínica atípica, potencia la diseminación de la enfermedad y contribuye al subregistro.¹⁰

Varios países registraron un aumento de la incidencia de la enfermedad en adolescentes y adultos, que se han tornado susceptibles como consecuencia de haber perdido la inmunidad conferida por la vacunación.^{11,12,14,15}

Este tipo de trabajo constituye un aporte al conocimiento de la epidemiología de esta enfermedad, pero se requieren más datos para una evaluación concluyente que permita delinear estrategias más eficaces contra esta enfermedad, que continúa siendo un problema para la salud pública.

Agradecimientos

A los bioquímicos Margarita Laczeski por su participación en la elaboración artesanal del agar Bordet Gengou y en el procesamiento de muestras y a Gustavo Domínguez por la recopilación de parte de los datos del año 2006 y carga del programa Epi Info. ■

BIBLIOGRAFÍA

1. Mooi FR, Hallander H, Wirsing von Köning CH, et al. Epidemiological typing of *Bordetella pertussis* isolates: recommendations for a standard methodology. *Eur Clin Infect Dis J* 2000;19:174-181.
2. de Melke HE, Schellekens JFP, Neppelenbroek SE, et al. Reemergence of *pertussis* in the highly vaccinated popu-

lation of the Netherlands: observations on surveillance data. *Emerg Infect Dis* 2000;6:348-57.

3. Comité Nacional de Infectología. *Bordetella Pertussis*. En: Libro Azul de Infectología Pediátrica. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría; 2000. Págs. 556-562.
4. Sociedad Argentina de Pediatría. Comité Nacional de Infectología. Coqueluche, tos convulsa o *pertussis*. 2008. [Acceso: 29-4-09] En: <http://www.sap.org.ar/staticfiles/organizacion/comitesnacionales/infecto/coqueluche.pdf>.
5. Fingerhann M, Fernández J, Sisti F, et al. Bases epidemiológicas y moleculares para la reformulación de una vacuna del calendario nacional de vacunación. *Boletines Fármacos* 6 [Acceso: 29-4-09]. Disponible en <http://www.boletinfarmacos.org/112003/investigaciones092002A.htm>.
6. Fingerhann M, Fernández J, Sisti Llanos C, et al. Phenotypic and genotypic characterization of *Bordetella pertussis* clinical isolates obtained in Argentina. En: American Society for Microbiology eds. *Pertussis: Genome, pathogenesis and immunity*; 2000. Pág. 30.
7. Muller FM, Hoppe J, Von König CH. Laboratory diagnosis of *pertussis*: state of the art in 1997. *J Clin Microbiol* 1997;35:2435-43.
8. Grimprel E, Begue P, Anjak I, et al. Comparison of polymerase chain reaction, culture and western immunoblot serology for diagnosis of *Bordetella pertussis* infection. *J Clin Microbiol* 1993;31:2745-2750.
9. Hozbor D, Fouque F, Guiso N. Detection of *Bordetella bronchiseptica* by the polymerase chain reaction. *Res Microbiol* 1999;150:333-341.
10. Riva Posse CA, Miceli INP. Evolución de la coqueluche en la Argentina a finales del siglo XX. *Medicina (B. Aires)*. 2005;65(1):7-16.
11. Romano F, Quintana ML, de Dhaer C, et al. Brote de coqueluche en Esquel. *Arch Argent Pediatr* 2002;100:11-18.
12. González Morán F, Moreno Civantos A, Amela Heras C. A study of a whooping cough epidemic outbreak in Castellon, Spain. *Rev Esp Salud Pública* 2002;76(4):311-319. [Acceso: 6-1-09]. Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272002000400006&lng=en&nrm=iso>ISSN 1135-5727.
13. Donoso FA, Wegner AA, Leon BJ, et al. Coqueluche en niños menores de seis meses de vida. *Rev Chil Pediatr* 2001;72(4):334-339.
14. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica: Boletines de Vigilancia Epidemiológica. Dirección Nacional de Epidemiología. Ministerio de Salud y Acción Social. Años 2003-2006. [Acceso: 20-6-07]. Disponible en: <http://www.epidemiologia.anm.edu.ar/pdf>.
15. Silberg S, Njamkepo E, Parent du Chatelet I, et al. Evidence of *Bordetella pertussis* infection in adults presenting with persistent cough in a French area with very high whole-cell vaccine coverage. *J Infect Dis* 2002;186:415-8.

Urticaria crónica autoinmunitaria: tratamiento con omalizumab

Chronic autoimmune urticaria: treatment with omalizumab

Dr. Jorge F. Máspero^{a,c}, Dr. Claudio A. Parisi^{b,c}, Dra. Mónica De Gennaro^c, Dr. Osvaldo Benhabib^c y Dra. Marta Lampert^c

RESUMEN

Se presenta el caso de una niña con diagnóstico de urticaria autoinmunitaria y su evolución terapéutica con omalizumab.

Caso clínico. Paciente de sexo femenino de 12 años de edad con un cuadro de urticaria crónica grave y angioedema de 14 meses de evolución, escasa respuesta a dosis máximas de 3