

**Universidad Nacional de Córdoba
Facultad de Ciencias Médicas
Escuela de Salud Pública
Maestría en Salud Pública**

**“CARACTERÍSTICAS EPIDEMIOLÓGICAS Y FACTORES
ASOCIADOS A LA EVOLUCIÓN DE LA COQUELUCHE EN NIÑAS Y
NIÑOS MENORES DE 1 AÑO ATENDIDOS EN EL HOSPITAL INFANTIL
MUNICIPAL DE CÓRDOBA (2007-2010)”**

Tesista:

Bioq. María Elisa Corres

Directora de Tesis:

Dra. Mariana Butinof

Córdoba - Argentina

Año 2016

Tribunal de Tesis:

Prof. Dra. Marta I. Andrómaco

Prof. Dra. Laura B. Moreno

Prof. Mónica A. Re

Dedicatoria:

A mi familia.

Agradecimientos

Todo trabajo que indaga sobre la realidad es un trabajo colectivo incluyendo a los niños y niñas sujetos de este estudio.

Mi agradecimiento a la Universidad Nacional de Córdoba, en la figura de la Escuela de Salud Pública de la Facultad de Ciencias Médicas.

A todas la personas que han estado presentes en este proceso, mi sincero y profundo agradecimiento, en especial:

A Mariana que me fue mostrando que el investigar es una forma de conocer la realidad e intentar transformarla, relacionar salud y derechos de las personas, con una mirada inclusiva.

A Yiyi que me dio las primeras armas para comenzar a transitar este camino.

A Gladys e Yvonne que me acompañaron en la lectura y reflexiones críticas.

A Dani, Caro, y Luci mis sobrinas que me apoyaron con entusiasmo compartiendo generosamente su tiempo.

Y a Cristian mi hijo por la paciencia e interés en lo que yo estaba realizando.

Art. 23.- Ord. Rectoral 3/77:

“La Facultad de Ciencias Médicas de la Universidad Nacional de Córdoba,
no es solidaria con los conceptos vertidos por el autor”.

Índice

Agradecimientos	III
Art. 23.- Ord. Rectoral 3/77:.....	IV
Índice	V
Resumen	VII
Summary	VIII
Abreviaturas y Siglas	IX
1. INTRODUCCIÓN	1
1.1 MARCO TEÓRICO	4
1.1.1 Importancia sanitaria de la coqueluche	4
1.1.2 Morbilidad-mortalidad asociada a la enfermedad.....	10
1.1.3 Características clínicas de la enfermedad y parámetros de Laboratorio	17
Pruebas diagnósticas según edad del paciente.....	18
1.1.4 Vigilancia epidemiológica y prevención de la coqueluche	20
2. OBJETIVOS.....	25
Objetivo general	25
Objetivos específicos	25
3. MATERIALES Y MÉTODOS.....	27
3.1 Tipo de Estudio	27
3.2 Población.....	27
3.2.1 Universo.....	27
3.2.2 Marco muestral	27
3.2.3 Muestra relevada	27
3.2.4 Criterios de Inclusión	28
3.2.5 Criterios de exclusión.....	28
3.3 Fuentes de obtención de la Información.....	28
3.4 Definición y operacionalización de las variables	28
3.5 Plan de tratamiento de datos.....	39
3.6 Aspectos éticos	40
4. RESULTADOS.....	41

4.1 Características sociodemográficas y condiciones del microambiente familiar.....	41
4.2 Caracterización de las condiciones previas de salud del niño/a índice y relación con el Sistema de Salud.....	47
4.3 Condiciones clínicas y parámetros de laboratorio de los pacientes en la Institución	53
4.4 Indicadores de Severidad.....	56
Neumonía	57
ARM.....	58
Tiempo de internación mayor a 6 días.....	58
Óbito	59
Consideraciones	60
5. DISCUSIÓN	62
6. CONCLUSIONES	77
7. PROPUESTAS	79
Respecto de la población general	79
Acciones desde los equipos de salud	79
Organización de la vigilancia a nivel de sistema de salud (Municipal – Provincial).....	81
8. BIBLIOGRAFÍA	83
ANEXO N° 1: Pruebas diagnósticas	97
Métodos directos	97
Métodos indirectos.....	101
ANEXO N° 2: Obtención de los aspirados nasofaríngeos (ANF) y de las muestras de sangre.	102
ANEXO N° 3: Calendario vacunal.....	104
ANEXO N° 4: Modelo estadístico para el análisis de la variable “Gravedad”.....	105
ANEXO N°5 - FICHA EPIDEMIOLOGICA	108
ANEXO N° 6: Aprobación Comité de Capacitación y Docencia del Hospital Infantil Municipal 2010	110

Resumen

La tos convulsa (coqueluche o pertussis) es una enfermedad respiratoria de alto impacto sanitario en la población infantil que ha resurgido en los últimos años en varios países, incluida la Argentina. Siendo una enfermedad inmunoprevenible largamente conocida, no se ha logrado aún su control satisfactorio. Ha sido objetivo de esta tesis, describir el patrón epidemiológico, así como factores asociados a la ocurrencia y a la evolución de esta patología en niños menores de 1 año, atendidos en el Hospital Infantil Municipal de la Ciudad de Córdoba. Metodología: Se desarrolló un estudio observacional, descriptivo simple y correlacional de los pacientes menores de un año con diagnóstico de coqueluche confirmado por laboratorio (n=60) en el período 2007-2010. Se emplearon medidas de resumen típicas y distribuciones de frecuencias. En algunos casos se realizó análisis inferencial contrastando hipótesis estadísticas y por último se realizó un análisis multivariado a los efectos de identificar factores asociados a la gravedad de esta enfermedad. Resultados: La mediana de edad fue de 2 meses, en igual proporción de varones y mujeres, 95% fueron menores de 6 meses; entre el 75% y el 85% tenían agua de red, energía eléctrica y gas natural/envasado. Un 72,5% adquirió la enfermedad en su entorno familiar. Ningún paciente había recibido las tres dosis de vacuna cuádruple, a 28 niños (46,6%) no les correspondía ninguna dosis (por ser menores de 2 meses), 13 niños habían recibido 0 (cero) dosis, 14 niños habían recibido 1 dosis, 6 niños habían recibido 2 dosis. El 66,6% de los casos ha requerido internación. Un 15% presentó bajo peso al nacer y un 27,5% fueron RNPT. Todos los pacientes presentaron tos, 75% tos paroxística, 78,3% cianosis y 23,3% apnea. La cianosis fue un signo de alarma. Leucocitosis elevada en un 20%. Predominó el VRS entre de los Ags virales. La gravedad se encontró asociada a la estacionalidad, presencia de leucocitosis y síntomas catarrales. Letalidad: 1,6%. Conclusiones: en este grupo de niñas/os menores de un año, la mitad de ellos presentaban un esquema de vacunación incompleto, el 66,6% requirió internación. Se encontró a la leucocitosis, síntomas catarrales y la estacionalidad como variables explicativas de la gravedad.

Esta enfermedad inmunoprevenible sigue siendo un problema para la Salud Pública, se continúan buscando nuevas estrategias para proteger a los niños pequeños del entorno de los cuidadores que actúan como reservorio. La cobertura elevada de vacunación es la base de la prevención.

Palabras clave:

Coqueluche, tos convulsa, epidemiología, síntomas, internación, inmunización, leucocitos.

Summary

Pertussis (whooping cough or pertussis) is a respiratory disease of high health impact on children that has emerged in recent years in several countries, including Argentina. Being a long-known vaccine-preventable disease, it has not been yet attained satisfactory control. It has been the targets of this thesis describe the epidemiological pattern and factors associated with the occurrence and the evolution of this disease in children less than one year seen at the Municipal Children's Hospital of the City of Córdoba. Methodology: A simple and correlational, descriptive, observational study of patients under one year diagnosed with laboratory-confirmed pertussis (n=60) in the period 2007-2010 was developed. Typical measures summary and frequency distributions were used. In some cases inferential statistical analysis was performed contrasting hypotheses and finally a multivariate for the purpose of identification associated with the severity of the disease factors analysis. Results: The median age of two months, in equal proportion of men and women, 95% were younger than 6 months; between 75% and 85% they had mains water, electricity and natural / bottled gas. 72.5% acquired the disease in their family environment. No patient had received all three doses of vaccine quadruple, 28 children (46.6%) were not entitled to any dose (being younger than 2 months), 13 children had received 0 (zero) doses, 14 children had received 1 dose, 6 children had received 2 doses. 66.6% of the cases have required hospitalization. 15% had low birth weight and 27.5% were preterm infants. All patients had cough, 75% paroxysmal cough, 78.3% and 23.3% cyanosis, apnea. Cyanosis was a warning sign. Leukocytosis elevated by 20%. VRS prevailed between viral antigens. Gravity was found associated with seasonality, presence of leukocytosis and catarrhal symptoms. Fatality: 1.6%. Conclusions: In this group of girls / children younger than one year, half of them had incomplete vaccination scheme, 66.6% required hospitalization. He found leukocytosis, catarrhal symptoms and seasonality as explanatory variables of gravity.

This vaccine-preventable disease remains a public health problem, is still looking for new strategies to protect the environment toddlers caregivers who act as a reservoir. The high vaccination coverage is the basis of prevention.

Key words

Pertussis, whooping cough, epidemiology, symptoms, hospitalization, immunization, leukocytes.

Abreviaturas y Siglas

A: Ambulatorio.

ARM: Asistencia respiratoria mecánica.

Bp: Bordetella pertussis.

C.E.I.S.: Comité de Ética de Investigaciones en Salud.

Cba: Córdoba.

CDC: Centers for Disease Control and Prevention.

DIES: Dirección de Estadísticas e Información en Salud.

f: frecuencia.

H1N1: Virus de la Influenza tipo A Hemaglutinina 1 y Neuraminidasa1.

I: Internado.

IBBM-FCE-UNLP: Instituto de Biotecnología y Biología Molecular.

Facultad de Ciencias Exactas. Universidad Nacional de La Plata.

INDEC: Instituto Nacional de Estadísticas y Censo.

INEI-ANLIS: Instituto Nacional de Enfermedades Infecciosas -

Administración Nacional de Laboratorios e Institutos de Salud “Dr. Carlos G. Malbrán”.

L.N.R.P.: Laboratorio Nacional de Referencia Pertussis-Argentina.

LA: Lactancia artificial.

LI: Límite inferior.

LMC: Lactancia materna completa.

LME: Leche materna exclusiva.

LMPa: Lactancia materna parcial.

LMP: Lactancia materna predominante.

LS: Límite superior.

O.M.S.: Organización Mundial de la Salud.

O.P.S.: Organización Panamericana de la Salud

Pac: Paciente.

PAEG: Peso adecuado para la edad gestacional.

Pcia: Provincia.

PCR: reacción en cadena de polimerasa.

PGEG: Peso grandes para la edad gestacional.

PPEG: Peso pequeños para la edad gestacional.

PROMIN: Programa Materno Infantil y Nutrición.

R.N.: recién nacido.

REC: Reporte Epidemiológico de Córdoba.

S.E.: Semana Epidemiológica.

s/d: sin datos.

SIVILA: Sistema de Vigilancia Laboratorial. Ministerio de Salud de la Nación.

UNICEF: United Nations International Children's Emergency Fund. Fondo de Naciones Unidas para la Infancia.

VSR: virus sincitial respiratorio.

1. INTRODUCCIÓN

Descrita en el siglo XVI, la tos convulsa, coqueluche, tos ferina o *pertussis*, es una enfermedad infecciosa aguda de la vía aérea baja causada por *Bordetella pertussis* (Bp), que se presenta con mayor gravedad en niños pequeños (1-2). Este agente etiológico fue aislado y descrito en 1906, es un cocobacilo gram negativo, inmóvil, aerobio, de 1-2 µm de longitud. El género incluye Bp, *B. bronchiseptica*, *B. parapertussis*, *B. avium*, *B. hinzii*, *B. holmesii*, *B. trematum*. La Bp es responsable de la casi totalidad de los casos de tos convulsa en seres humanos, la *B. parapertussis* se encontró en seres humanos y en algunos casos en ovejas, la *B. bronchiseptica* y la *B. hinzii*, esta última colonizante de pollo, han sido referidas ocasionalmente en seres humanos (3). Otros microorganismos, especialmente algunas clases de adenovirus y clamidias, pueden presentar cuadros “coqueluchoides” que hacen necesario el diagnóstico diferencial, como *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, *Bordetella bronchiseptica* y ciertos adenovirus (3-4).

Por su alta posibilidad de contagio, y su distribución universal, es de notificación obligatoria (1-2).

El ser humano es el único reservorio de este patógeno altamente contagioso que se transmite por las secreciones respiratorias (especialmente en la etapa catarral), con una tasa de ataque secundaria del 70% al 100% en convivientes susceptibles. El período de incubación es de aproximadamente 5-10 días, con un máximo de 21 días. La evolución clínica de la enfermedad se divide en tres etapas sucesivas: catarral, paroxística y de convalecencia con una evolución clásica de 4 a 6 semanas. En lactantes menores de 6 meses, niños inmunizados, adolescentes y adultos, pueden presentarse cuadros atípicos: apnea en los primeros, y cuadros subclínicos en los grupos de mayor edad, quienes

actúan como fuente de infección y transmisión, lo cual revela un cambio en el perfil clínico-epidemiológico de la enfermedad (5-6).

Entre los menores de 6 meses, la casi totalidad de los enfermos requiere hospitalización y cerca del 10% asistencia respiratoria mecánica (ARM) (7).

En los últimos tres años, Costa Rica, Panamá y Argentina, fueron algunos de los países que experimentaron un importante incremento en los casos de coqueluche. En Argentina, a partir del año 2003 se ha constatado un aumento de la incidencia y la ocurrencia de brotes de esta enfermedad. El Ministerio de Salud de la Nación, emitió una alerta en el mes de agosto del año 2011; ese año se registraron el doble de casos que en el año 2010 y se notificaron brotes en la provincia del Chaco y de Neuquén. Si bien las coberturas de vacunación se encuentran en ascenso durante los últimos años en nuestro país, no alcanzan los niveles de seguridad buscados y se observa una tasa de deserción entre la 3^{ra} y 4^{ta} dosis. Esta situación implica un riesgo de ocurrencia de brotes de esta patología (8). En la provincia de Córdoba, pareciera haber una recuperación en la cobertura vacunal entre la tercera y cuarta dosis; asimismo, aún dista mucho de estar en las tasas de cobertura necesaria (9).

Respecto de la mortalidad y en base a los datos registrados por la Dirección de Estadísticas e Información en Salud (DEIS) se reportó la disminución de las muertes en el grupo de edad mayor a un año. Durante los años 2007-2008 se registraron 44 y 48 muertes respectivamente. En el año 2007 el 100% de los niños fallecidos fueron menores de 1 año, mientras que en 2008 correspondieron a este grupo 97,92% de los casos (10).

Además de la cobertura vacunal, inciden en el contagio diversos factores sociales cuya identificación cobra singular importancia a los fines de la prevención, siendo factores de riesgo los lugares donde hay mucha gente y hacinamiento, entre otros (11).

Reconociendo el importante peso sanitario de esta enfermedad durante el primer año de vida, esta investigación se ha propuesto describir el patrón epidemiológico de la coqueluche en pacientes menores de 1 año, atendidos en el Hospital Infantil Municipal de la ciudad de Córdoba, durante el período 2007-2010, así como factores asociados a su ocurrencia y desenlace.

1.1 MARCO TEÓRICO

1.1.1 Importancia sanitaria de la coqueluche

La coqueluche (tos ferina, tos convulsa, *pertussis*) es una enfermedad infecciosa, altamente contagiosa, cuyo agente etiológico es *Bordetella pertussis* (Bp), un cocobacilo Gram negativo de reservorio humano exclusivo, de transmisión respiratoria. En Argentina, así como en otros países del continente la infección por Bp es un problema de Salud Pública, siendo una enfermedad de notificación obligatoria (12).

El ser humano es el único reservorio, siendo ésta, una enfermedad de la vía aérea baja, de distribución universal y endémica. Se transmite por vía de aerosol infectante, por contacto directo con secreciones de las membranas mucosas respiratorias de las personas infectadas, y generalmente se presenta en lugares donde existen aglomeraciones humanas (13-14).

La contagiosidad es elevada y la transmisibilidad es de persona a persona por vía respiratoria. Los factores que modifican la duración de la transmisibilidad, incluyen edad, estado vacunal o episodio previo de tos ferina y terapia antimicrobiana apropiada. Un lactante de corta edad no vacunado ni tratado puede ser infectante 6 semanas o más después del comienzo de la tos; un adolescente vacunado pero no tratado puede ser infectante sólo 2 semanas después de comenzar la tos. La administración del tratamiento antibiótico apropiado disminuye la infecciosidad y frena la propagación (4).

Globalmente ocurren 20-40 millones de casos de *pertussis* cada año, de los cuales el 90% se da en países en desarrollo; se registran 400.000 muertes cada año, fundamentalmente en niños pequeños. En el 2008 fue responsable de 16 millones de casos y de alrededor de 195.000 muertes infantiles en el mundo (15-16). Según la OMS, es la quinta causa de muerte provocada por enfermedades prevenibles por vacunación (12).

La vulnerabilidad en los menores de 3 meses se debe a la falta de inmunidad específica. Si bien se conoce que la transmisión transplacentaria de IgG específica para pertussis es de 50%, los niveles de IgG al nacimiento declinan rápidamente en los dos primeros meses de vida (17-18). Asimismo, los lactantes no vacunados o con un esquema de vacunación incompleta, tienen menor capacidad de respuesta inmunitaria, situándolos como un grupo de alto riesgo, dada la potencial severidad de las manifestaciones clínicas en esta etapa de la vida, así como de las complicaciones derivadas de ellas. Ni la vacunación ni la infección natural inducen inmunidad a largo plazo, por lo que las reinfecciones son frecuentes. En la actualidad, en poblaciones con alta cobertura de vacunación, los adolescentes y adultos son a menudo fuente de infección para lactantes y niños no inmunizados o parcialmente inmunizados (reservorios de la enfermedad), quienes a su vez presentan el mayor riesgo de complicaciones y de mortalidad. La notificación, investigación y cierre de los casos son claves para disminuir la circulación de la bacteria y conocer el comportamiento de la enfermedad (17,19).

Indudablemente, la base de la prevención es la cobertura vacunal universal (mayor al 95%) con una vacuna eficaz. Los datos de vigilancia sobre la enfermedad permiten observar el efecto de la vacunación en la incidencia y detectar las áreas de alto riesgo, los grupos de edades para la vacunación, y los brotes (20).

En los EEUU hubo más de 21000 casos de tos convulsa durante el año 2010, muchos de ellos niños y adolescentes (21), en ese país, y ese año, hasta el mes de octubre, se habían reportado nueve víctimas fatales, todos lactantes menores de seis meses de vida, latinos (22). Las autoridades del mencionado país detectaron una gran disparidad entre el contagio de tos convulsa entre lactantes latinos y de otros grupos étnicos. Los bebés latinos de menos de seis meses tuvieron una incidencia de 322 menores por cada 100000 niños; en cambio entre la población anglosajona, la incidencia fue de 11 menores por 100000 niños (23).

A pesar de los esfuerzos por controlar esta enfermedad, los

expertos aseguran que en los últimos años se ha producido un repunte de casos en Estados Unidos, en Europa y también en España. Según un informe del CDC (julio 2012), ese año se declaró una epidemia de coqueluche: al 12 de junio del 2012 habían llegado a 2520 casos (37,5 casos por 100000 residentes) un incremento del 1300% comparado con el mismo período del 2011, la mayoría de los casos se dieron en menores de 1 mes y adolescentes de 10 a 14 años (24). En Alemania occidental la recomendación para la vacunación con DPT fue revocada en 1974, debido al aumento de casos, 16 años más tarde se llevaron a cabo pruebas de eficacia con Tdpa que alcanzaron una efectividad del 88,7% a raíz de lo cual Alemania la adoptó dentro de su calendario. En España, los casos registrados entre enero y mayo del 2010 fueron 200, más de la mitad se concentraron en Madrid (25). Por ello el Comité Asesor de Vacunas (CVA) de la Asociación Española de Pediatría aconseja que la vacunación de adolescentes se realice con la vacuna Tdpa (con baja carga antigénica para difteria y tos ferina) en lugar de la Td que se está administrando actualmente (26). En algunos otros países (Suecia, Japón) el incremento de *pertussis* también ha sido reconocido, y se cree que se debió a una exclusión temporaria de modelos de vacunación a causa de la inmunización con células enteras de *pertussis*, por temor a los eventos adversos (27).

El número de casos reportados en América Latina creció un 91% en la última década, según las estadísticas del Congreso Latinoamericano de Infectología Pediátrica. Para los expertos, el aumento se debe al incumplimiento en la vacunación obligatoria, la falta de refuerzo de la vacuna en los adultos y la posibilidad de que esté circulando una variante de la cepa del virus que no está incluida en la actual vacuna (28).

En Colombia se registró un incremento de 40% en la incidencia de la enfermedad, según estadísticas, el 8,43% de estas personas son adolescentes y adultos (29).

En Chile, en el 2011 se cuadruplicaron las notificaciones con respecto al año anterior. Un 53,2% del total (774 casos) corresponden a

menores de 1 año, siendo el 79% de este grupo menor de 6 meses. Los niños de 1 mes o menos representan el 4,6% del total de casos, mientras que las mujeres agrupan el 50,2% del total de notificaciones (30). La tasa de mortalidad por coqueluche en el año 2004 fue del 0,4% (31). En México, se notificaron 349 casos en el año 2005, 171 en el 2006, 164 en el 2007, 162 en el 2008, 579 en el 2009 y 107 en el 2010. En la década 2000-2010, se registró en dos ocasiones, el incremento de los casos de tos ferina en los años 2005 y 2009. Se presentaron 28 defunciones en el 2005, 15 en el 2006, 4 en el 2007, 11 en el 2008, 32 defunciones en el 2009 y 17 en el 2010 siendo en todos los casos menores de 1 año (32). En Uruguay en el 2011 (70 casos) se duplicaron los casos presentados en el 2010. Las autoridades sanitarias iniciaron una campaña de vacunación tras el aumento de casos y la muerte de siete bebés (33).

En la Argentina, al igual que en otros países, la enfermedad se presenta con brotes epidémicos cada 3-5 años por acumulación de cohortes susceptibles (34-35). Durante el año 2003 se notificaron 600 casos; en el año 2004 se notificaron 888 casos; en el año 2005 se notificaron 2058; en el año 2006 se notificaron 1840 casos; en el año 2007 se notificaron 2659 casos; en el año 2008 se notificaron 3.139 casos; en el año 2009 se notificaron 1834 casos por la modalidad C2 del Sistema Nacional de Vigilancia a la Salud, habiendo una disminución en la notificación entre el año 2008 y 2009 del 41%, en el año 2010 hubo 2190 casos y hasta septiembre del año 2010 se produjeron 39 muertes. El índice epidémico en el año 2009 fue de 0,873 es decir, un valor dentro de lo esperado (índice entre 0,76 y 1,24 se considera dentro de los valores esperados) (31, 36-37).

Las cuatro provincias Argentinas con más casos notificados desde el año 2002 al año 2009 entre la SE 1 y 27 de cada año son: Neuquén, Córdoba, Santa Fe y Buenos Aires. En el caso de Córdoba, el descenso en 2009 fue mucho mayor que la media del resto de las provincias. Mientras que para el país el descenso fue de un 62%, en Córdoba alcanzó un 85% (38).

En la provincia de Córdoba, en julio del año 2006, la Dirección de Epidemiología emitió un Alerta, ya que en los primeros seis meses se confirmaron 16 casos de coqueluche sobre un total de 32 notificaciones, y esto fue en aumento con el correr de los años, presentando un pico en el año 2008 con 148 casos confirmados. Entre los efectores de salud dependientes de la Municipalidad de Córdoba, los casos confirmados en el período 2006-2010 tuvieron su pico más alto en el 2008 con 38 casos confirmados y le siguió en el 2010 con 34 casos confirmados.

Con el uso de la vacuna anti-pertussis ha disminuido significativamente la tasa de incidencia global de la enfermedad, y las grandes epidemias han sido superadas. Los niños son los más afectados por la infección; la mayor cantidad de casos y complicaciones ocurren en menores de 1 año de edad, sobre todo, en menores de 6 meses; estos últimos, al presentar una inmunización incompleta, son especialmente susceptibles (4-5,39).

Sin embargo, en los últimos años, ha aumentado la incidencia, y es más notoria la reemergencia en adolescentes y adultos jóvenes (34, 40-44).

Muchos de los pacientes pediátricos requieren hospitalización y tienen riesgo aumentado de padecer enfermedad severa, la gravedad del cuadro está relacionada con cifras anormales de leucocitos, principalmente de linfocitos, presencia de apneas, neumonías, prematurez, menor edad gestacional, número de orden de nacido vivo y edad de la madre (45-48).

Resultó de especial interés en este estudio identificar los factores socio-sanitarios que afectan la ocurrencia de la enfermedad, además de la ya mencionada cobertura vacunal. Entre ellos, se destaca el bajo peso al nacer (menor de 2500 gr), por la alta incidencia de esta patología entre neonatos con esa característica. El bajo peso al nacer es más frecuente en países o regiones en vías de desarrollo y su alta incidencia se acompaña frecuentemente con otros indicadores de riesgo elevado. Cabe mencionar a la menor edad gestacional como parámetro de fundamental

importancia al nacer, ya que a partir del mismo se toman innumerables medidas de atención y/o prevención del neonato.

Se ha reportado también la asociación de esta patología con el número de orden de nacido vivo; el primer hijo tiene mayor riesgo que el segundo y el tercero. Luego, a partir del tercero, el riesgo aumenta en forma muy importante: la gran múltipara es considerada una madre de alto riesgo. Tal como ocurre con algunas de las condiciones mencionadas anteriormente, la multiparidad es más frecuente en países o regiones con déficits socio-económicos y culturales, en los cuales no existen programas de control de la natalidad o la población no accede a ellos de manera adecuada. La mejoría en la atención de la salud puede disminuir la morbimortalidad y las secuelas de este grupo de alto riesgo, pero no su incidencia, ya que ésta es producto del efecto de múltiples variables que dependen del desarrollo social y cuya erradicación necesita medidas estructurales, capaces de producir impacto pero a largo plazo. La importancia de este factor en el área materno-infantil, justifica su análisis a nivel del país y de las diferentes jurisdicciones. Desde los trabajos de Puffer y Serrano (49), publicados a principios de la década del 70, observó que el orden de nacimiento podría considerarse como un factor de riesgo que se asociaba con determinado daño en el niño.

Finalmente, la edad de la madre es otro factor que se ha asociado con riesgos de morbimortalidad del niño, particularmente durante el primer año de vida (50), conforme se ha reportado en diferentes países y verificado para la Argentina en diferentes investigaciones (51). Buttler y Bonham, (52) propusieron la siguiente clasificación, la cual ha sido utilizada con éxito en numerosos estudios: las madres son categorizadas en tres niveles de riesgo en relación con la edad, considerando de alto riesgo a las menores de veinte años, de bajo riesgo a las comprendidas entre veinte y treinta y cuatro años, finalmente a las mayores de treinta y cuatro años se las clasifica como de riesgo intermedio.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) define la adolescencia como el período entre los 10 y los 19 años. A su vez, dentro de esta etapa

vital habitualmente se distinguen dos tramos: la adolescencia precoz (10 a 14 años) y la tardía (15 a 19 años) a su vez define embarazo adolescente al que ocurre en el lapso de vida transcurrido entre los 10 y los 19 años^a. El embarazo adolescente va en aumento a nivel mundial; presentándose cada vez a edades más precoces siendo el mismo un gran problema en la “Salud Pública” y no solo un “problema social”. En la Argentina la población adolescente es de 7 millones representando el 17% de la población. Desde 2001 al 2011, el número de embarazos en la adolescencia en la Argentina ha aumentado y actualmente representa el 15,7% del total de los embarazos; de ese total el 0,4% correspondieron a menores de 15 años y el 15,3% de 15 a 19 años. Según el porcentaje por provincia fue del 7% para CABA, 15,5% Córdoba, 17,8% Tucumán, 20% Catamarca, Corrientes y Santiago del Estero 21,7% Misiones, Formosa y el Chaco 25%^b.

1.1.2 Morbilidad-mortalidad asociada a la enfermedad.

Las enfermedades respiratorias se encuentran dentro de las 5 primeras causas de muerte en menores de 1 año en nuestro país (37).

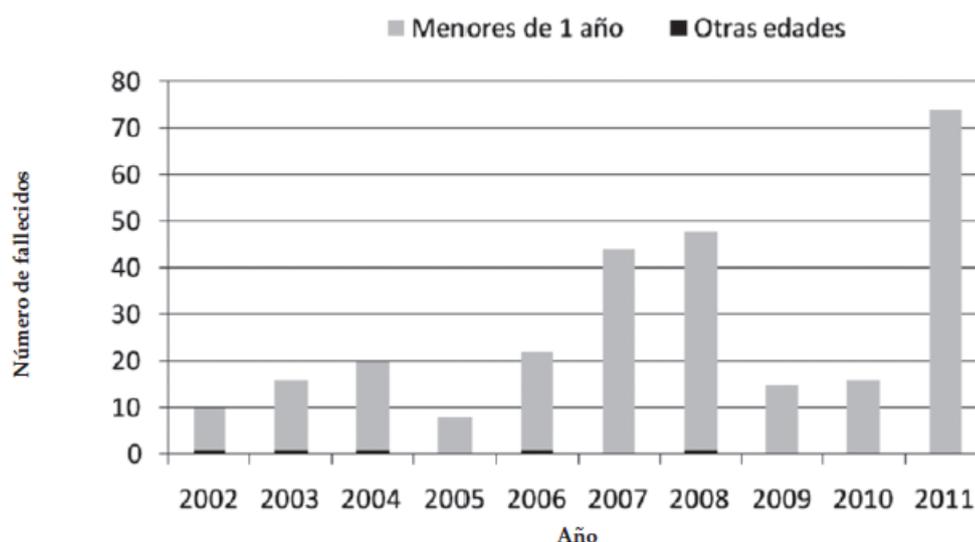
En Argentina en el año 2005 la mortalidad por tos ferina (coqueluche) registró una disminución de casos del 40% (8/20 defunciones) con respecto al año 2004. En el año 2006 el número de estas defunciones aumentó, registrando el valor máximo del período 2000-2006 (53). A partir del 2007 las defunciones aumentaron (44 defunciones) en menores de 1 año y tuvieron su pico en el 2008 (48 defunciones) con el 97,9% en menores de un año y disminuyeron abruptamente en el año 2009 y 2010 (37, 54). En el año 2011, el Ministerio de Salud de la Argentina informó un total de 70 niños fallecidos notificados, un 93% de los niños fallecidos tenían entre 0 y 4 meses de edad, en un 61,4% de los casos de coqueluche fallecidos no les correspondía ningún esquema de vacunación, un 7,1% tenía el esquema

^a OMS. Organización Mundial de la Salud. www.who.int/maternal_child_adolescent/es/

^b UNICEF Argentina. Situación del embarazo adolescente en Argentina, en el día mundial de la población, <http://www.unicef.org.ar/>, Julio de 2013

de vacunación completo para la edad, el 18,5% tenía el esquema de vacunación incompleto para la edad y el 12,8% sin datos de vacunación (55-56).

Figura 1.1: Número de fallecidos asociados a coqueluche en Argentina (período 1980-2010).



Fuente: Dirección de Estadísticas e Información de Salud (DEIS). Ministerio de Salud de la Nación, 2012.

La tasa de mortalidad infantil en la Provincia de Córdoba ha tenido un descenso sostenido en la última década: pasando de 16,2‰ en 2001 a 11,1‰ en el 2010, estando 0,8 puntos por debajo de la nacional (11,9‰) (38). La mortalidad por coqueluche expresadas en valor absolutos se fue presentando con: 4 fallecimientos en el año 2006; 9 fallecidos en el año 2007; 6 fallecidos en el año 2008; 5 fallecidos en el año 2009 y 1 fallecido en el año 2010 (57).

Tabla 1.1: Situación de coqueluche en la provincia de Córdoba, casos notificados, confirmados, tasa de letalidad. Años 2006 a 2009.

Coqueluche	2006	2007	2008	2009
Casos notificados	345	510	744	574
Casos confirmados	112	136	148	131
Casos descartados	5	13	39	42
Casos compatibles	228	361	501	394
Tasa de letalidad ^c	3,5%	6,5%	4,0%	3,8%
% confirmados	23,8	26,6	19,8	22,8

Fuente: Área de Epidemiología de la Provincia de Córdoba, 2010.

Tabla 1.2: Situación de coqueluche en la ciudad de Córdoba, total de casos notificados y confirmados. Años 2006 a 2010.

Coqueluche	2006	2007	2008	2009	2010
Casos notificados	216	346	457	360	551
Casos confirmados	74	89	83	82	110
Casos descartados		2	14	32	27
% confirmados	34,2	25,7	18,1	22,7	19,9

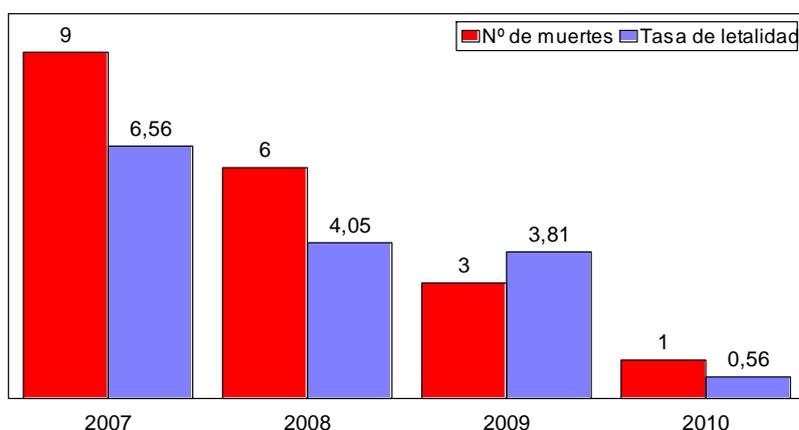
Fuente: Área de Epidemiología de la Provincia de Córdoba, 2010.

La letalidad se debe en general a neumonía y en los niños más pequeños a encefalopatía hipóxica. La OMS estima que en los países en desarrollo esta letalidad es de 1%, pudiendo alcanzar un 15% y en los países desarrollados es de un 0,4%. En un seguimiento de 4 años en EEUU, la letalidad hospitalaria fue de 0,7% (58-60).

En la provincia de Córdoba la tasa de letalidad en el año 2006 fue de 3,5% elevándose a 6,5% en el año 2007, luego comenzó a disminuir en el 2008 a 4,0%, y continuó descendiendo en el 2009 a 3,8%.

^c Tasa de letalidad: *casos de coqueluche fallecidos / Total de casos confirmados de coqueluche.*

Figura 1.2: Distribución de casos según número de muertes y tasa de letalidad por coqueluche en la provincia de Córdoba, semanas epidemiológicas 1 a 52, correspondiente al año 2011.



Fuente: Centro de Epidemiología – Dirección de Medicina Preventiva – Municipalidad de Córdoba.

A continuación (Tabla 1.3) se presenta la situación epidemiológica de los efectores de salud dependientes de la Municipalidad de Córdoba entre los años 2007 y 2010.

Tabla 1.3: Situación de coqueluche - efectores de salud dependientes de la Municipalidad de Córdoba, Comparativa de los casos confirmados y notificados durante los años 2007 al 2010.

Coqueluche	2007	2008	2009	2010
Casos notificados	84	136	91	148
Casos confirmados	20	38	25	34
% Confirmados	23,8	27,9	27,4	22,9

Fuente: Centro de Epidemiología – Dirección de Medicina Preventiva – Municipalidad de Córdoba^d.

Los porcentajes de casos confirmados entre los efectores de salud dependientes de la Municipalidad de Córdoba en el período 2007-2010, tuvieron una tendencia primero ascendente y luego descendente, desde el 2007, que registró un 23,8% de confirmación, hasta llegar al 2010 con un 22,9%, el menor del período^e.

^d Informe Epidemiológico de Coqueluche 2009. Datos al 11 de Febrero de 2011.

^e Centro de Epidemiología Municipal CEM N° 27 Año 2011.

El porcentaje de confirmados en otros países como México en el período 2000-2010 fue del 21,8% (2488/11412), similar situación a la que ocurre en nuestra Provincia y Municipalidad (32).

Si bien el empleo masivo de la vacunación logró disminuir la carga de morbimortalidad de la enfermedad, la tos convulsa sigue siendo un problema de Salud Pública.

Es de notificación obligatoria (Ley 15465); en la actualidad, los casos sospechosos deben ser comunicados a la autoridad sanitaria con los datos personales del paciente (edad, domicilio y estado de vacunación) en forma diaria. La vigilancia de la enfermedad permite observar el efecto de la vacunación en la incidencia, y detectar las áreas de alto riesgo (61).

Con el uso de la vacuna anti-pertussis ha disminuido significativamente la tasa de incidencia global de la enfermedad, y las grandes epidemias han sido superadas (62). Los niños son los más afectados por la infección; la mayor cantidad de casos y complicaciones ocurren en menores de 5 años de edad, sobre todo, en menor de 1 año (4-5, 63-64).

Sin embargo, en los últimos años, ha aumentado la incidencia, y es más notoria la reemergencia en adolescentes y adultos jóvenes (5, 34, 40-42, 44).

Se ha comprobado que el contagio intrafamiliar es del 75% al 90% y el escolar de 50% al 80% (2-3, 65-68).

Los casos por semanas epidemiológicas (SE) registrados entre los años 2004-2009 en el país, muestran cierta estacionalidad en los meses de invierno, con un aumento en las notificaciones entre las SE 22 a 36. Situación que no se presentaba años anteriores (2002-2004), la notificación fue muy esporádica y no se observaba la estacionalidad vinculada con los meses fríos que se observa en los años 2005-2009 (38).

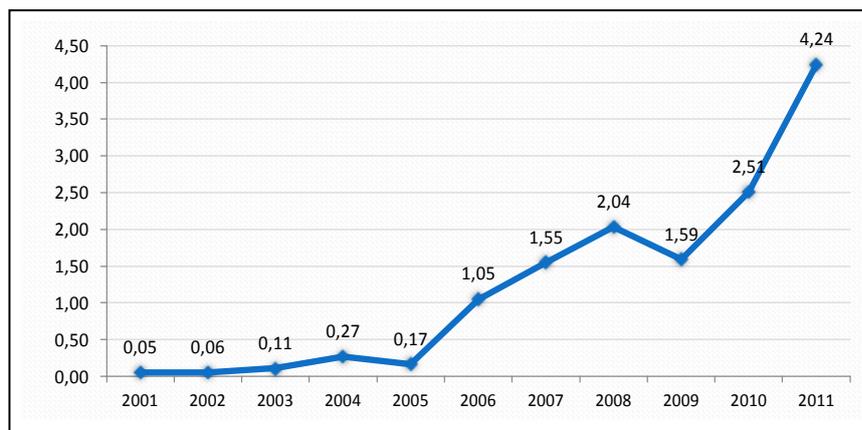
La notificación registrada por Sistema de Vigilancia Laboratorial (SIVILA-SNVS) ha presentado un gran incremento desde el inicio de la implementación de registros de notificación (69). En Argentina durante los años 2006, 2007, 2008, se notificaron a la modalidad C2 1740, 2754,

3107 casos respectivamente (39), el año 2009, se notificaron a la modalidad C2 del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud 1834 casos de coqueluche en el país, por SIVILA el total de fichas sumaron: 2437 con PCR (+) en 714 casos representando un 29,2%; en el año 2010 por C2 2452 y por SIVILA 4987; en el año 2011 por C2 6656 y por SIVILA 7967 notificaciones. La proporción de notificaciones SIVILA/C2 en los años 2009, 2010, 2011 fue de 1,27, 2,03 y 1,22, respectivamente. La proporción de notificaciones entre las dos estrategias muestra que el registro de casos sospechosos se encuentra más fortalecido en SIVILA una excepción son las provincias de Tucumán, Córdoba y La Rioja, donde la notificación se encuentra fortalecida principalmente en C2. Por último, según las notificaciones, alrededor del 85% de los casos corresponden a niños menores de 1 año. Por otro lado, la accesibilidad al diagnóstico y atención, tomando como indicador: mediana de atraso, fue de 5 días, calculada entre la fecha de inicio de síntomas y la fecha de toma de muestra (70-71).

Desde fines del año 2010 se observó un incremento de los casos de tos convulsa en todo el país, que continuó durante el 2011. Asimismo se presentaron brotes localizados en diferentes provincias durante el año 2011 (72).

En la Provincia de Córdoba, los casos notificados fueron aumentando desde el 2006 al 2008 donde presentaron un pico y comenzaron a disminuir en el 2009, el porcentaje de casos confirmados por PCR tuvo su pico en el año 2008.

Figura 1.3: Tendencia de casos notificados de coqueluche expresados en tasas en la provincia de Córdoba, período 2001-2011.



Fuente: Dirección de Epidemiología, Ministerio de Salud de Córdoba, 2012.

Las razones para la reemergencia de Bp, aún en países con alta cobertura de vacunación parecen ser complejas. Entre los factores que podrían influenciar la situación actual se destacan:

- Las coberturas de vacunación subóptimas (73).
- La eficacia de la vacuna, luego de la tercera dosis, se estima en un 70-90%.
- La inmunidad, tanto por la enfermedad natural como por la vacuna, se perdería considerablemente tras 5-8 años, posteriores al último refuerzo por vacunación. Dado que el último refuerzo antigénico es a los 5-6 años (vacuna DPT) queda un número de niños susceptibles, que son el real reservorio de la enfermedad y fuente de transmisión para los no vacunados. Por eso en nuestro país, se ha aprobado la entrada al calendario de una dosis de vacuna DPT acelular a los 11 años, como dosis única, a partir del segundo semestre del 2009.
- Cambios en la edad de afectación de casos, con cuadros clínicos atípicos, sin diagnóstico o con diagnóstico tardío.
- Nuevas variantes de pertussis: los aislamientos en población europea y algunos estudios en el país (Universidad de la Plata) detectaron la circulación de cepas de Bp antigénicamente

diferentes a las cepas vacunales (se han documentado variantes polimórficas en al menos dos proteínas cuyo rol es esencial en la inmunidad contra especies de *Bordetella*: toxina pertussis y pertactina) (6).

- Falta de eficacia en la protección cruzada contra las diferentes especies del género, que también pueden causar enfermedades respiratorias y cuya incidencia se ha incrementado (39).

1.1.3 Características clínicas de la enfermedad y parámetros de Laboratorio

La enfermedad se presenta desde el punto de vista clínico en tres fases: fase catarral, fase paroxística y fase de convalecencia. Luego de un período de incubación de 7-10 días comienza la fase catarral (1-2 semanas), que es la de mayor contagio, por infección o colonización de la bacteria en el revestimiento epitelial respiratorio. Se presenta en los niños y en cerca del 6% de los adultos, con el cuadro típico de tos seca, especialmente nocturna, que progresa a la enfermedad propiamente dicha, mediada por las toxinas de la Bp, con evolución de la tos a constante y repetitiva, “tos quintosa” –fase paroxística– (2-4 semanas o mayor) concluyendo cada episodio con un estridor inspiratorio característico, seguido por vómitos. Si bien el paciente aparece comprometido durante la crisis, generalmente está afebril. En lactantes menores de 3 meses, son comunes las crisis de apneas, cianosis y/o convulsiones, en tanto que en los adolescentes y adultos, cursa sólo con tos seca persistente, no característica (74-75). El último período es el de convalecencia (1-2 semanas) los síntomas desaparecen gradualmente. La tos puede persistir semanas o meses (15, 35).

Pruebas diagnósticas según edad del paciente^f

En menores de 1 año: la prioridad es el cultivo o bien la reacción de PCR cuando el cultivo no está disponible. La serología no resulta apropiada.

Niños: cultivo o PCR sólo durante las fases catarral o paroxística y serología teniendo en cuenta que la vacunación no se haya recibido en los tres años previos al momento de la toma de muestra.

Adultos: serología teniendo en cuenta que la vacunación no se haya recibido durante los tres años previos, en segundo término PCR.

Figura 1.4: Sintomatología y Pruebas Diagnósticas de coqueluche según la fase de la enfermedad.

	Fase catarral (1-2 semanas)	Fase paroxística (3-6 semanas)	Fase convaleciente (mayor de 6 meses)
Sintomatología			
Tos	++	+++	++
Tos paroxística	-/+	+++	-/+
Vómitos	-	+++	-/+
Cianosis	-	+++	-
Apnea	-	+++	-
Test de diagnóstico			
Cultivo	++	-/+	-
PCR	++	++	-/+
Serología	-/+	++	++

Fuente: Ministerio de Salud (31)

^f En **Anexo 1** se describen las pruebas diagnósticas de laboratorio para coqueluche.

Parámetros de Laboratorio

Hace 25 años se iniciaron los reportes de casos fatales de coqueluche en lactantes menores, asociados a altos recuentos leucocitarios que evolucionan a falla respiratoria y colapso cardiopulmonar (76).

La leucocitosis (15×10^3 cel/mm³ a 100×10^3 cel/mm³) por linfocitosis absoluta es propia del estado catarral. Los adultos y niños parcialmente inmunes, presentan una linfocitosis menos importante. La leucocitosis extrema (el recuento leucocitario medio en casos mortales frente a casos no mortales es 94 frente a 18×10^3 cel/mm³) y la linfocitosis aparece en el 25% de los lactantes infectados antes de los 6 meses de edad (77).

La leucocitosis muy elevada es un factor de gravedad o de mal pronóstico, y suele ir acompañado de predominio linfocitario (78).

La evolución fatal se asocia con la edad menor de un año, la prematurez, la hiperleucocitosis y la neumonía al momento del ingreso (48).

En este punto hay controversia, ya que también se dice que el 40% de los pacientes diagnosticados tienen menos de 15000 leucocitos/mm³ (79). La leucocitosis con linfocitosis favorece la presunción del diagnóstico (80). Al presentar leucocitos mayor a 20000 con predominio absoluto de linfocitos (81).

Una explicación para la asociación entre la magnitud del número leucocitosis y severidad, es una dosis muy elevada de organismos infectados y de ahí de toxinas pertussis. Estas proteínas actúan para inducir la activación, proliferación de linfocitos y para elevar los niveles de AMPc que pueden contribuir a la vasoconstricción pulmonar (82).

En este trabajo se han tomado como valores de referencia de leucocitos y linfocitos según la edad del paciente, los que se presentan a continuación.

Tabla 1.4 Valores de referencia de leucocitos y linfocitos, según la edad del paciente.

	RN	1 Semana	1 mes a 2 años	4 años	10 años	18-50 años
Leucocitos (x10³ /mm³)	9-30	5-21	6-18	6-16	5-14	4-11
Linfocitos Relativos (%)	31	41	60	50	38	17-45
Absoluto (x10³ /mm³)	5,6	4,92	6,6	4,5	3,04	1,5-4,5

Fuente: Manual de Técnica de Laboratorio en hepatología. (Vives-Corons JL, 1997)

1.1.4 Vigilancia epidemiológica y prevención de la coqueluche

En 2002, la OMS estimó en 1,4 millones el número de niños menores de 5 años fallecidos a causa de enfermedades inmunoprevenibles, lo que representa el 14% del total de muertes en esa franja etárea. De ese número, el 20% se debió a coqueluche, sólo superado por el sarampión (38%) y la infección por *Haemophilus influenzae tipo B* (27%) (9). En nuestro país del total de notificaciones de enfermedades inmunoprevenibles de la infancia, coqueluche representó un 18,12% en el año 2007, un 17,56% en el 2008 y 22,60% en el 2009 (83).

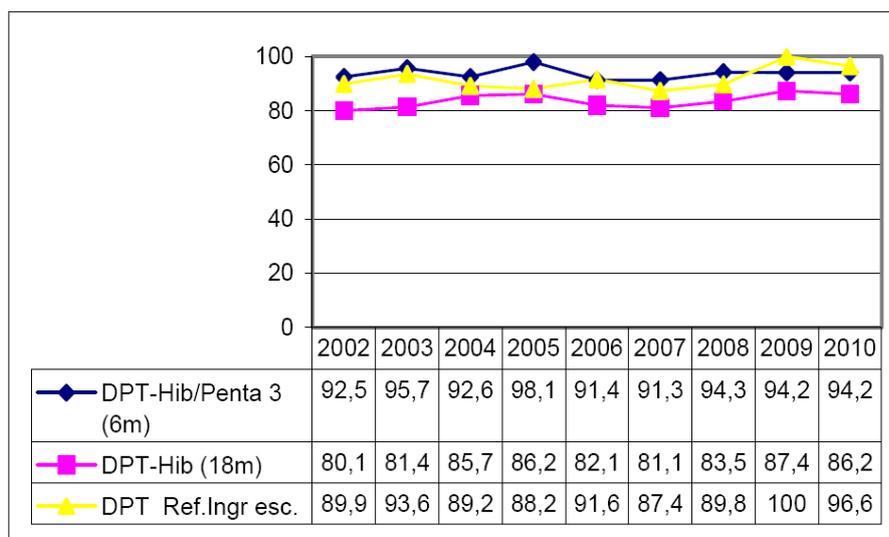
En el esquema de vacunación oficial argentino las primeras cuatro dosis se indican como vacuna cuádruple (toxoides diftérico, toxoide tetánico, células completas de Bp y polisacárido de *Haemophilus influenzae* tipo b) a los 2, 4, 6 y 18 meses de vida; al ingreso escolar, se utiliza una quinta dosis en forma de triple bacteriana celular (toxoides diftérico, toxoide tetánico, células completas de *Bordetella pertussis*) (84). Es de suma *importancia* la inmunización universal en todos los niños menores de 7 años es fundamental para controlar esta enfermedad (4). La cuarta dosis (refuerzo) administrada a los 6-12 meses luego de la tercera dosis, mantiene una inmunidad adecuada durante los años preescolares.

La quinta dosis (segundo refuerzo) aplicada antes del ingreso escolar, aumenta el nivel de anticuerpos protectores, y puede disminuir el riesgo de transmisión de la enfermedad de escolares a hermanos pequeños que tienen el esquema incompleto, debido a su edad (5).

Los ciclos epidémicos de esta enfermedad nunca desaparecieron, ni siquiera en poblaciones con coberturas de vacunación cercanas al 100%. Este fue el primer indicio que la vacuna (fue introducida en 1985), aunque eficiente en prevenir la sintomatología de la enfermedad, no evitaba la circulación de la bacteria, que es capaz de sobrevivir en una población vacunada (85).

La eficacia de esta vacuna después de la tercera dosis se estima en 70-90%. La inmunidad por enfermedad natural o vacuna se perdería tras 5-8 años posteriores al último refuerzo (6, 86). Se registró una eficacia clínica del 70% al 90% en los primeros tres años de cuatro dosis, siendo para las formas graves mayor al 91,4% (15). La cobertura de vacunación del primer año de vida, según fuentes de la Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud de la Nación, fue del 94,8%, 94%, 92%, 91% y 95,8% en 2003, 2004, 2005, 2006 y 2007 respectivamente (35, 38).

Figura 1.5: Tendencia en la Cobertura Cuádruple-DPT. Años 2002-2009. Argentina



Referencias: DPT-Hib/Penta 3 (6m): es una vacuna combinada contra la difteria, tos ferina, tétanos, hepatitis B y *Haemophilus influenzae* tipo b a los 6 meses de edad; DPT-Hib (18m): es una vacuna combinada contra la difteria, tos ferina,

tétanos y *Haemophilus influenzae* a los 18 meses de edad; DPT Ref. Ingr esc.: es una vacuna combinada contra la difteria, tos ferina y tétanos al ingreso escolar. Fuente: Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Año 2010.

Dado que es una enfermedad de transmisión respiratoria es necesario lograr una alta cobertura con vacuna para cortar brotes epidémicos, y generar un apropiado cordón sanitario.

El presente estudio se llevó a cabo en un hospital pediátrico dependiente de la Secretaría de Salud de la Municipalidad de Córdoba que asegura la atención primaria de la salud de la población vulnerable que asiste a cada uno de sus Centros de Atención.

La infraestructura de atención está conformada por 97 Centros de Salud, 34 Unidades Primarias de Atención de la Salud (UPAS), y el Hospital Municipal Infantil como centro de atención médica de alta complejidad.

Esta contención se encuentra enmarcada dentro de los distintos programas que desarrolla la Dirección de Atención Primaria de la Salud, cuya estructura administrativa sostiene este nivel primero de contención.

Tal repartición trabaja con la misión de asegurar la cobertura a toda la población de escasos recursos de la ciudad, enfatizando la atención del grupo familiar; organizar el Primer Nivel de Atención de la Red Asistencial e implementar la articulación docente asistencial.

El Hospital Infantil Municipal situado en las calles Mariano Fragueiro y Góngora del Barrio de Alta Córdoba, fue inaugurado el 30 septiembre de 1968 como centro asistencial abierto.

Está integrado por el Hospital Base y cuatro centros periféricos situados en el área de influencia del hospital en la zona Norte de la ciudad : Centro de Salud Guiñazú, en Barrio Guiñazú, Centro de Salud Remedio de Escalada, en Barrio Remedio de Escalada, Centro de Salud Hipólito Irigoyen en Barrio Hipólito Irigoyen y Centro de Salud Villa Azalais en Barrio Villa Azalais siendo esta zona como la de mayor afluencia de niñas

y niños, aunque también asisten pacientes pediátricos del interior provincial y de otras provincias.^g

Es el primero en Argentina cuyos consultorios externos se encuentran en el seno mismo de la comunidad. Posee reconocimiento como Centro Formador por el Consejo Médico de la Provincia de Córdoba y de la Universidad Nacional de Córdoba con residencias acreditadas por la CONEAU.

Actualmente es un centro monovalente de alta complejidad. Brinda asistencia integral a través de acciones: preventivas, reparativas y de rehabilitación.

Cuenta con especialidades pediátricas, especialidades quirúrgicas, área de diagnóstico y tratamiento, distintos programas sanitarios pediátricos, y una unidad pediátrica ambiental. El hospital cuenta con farmacia propia.

Mantiene convenio con distintas obras sociales a través de las cuales los afiliados poseen cobertura tanto en la atención de consultorios externos como internado y prácticas especializadas.

Existe un lugar para el descanso nocturno de padres con niños internados procedentes del interior provincial o de otras provincias. El mismo funciona a pocas cuadras de la Institución.

Tiene un cuerpo de voluntarios que pertenece al Centro de Voluntarios para internados en instituciones de Córdoba, cuenta con personería jurídica.

El Hospital cuenta con una cooperadora hospitalaria la cual colabora con las actividades del hospital y mantiene un comedor social, para padres y niños internados o ambulatorios, que funciona en el mismo hospital. A partir del año 2008 no se cobra el bono de cooperadora.^h

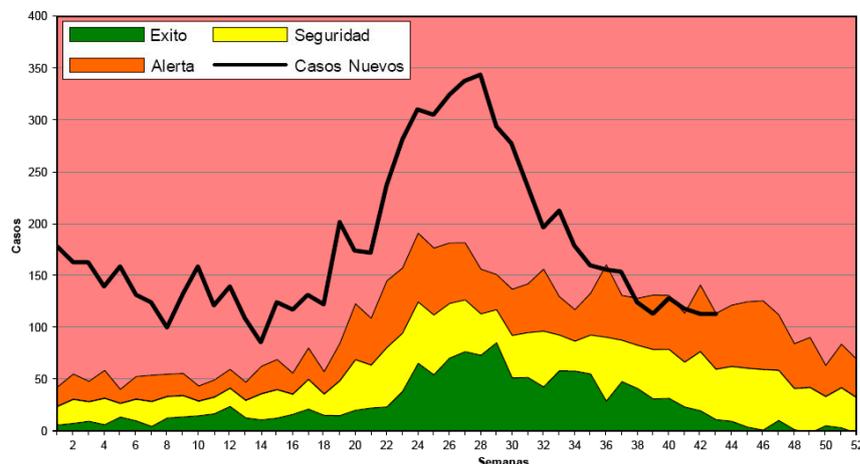
Entre las acciones epidemiológicas llevadas a cabo por la Municipalidad de la Ciudad de Córdoba e indicadas ante un caso

^g <http://www2.cordoba.gov.ar/portal/index.php/secretaria-de-salud/subsec-de-atencion-hospitalaria/hospitales-municipales/hospital-infantil-2/>

^h <http://www2.cordoba.gov.ar/portal/index.php/secretaria-de-salud/sala-de-situacion-epidemiologica/demografia-poblacion-ano-2010/>

sospechoso de esta enfermedad, se encuentran los Monitoreos Rápidos de Inmunizaciones (MRI); los mismos constituyen una herramienta que permite determinar si todos los niños que rodean al caso están vacunados y si no lo están, cuál o cuáles son las razones por las que no recibieron las vacunas; sus resultados no son generalizables al resto del área o localidad, estas acciones (profilaxis y vacunación de bloqueo) son realizados por los integrantes del equipo de salud que notificó el caso. Los porcentajes de cobertura obtenidos hasta el momento, revelan valores que van desde el 84,5% al 100%, siendo el porcentaje promedio de 92%. De acuerdo a las Normas Nacionales de Vacunación y OPS, el porcentaje óptimo de cobertura es de 95%.ⁱ

Figura 1.6 Corredor endémico por semana epidemiológica. República Argentina. En base a datos históricos de los años 2007 a 2011, con representación del año 2012 hasta semana epidemiológica 34.



Fuente: SINAVE (32).

Así la importancia de enfrentar la emergencia o reemergencia de enfermedades infecciosas y considerando que a medida que éstas avanzan, se constituyen hoy en una seria barrera para el desarrollo sostenible de políticas sanitarias, por ello es necesario fortalecer elementos básicos del Sistema Nacional de Vigilancia, la investigación e intervención ya existentes (35).

ⁱ (CEM N° 27 Año 2011)

2. OBJETIVOS

Por todo lo anterior, puede afirmarse que esta investigación es de relevancia para la Salud Pública en el ámbito de la ciudad de Córdoba, ya que aún con los esfuerzos sanitarios realizados, no se ha logrado controlar y prevenir adecuadamente la ocurrencia de esta grave patología infantil. En este sentido, se destaca el aporte de los estudios epidemiológicos descriptivos, para la identificación de factores asociados a la ocurrencia y evolución de patologías a nivel poblacional, brindando elementos para el diseño de acciones oportunas. Así, se enuncia como hipótesis de esta investigación que la evolución clínica de la coqueluche no es aleatoria entre los niños y niñas menores de un año diagnosticados con esta patología en el Hospital Infantil Municipal, pudiendo identificarse factores asociados a la misma.

Objetivo general

Describir el patrón epidemiológico de los casos de coqueluche confirmada por laboratorio, así como factores asociados a su ocurrencia y evolución en niñas y niños menores de 1 año atendidos en el Hospital Infantil Municipal de la ciudad de Córdoba durante el período 2007-2010.

Objetivos específicos

- Identificar las características sociodemográficas y del microambiente familiar de los pacientes menores de un año con diagnóstico de coqueluche, que asistieron al mencionado Hospital público pediátrico en el período 2007-2010.

- Describir las condiciones previas de salud de los pacientes menores de un año con diagnóstico de coqueluche asistidos en el mencionado Hospital y su relación con el sistema de salud, durante el período 2007-2010.
- Describir las manifestaciones clínicas de los niños y niñas con diagnóstico confirmado y los parámetros de laboratorio de los casos hospitalizados.
- Analizar si existe asociación entre la presencia de factores sociodemográficos, estacionales, condiciones previas de salud del niño/a, clínicos y de laboratorio y la gravedad de los casos de coqueluche en los casos hospitalizados.

3. MATERIALES Y MÉTODOS

3.1 Tipo de Estudio

Se desarrolló un estudio observacional, descriptivo simple y correlacional, en base a registros hospitalarios (87-88).

3.2 Población

3.2.1 Universo

Estuvo constituido por todos los niños de 0 a 1 año de edad que se atendieron en el Hospital Infantil Municipal de la ciudad de Córdoba, durante los años 2007 a 2010^j.

3.2.2 Marco muestral

Listado de niños de 0 a 1 año de edad que se atendieron en el Hospital Infantil Municipal con sospecha de coqueluche durante el período comprendido entre el 1º de enero de 2007 y el 31 de diciembre de 2010. En ese período concurren 326 niños con sospecha de coqueluche.

3.2.3 Muestra relevada

Todos los niños de 0 a 1 año, que se atendieron en el Hospital Infantil Municipal y que reunieron los criterios para ser considerados caso confirmado de coqueluche, según las pautas establecidas por la Dirección de Epidemiología de la Provincia de Córdoba^{k,l}.

^j El Hospital Infantil Municipal inaugurado en el año 1968, es actualmente un centro monovalente de alta complejidad, donde se atienden anualmente alrededor de 75 mil pacientes por guardia de clínica médica y cirugía; se contabilizan casi 55 mil consultas programadas por consultorio de especialidades médicas, otras 50 mil prácticas profesionales no médicas (laboratorio, kinesiología, nutrición, salud mental...); se realizan más de dos mil cirugías y se internan casi cuatro mil niños por año. En los cuatro centros de salud donde el Hospital Infantil es responsable del área de Pediatría, se atienden 35 mil niños por año. Este Hospital tiene una capacidad de 70 camas en el área internado.

^k En esta investigación donde se estudió a niños menores de 1 año se siguieron las directivas emitidas de la OMS/OPS, Dirección de Epidemiología Presidencia de la Nación, y Dirección

3.2.4 Criterios de inclusión

- Niño/a de 0 a 1 año asistido en el Hospital Infantil Municipal de la ciudad de Córdoba durante el período 2007-2010.
- Poseer diagnóstico de caso clínico de coqueluche confirmado por laboratorio mediante la técnica de PCR.

3.2.5 Criterios de exclusión

- Ficha epidemiológica con datos faltantes (incompleta) en aspectos referidos a datos filiatorios del enfermo, descripción clínica, fecha de hospitalización e identificación del informante

3.3 Fuentes de obtención de la Información

- Historia clínica hospitalaria (internados), incluye la ficha epidemiológica.
- Fichas epidemiológicas para la vigilancia de coqueluche^m (ambulatorios) Anexo N° 5.

3.4 Definición y operacionalización de las variables

A los fines de facilitar su identificación, se listan en la Tabla 3.I las variables estudiadas, detallando luego su definición, categorización y operacionalización. La mencionada tabla incluye tanto las variables identificadas en la ficha epidemiológicaⁿ (en ocasión del primer contacto del paciente con la institución) como aquellas que derivaron de su

de Epidemiología del Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba, adoptando como definición de **caso clínico confirmado por la técnica de PCR** “Paciente con clínica compatible con coqueluche y resultado positivo en el laboratorio mediante ensayos de reacción en cadena de polimerasa (PCR) específicos. Se consideró clínica compatible con coqueluche: “en niños menores de 6 meses: cuadro clínico de infección respiratoria, acompañado de al menos uno de los siguientes síntomas: apnea, cianosis, accesos de tos paroxística, vómitos luego de la tos y en niños de 6 meses a 11 años: tos por siete o más días de duración, acompañado por uno o más de los siguientes síntomas o signos: accesos de tos violentos y repetidos paroxismo, vómitos después de la tos, estridor inspiratorio”. (10) (69) (77) (140) (141) (50) (32) (142) (20)

^l En Anexo N°2: se describe la metodología seguida en el Hospital Infantil para la obtención, envío y procesamiento de los Aspirados Nasofaríngeos (A.N.F.)

^m Nota: Los criterios seguidos por la Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud de la Provincia de Córdoba, se ajustan a los antes mencionados

ⁿ Se incorpora como ANEXO N° 5 un modelo de ficha epidemiológica.

evolución en el hospital una vez producida la internación. Se desprende de lo anterior, que entre los pacientes ambulatorios, se cuenta sólo con los datos de la ficha epidemiológica.

Las variables de condición clínica (signos y síntomas) han sido tomadas de la ficha epidemiológica (datos de inicio), mientras que los datos de laboratorio han surgido de la historia clínica. Así, todas aquellas incluidas como indicadores de severidad, han sido tomadas de la historia clínica (pacientes internados). Cabe mencionar que no se han reportado signos o síntomas neurológicos en la ficha epidemiológica, por lo que no se han incluido como variable.

Tabla 3.I: Variables agrupadas incluidas en el estudio

A) Características sociodemográficas y condiciones del microambiente familiar.
<ul style="list-style-type: none"> - Sexo - Edad - Lugar de residencia - Abastecimiento de agua potable de red - Vivienda con red de energía eléctrica instalada - Vivienda con provisión de gas envasado/natural - Hacinamiento - Presencia de mascotas en el hogar - Fuente probable de contagio. - Estacionalidad de la patología
B) Caracterización de las condiciones previas de salud del niño/a índice y relación con el Sistema de Salud.
<ul style="list-style-type: none"> - Estado de inmunización - Oportunidad de 1° consulta al Hospital - Consulta previa en alguna Institución de Salud - Internación - Tiempo de internación - Peso al nacer - Edad gestacional - Relación peso para la edad gestacional estimada - Tipo de Lactancia - Número de orden de nacido vivo - Edad de la madre
C) Condiciones clínicas y parámetros de laboratorio.
<ul style="list-style-type: none"> - Tos - Tos paroxística - Estridor

<ul style="list-style-type: none"> - Apnea - Cianosis - Vómitos - Síntomas catarrales - Recuento de leucocitos y linfocitos - Presencia de co-infecciones virales
D) Indicadores de severidad.
<ul style="list-style-type: none"> - Neumonía - ARM - Tiempo de internación mayor a 6 días - Óbito

a) Características sociodemográficas y condiciones del microambiente familiar

Sexo: se consideró el sexo biológico: varón/ mujer.

Edad: tiempo cronológico transcurrido desde el nacimiento. Para construir la variable edad, se relevó la fecha de nacimiento; a fin de asignarle un valor numérico entero, expresado en meses (m) cumplidos.

Lugar de Residencia: localización geográfica de la residencia del paciente consignada en la historia clínica y/o ficha epidemiológica. A los fines de este estudio se retuvo el barrio y la localidad.

Abastecimiento de agua potable de red: hace referencia a los niños que habitan en viviendas con o sin provisión de agua de red pública por cañería dentro de la vivienda o terreno.

Vivienda con red de energía eléctrica instalada: se indagó la existencia o no de energía eléctrica en la vivienda.

Vivienda con provisión de gas envasado/natural: el acceso al servicio de gas de red (gas natural) se refiere a la existencia del tendido de tuberías que se instala para conectar el servicio individual de gas de las viviendas. La disponibilidad de gas de red proporciona a las personas regularidad para los diversos usos domésticos, como cocinar, calefaccionarse o

bañarse con agua caliente (89). Se indagó la existencia o no de gas de red o envasado.

Hacinamiento: variable dicotómica. Respuesta afirmativa, cuando hay más de 3 personas por cuarto (de acuerdo al PROMIN- 1999) (90-91). Implica la presencia de un elevado número de personas en un espacio reducido. El concepto hace referencia a la precariedad que supone una situación en la que las personas habitan un determinado espacio que posee condiciones inferiores a la capacidad que tal espacio debería contener, de acuerdo a los parámetros de comodidad, seguridad e higiene.

Presencia de mascotas en el hogar: se investigó la presencia o no de mascotas en el hogar.

Fuente probable de contagio: se estudió sí estuvo en contacto con alguna persona que presentara sintomatología compatible con coqueluche (similares a las del caso o con tos persistente). En el caso de respuesta afirmativa, se indicó que relación guardaba con el paciente estudiado (madre, padre, tío/a, hermano/a...).

Estacionalidad de la patología: desde el punto de vista epidemiológico se refiere a la cantidad de casos que aparecen semanalmente (en cada semana epidemiológica). Se divide al año en 12 cuatrisesmanas (meses), a partir del 1º de enero de cada año, luego se analiza en cuatrimestres.

b) Condiciones previas de salud del niño/a índice y relación con el Sistema de Salud

Estado de Inmunización

Se evaluó analizando el esquema de vacunación acorde a la edad. Se definió como vacuna a todo “Producto biológico utilizado para conseguir una inmunización activa artificial” (92).

- *Vacunación completa para la edad:* esquema vacunal completo para la edad, según las normas Nacionales de Vacunas vigentes.
- *Vacunación incompleta para la edad:* cuando pasados 30 días de aquel en que debía recibir la vacuna, ésta no fue aplicada.
- *Vacunación insuficiente:* número de dosis menor de tres a cualquier edad del niño/a (93).
- *No corresponde:* para los niños menores de 2 meses.
- *Número de dosis aplicadas:* 1 dosis a los dos meses, 2 dosis a los cuatro meses, 3 dosis a los seis meses, 4 dosis a los dieciocho meses, 5 dosis a los seis años y 6 dosis a los 11 años.

Oportunidad de 1º consulta al Hospital: tiempo transcurrido (expresado en días) entre la fecha de aparición del primer síntoma y la fecha de la primera consulta a este Hospital.

Consulta previa en alguna Institución de Salud: en el caso de los pacientes que requirieron internación y asistieron por primera vez al Hospital Infantil pasados los 8 día de iniciados los síntomas, se analizó si hubo consulta previa (si-no) en alguna institución de salud, antes de realizar la primera consulta en el Hospital Infantil.

Internación: dependiendo de la gravedad del paciente, se indagó si el niño requirió internación o no.

Tiempo de internación: tiempo requerido dentro de una institución hospitalaria para la curación o estabilización de síntomas del individuo, motivado por una enfermedad o trauma. Tiempo en días durante el cual el paciente estuvo en la institución desde su ingreso hasta su egreso.

Peso al nacer: es la primera medición del peso del recién nacido^o (77).

Peso	Denominación
>4000 g (macrosómico)	ALTO
3.999 – 2.500 g	NORMAL
<2.500 g (bajo peso)	BAJO
<1.500 g (muy bajo peso)	
<1.000 g (extremadamente bajo peso)	

Referencias: <: menor; >: mayor.

Edad Gestacional: es un parámetro de fundamental importancia al nacer, ya que a partir del mismo se toman innumerables medidas de atención y/o prevención del neonato. Está relacionada directamente con el grado de adaptación del niño a la vida extrauterina. A menor edad gestacional, más difícil es adaptarse al medio ambiente: se presentan a menudo problemas de regulación térmica, de alimentación, mayor susceptibilidad a las infecciones, disturbios metabólicos, insuficiencias respiratorias, trastornos cardio-circulatorios que producen asfixias de diferente grado y otras complicaciones debidas exclusivamente al escaso tiempo de gestación. Esta situación condiciona y hace que muchos de estos niños requieran cuidados intensivos para tratar de atenuar los efectos de la prematurez, evitar secuelas y disminuir la mortalidad que está en razón inversa al tiempo de gestación. La duración de la gestación se mide a partir del

^o Curso de capacitación del recurso humano en atención primaria de salud: área materno infantil R.H.C.D. N° 185/03. “La Salud de la madre y el niño” Ciclo 2003 módulo 2 pág. 48. Organizado por U.N.C. Facultad de Ciencias Médicas. Departamento de Enseñanza Práctica Secretaría de Graduados en Ciencias de la Salud. y Gobierno de la Provincia de Córdoba. Ministerio de Salud.

primer día del último período menstrual normal, en semana completa según la OMS.

- Pretérmino: menos de 37 semanas completas (menos de 259 días, cualquiera sea su peso).
- A término: de 37 a 41 semanas completas (259 a 293 días).
- Pos-término: 42 semanas completas o más (294 días o más).

La edad gestacional se expresa en semanas completas (50).

Peso para la edad gestacional estimada: estima el peso que deberá tener un R.N. Según su edad gestacional en semanas (94), según este indicador los RN se clasifican como:

- A. Adecuados para la edad gestacional (AEG): entre percentiles 10 - 90
- B. Grandes para la edad gestacional (GEG): superior a percentil 90
- C. Pequeños para la edad gestacional (PEG): inferior al percentil 10

Para esta clasificación se propone utilizar la tabla de crecimiento intrauterino.

Variable categórica: adecuado, /grande/ pequeño/ para la edad gestacional (77).

Lactancia materna: según las recomendaciones vigentes (OMS), la lactancia materna debe ser exclusiva hasta los 6 meses de edad, y a continuación como alimentación suplementaria hasta los 2 años de edad (95). Existen distintas modalidades:

- *Lactancia materna exclusiva (LME)*: el lactante recibe sólo leche materna como alimento (directamente del pecho, o por otro método de alimentación). Está indicada hasta los seis meses edad, para que su crecimiento, desarrollo y salud sean óptimos. Posteriormente, los lactantes deberán recibir alimentos complementarios inocuos y nutricionalmente adecuados y deberán continuar recibiendo leche materna hasta los dos años o más. Cuando se practica la lactancia materna exclusiva, el lactante

ingiere únicamente leche materna: no se le dan otros líquidos ni sólidos ni siquiera agua.

- *Lactancia materna predominante (LMP)*: cuando el niño recibe leche materna y agua, jugos o tés.
- *Lactancia materna completa (LMC)*: el lactante recibe leche materna (directamente del pecho, o por otro método de su madre o de otra mujer) como principal fuente de alimento. Puede recibir agua, infusiones, zumos de frutas, sales de rehidratación oral, gotas o jarabes de vitaminas o medicinas. No recibe leche artificial ni ningún otro alimento (se prevé iniciar alimentación complementaria a los seis meses de edad). Es considerada una categoría epidemiológica, y se conforma con la suma de las dos anteriores.
- *Lactancia materna parcial (LMPa)*: el lactante recibe leche artificial u otros alimentos además de la leche materna.
- *Alimentación artificial (LA)*: significa que el bebé se alimenta con alimentos artificiales y no recibe nada de leche materna (96).

Número de orden de nacido vivo: es el número de orden de sucesión del nacimiento vivo que está siendo registrado, en relación con todos los embarazos anteriores de la madre, prescindiendo de si los partos fueron de nacidos vivos o de fetos muertos.

1º hijo, 2º hijo, 3º hijo, 4º hijo,... Según la Dirección de Estadística e Información en Salud (DEIS) el primer hijo tiene más riesgo que el segundo y el tercero y a partir de éste, el riesgo aumenta en forma muy importante (51).

Edad de la madre: la edad de la madre es un factor que se asocia fuertemente con la salud del niño y posibles daños. En este estudio se adoptó la clasificación propuesta por Buttler y Bonham, en la cual las madres son categorizadas en tres niveles de riesgo en relación con la edad (52):

- Alto riesgo - Menos de 20 años.
- Bajo riesgo - Entre 20 y 34 años.
- Riesgo intermedio - Mayores de 34 años.

Desde el punto de vista de la atención materno infantil se define como riesgo a la mayor probabilidad de sufrir un daño (muerte, enfermedad y/o secuela) en el período de referencia (en este caso el primer año de vida). Permite identificar y cuantificar donde y de qué dimensión es el riesgo a que está sometido ese niño (97).

No se investigaron patologías previas.

c) Condiciones clínicas y parámetros de laboratorio

Tos: síntoma que puede definirse como una sucesión de varios movimientos espiratorios violentos efectuados contra una glotis entrecerrada, y por medio de los cuales el aire contenido en las vías aéreas y en los pulmones, así como las secreciones y los materiales extraños eventualmente aspirados, se expelen al exterior. Es un acto reflejo, cuyo punto de partida se ubica a cualquier nivel de la mucosa respiratoria, de la pleura, del conducto auditivo externo o de otros sitios aún más alejados del tórax (98-99). Se relevó el síntoma observado, relatado o consignado en la historia clínica y/o ficha epidemiológica por el profesional, como presente o ausente.

Tos paroxística: se caracteriza por accesos de tos a los que se llama quintas, (pues se producían en grupos de cinco o cada cinco horas) que se inician con espiraciones violentas y explosivas a las que sigue una inspiración intensa y ruidosa provocada por el espasmo de la glotis. Los accesos suelen terminar con la eliminación de mucosidad escasa y pegajosa, son emetizantes y predominan por la noche (98-99). Se relevó el síntoma observado, relatado o consignado en la historia clínica y/o ficha epidemiológica por el profesional, como presente o ausente.

Estridor: ruido inspiratorio agudo y áspero como el que se escucha a menudo durante la inspiración en los casos de obstrucción laríngea aguda (99). Se relevó el síntoma observado, relatado o consignado en la historia clínica y/o ficha epidemiológica por el profesional, como presente o ausente.

Apnea (según su etimología: a negación + del griego *Pnoée*, aliento): cese transitorio de la respiración (98). Porcentaje de presencia de apnea. Se relevó el síntoma observado, relatado o consignado en la historia clínica y/o ficha epidemiológica por el profesional, como presente o ausente.

Cianosis: coloración azulada de la piel y de las mucosas. Se trata de un signo cardinal en la definición de los trastornos de la oxigenación tisular. Se desarrolla cianosis cuando la concentración absoluta de hemoglobina (Hb) reducida es de 5 gr/dL o mayor en la sangre capilar, este hecho indica un defecto en el transporte de O₂ y en su llegada a las células (98-99). Se relevó el síntoma observado, relatado o consignado en la historia clínica y/o ficha epidemiológica por el profesional, como presente o ausente.

Vómitos: respuesta sintomática inespecífica a gran variedad de condiciones. El vómito o emesis es la expulsión oral violenta del contenido gástrico. En el vómito se produce una interacción coordinada de mecanismos neurales, humorales, musculares somáticos, y musculares mioeléctricos gastrointestinales (98-99). Se relevó el síntoma observado, relatado o consignado en la historia clínica y/o ficha epidemiológica por el profesional, como presente o ausente.

Síntomas catarrales: inflamación aguda o crónica de una mucosa con aumento de la secreción habitual de moco y presencia de febrícula, rinorrea, coriza (39, 98). Se relevó el síntoma observado, relatado o

consignado en la historia clínica y/o ficha epidemiológica por el profesional, como presente o ausente.

Recuento de leucocitos y linfocitos: los leucocitos son cada una de las células incoloras, nucleadas, carentes de nucléolos, con capacidad para moverse y trasladarse activamente, atravesar las paredes vasculares, fagocitar y digerir bacterias o partículas pequeñas y que en número de $5000/\text{mm}^3$ a $10000/\text{mm}^3$, existen en la sangre circulante. Existen tres tipos de leucocitos: granulocitos (eosinófilos, basófilos y neutrófilos), linfocitos y monocitos. Los linfocitos son una variedad de los leucocitos originados en los órganos linfáticos, el núcleo es único y está rodeado por el protoplasma, que es generalmente discreto como agranuloso, aunque puede presentar las llamadas granulaciones azurófilas.

Se relevó el número de leucocitos y de linfocitos por litro de sangre que presentó cada niño al momento del diagnóstico. Considerándose: leucocitos alto (mayor de $18000/\text{mm}^3$), normal (entre $6000/\text{mm}^3$ y $18000/\text{mm}^3$) y bajo (menor de $6000/\text{mm}^3$), y se designó linfocitosis a los valores mayor de 60%.

Presencia de co-infecciones virales: trastorno que acompaña a una enfermedad primaria. Implica la coexistencia de 2 o más patologías médicas^P. Las co-infecciones virales fueron estudiadas mediante la detección de antígenos virales por la técnica de inmunofluorescencia en secreciones nasofaríngeas. Se estudiaron los siguientes Ags virales: VSR, Adenovirus, Influenza A.

d) Indicadores de Severidad.

A los efectos de analizar la gravedad de la coqueluche, se construyó una variable homónima de índole dicotómica, de modo tal que asume el valor 1 (uno) cuando se presenta al menos uno de los siguientes

^P www.who.int/mediacentre/factsheets/fs352/es/

factores: asistencia respiratoria mecánica (A.R.M.), neumonía, tiempo de internación mayor a 6 días, óbito y 0 (cero) en caso contrario.

Neumonía: es una enfermedad infecciosa e inflamatoria que consiste en la infección de los espacios alveolares de los pulmones. La neumonía puede afectar a un lóbulo pulmonar completo (neumonía lobular), a un segmento de lóbulo, a los alvéolos próximos a los bronquios (bronconeumonía) o al tejido intersticial (neumonía intersticial). La neumonía hace que el tejido que forma los pulmones, se vea enrojecido, hinchado y se torne doloroso. Es la complicación más frecuente.

Asistencia Respiratoria Mecánica: es el recurso tecnológico que permite ayudar al paciente en el compromiso de la función respiratoria, convirtiéndose en el vehículo del tratamiento médico imprescindible para el aporte de oxígeno y fármacos, a fin de mejorar o mantener la respiración suplantando el acto fisiológico normal en pacientes que por sí solos no pueden respirar. Porcentaje de pacientes.

Óbito: fallecimiento de una persona con diagnóstico de coqueluche.

3.5 Plan de tratamiento de datos

En primer lugar se llevó a cabo un análisis descriptivo de cada una de las variables, empleando medidas de resumen típicas (media, mediana, varianzas, etc.) y las distribuciones de frecuencia correspondientes. Se elaboraron gráficos o tablas.

Seguidamente se desarrolló en algunos casos, un análisis inferencial (bivariado) utilizando una tabla de contingencia (por ej., internados vs edad y vacunación completa vs internado) con los valores absolutos y otra con los valores relativos. Se utilizó el test de independencia de hipótesis X^2 , contrastando determinadas hipótesis estadísticas, para determinar la independencia entre variables categóricas, con un nivel de significación $p < 0,05$. Para medir la fuerza de

asociación se utilizó el *odds ratio* (OR) junto a sus intervalos de confianza (IC) 95%.

Finalmente, se procedió a realizar un análisis multivariado modelo Probit (se describe el modelo estadístico en el Anexo 4), a los efectos de analizar la gravedad de la coqueluche, se definió para ello una variable homónima de índole dicotómica, de modo tal que asume el valor uno cuando se presenta al menos uno de los siguientes factores: neumonía, asistencias respiratoria mecánica, óbito, tiempo de internación mayor a 6 días; y cero en caso contrario. Se utilizó el procesador estadístico InfoStat®.

3.6 Aspectos éticos

La investigación ha respetado las normas establecidas en la Declaración de Helsinki (1975) y su versión revisada (1981). Los datos utilizados han sido anonimizados y archivados en lugar seguro de acceso restringido solo a la investigadora y su equipo. La confidencialidad de la información ha sido también garantizada; se han observado los estándares internacionales de *Habeas Data*. El protocolo de investigación cuenta con la aprobación del Comité de Capacitación y Docencia de la institución hospitalaria en la que fue realizado, ya que al momento de presentar el mencionado protocolo no se había conformado el CEIS (Comité de Ética de Investigaciones en Salud) correspondiente en nuestra Institución. Se pone de manifiesto que no existe conflicto de interés.

4. RESULTADOS

La muestra quedó conformada por 60 niños que cumplieron con los criterios de inclusión: 19 pacientes en el año 2007, 15 pacientes en el año 2008, 15 pacientes en el año 2009 y 11 pacientes en el año 2010.

Entre los pacientes que debido a la gravedad del cuadro requirieron internación (n=40), se estudió un mayor número de variables, ya que se contó con la información proveniente de la Historia Clínica, a diferencia de los pacientes que recibieron una atención ambulatoria (n=20); en estos casos sólo se pudo consultar la ficha epidemiológica.

4.1 Características sociodemográficas y condiciones del microambiente familiar.

Se exponen a continuación las distribuciones de frecuencias de las variables sexo, edad y procedencia de los pacientes que han sido incluidos en el estudio (n=60). Entre ellos, 32 (53,3%) fueron varones y 28 (46,6%) mujeres. No hay diferencia significativa en la distribución por sexo. La razón de masculinidad, ($R = M/F$) fue de 0,94. La mediana de edad en la muestra estudiada fue de 2 meses. La mediana anual ha variado entre 1,5 y 3 meses, siendo en el año 2007 de 1,5 meses, en el año 2008 de 3 meses, en el 2009 de 2 meses y en el año 2010 de 1,5 meses. En total, los niños menores de dos meses alcanzaron a 28 (46,7%), 19 (31,7%) los niños entre 2 y 3 meses, 10 los niños entre 4 y 5 meses (16,7%) y 3 (5%) los niños entre 6 y 11 meses. La mayoría (n=57) de los pacientes con diagnóstico confirmado tenían menos de 6 meses y de ellos 47 niños eran menores de 4 meses (Fig. 4.1).

Figura 4.1: Distribución de frecuencia de la variable edad en niños y niñas con diagnóstico confirmado de coqueluche. Período 2007-2010. Hospital Infantil Municipal (n=60).

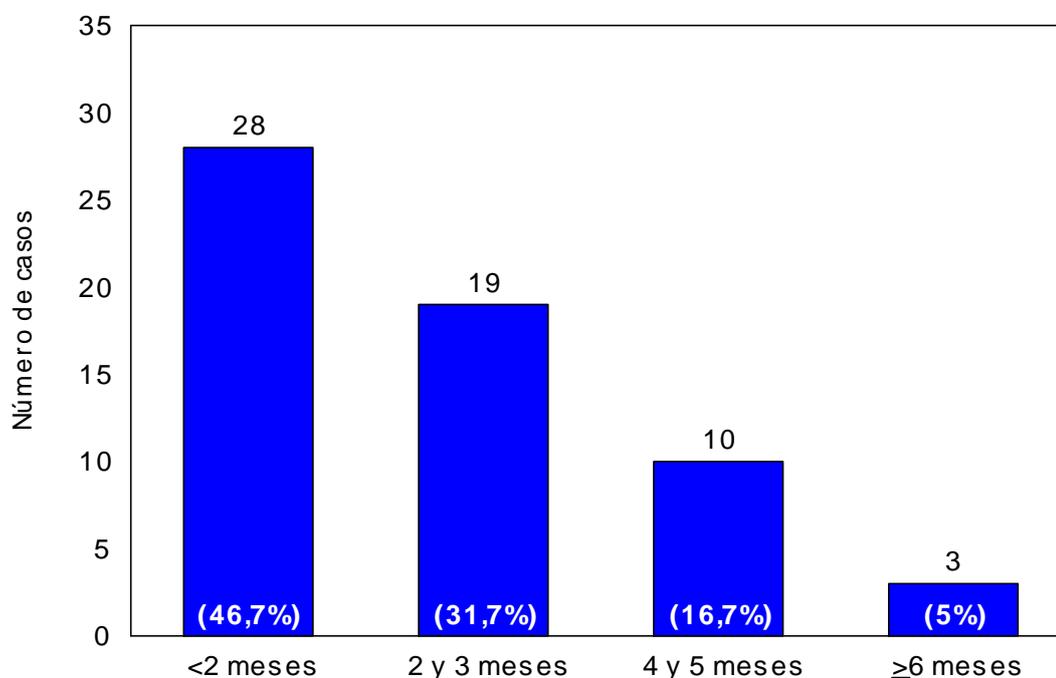
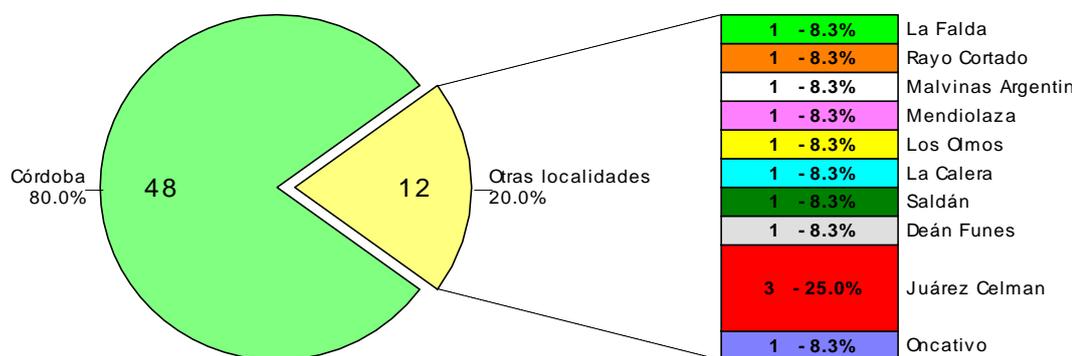


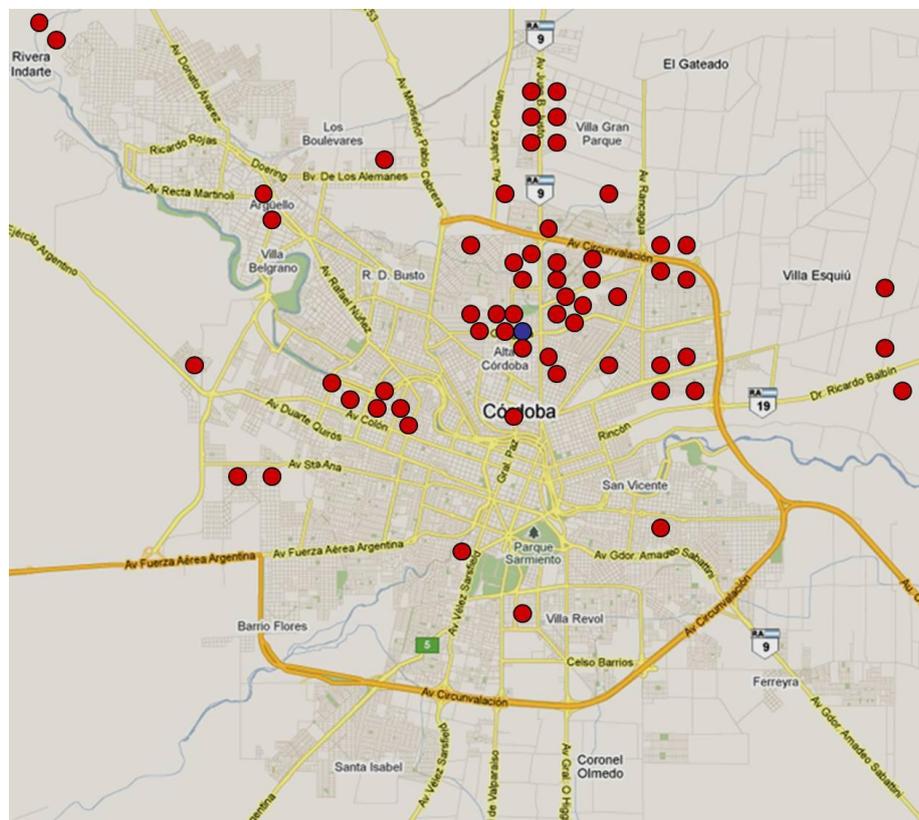
Figura 4.2 Pacientes con diagnóstico confirmado de coqueluche según lugar de residencia. Período 2007-2010. Hospital Infantil Municipal (n=60).



Respecto de la procedencia de los pacientes (según su domicilio), la mayoría provenían de barrios ubicados en la zona noroeste de la

ciudad de Córdoba, siendo esta el área geográfica donde está localizado el Hospital en el que se realizó el estudio (Figura 4.3); asimismo, recibe pacientes de toda la ciudad, de la zona norte de la provincia y de provincias vecinas. El 80% (n=48) se domiciliaba dentro del ejido municipal, el 20% (n=12) restantes son de localidades del interior: La Calera, Los Álamos, Mendiolaza, Malvinas Argentinas, Rayo Cortado, La Falda, Oncativo, Juárez Celman (tres pacientes), Deán Funes y Saldán.

Figura 4.3: Geolocalización en el ejido urbano de la ciudad de Córdoba de los pacientes con diagnóstico confirmado de coqueluche atendidos en el Hospital Infantil Municipal. Período 2007-2010.



El punto azul muestra la ubicación del Hospital Infantil Municipal.

A continuación se describen algunas características del microambiente familiar, las cuales se pudieron estudiar sólo en los pacientes internados (n=40).

Treinta y cuatro (85%) familias de origen de los niños/as, contaban con agua de red y electricidad, careciendo de este dato en las 6 (15%)

familias restantes. Treinta (75%) familias contaban con provisión de gas envasado/natural.

Se estudió la situación de hacinamiento en 30 (75%) de los pacientes, 12 (30%) de ellos vivían en condiciones de hacinamiento. En 10 casos no se pudo constatar hacinamiento porque faltaba en la Historia Clínica el número de habitaciones que tenía la vivienda. Con respecto a las mascotas, se encontró este dato en las historias clínicas de 29 (72,5%) pacientes, evidenciándose que 21 convivían con mascotas.

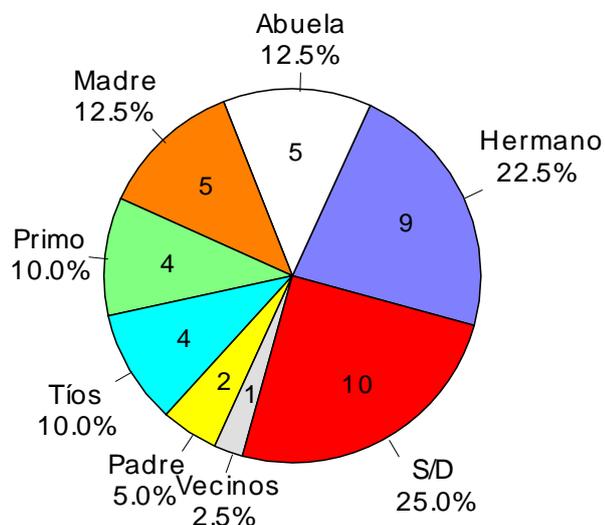
Es de destacar, con relación a la fuente probable de contagio, que los padres de 30 (75%) de los pacientes, refirieron conocer una probable fuente de contagio, resaltando el rol de los adultos y hermanos mayores en la transmisión de la enfermedad. En 3 casos se refirió más de una probable fuente de contagio sin poder precisar con exactitud cuál fue la causante de la enfermedad en el niño índice en este estudio.

Tabla 4.2: Distribución de frecuencia de las variables de caracterización del microambiente familiar de los pacientes internados con diagnóstico confirmado de coqueluche. Período 2007-2010. Hospital Infantil Municipal.

Variable	%	f
Abastecimiento de agua potable de red		
Si	85,0	34
s/d	15,0	6
Vivienda con red de energía eléctrica instalada		
Si	85,0	34
s/d	15,0	6
Vivienda con provisión de gas envasado/natural		
Si	75,0	30
s/d	25,0	10
Hacinamiento		
Si	30,0	12
No	45,0	18
s/d	25,0	10
Presencia de mascotas en el hogar		
Si	52,5	21
No	20,0	8
s/d	27,5	11
Fuente probable de contagio		
Hermano	22,5	9
Abuela	12,5	5
Madre	12,5	5
Primo	10,0	4
Tíos	10,0	4
Padre	5,0	2
Vecinos	2,5	1
s/d	25,0	10

s/d: sin datos

Figura 4.4: Distribución de frecuencia de la variable fuente probable de contagio. Pacientes con diagnóstico confirmado de coqueluche. Período 2007-2010. Hospital Infantil Municipal (n=60).



Durante el período bajo estudio, 2007-2010, se han presentado casos a lo largo de todo el año (Fig. 4.5); asimismo, la mayor frecuencia estuvo entre la cuatrisesmana 7 y 8 de cada año.

Figura 4.5: Distribución de frecuencia de la estacionalidad del diagnóstico confirmado de coqueluche (calendario). Período 2007-2010. Hospital Infantil Municipal.

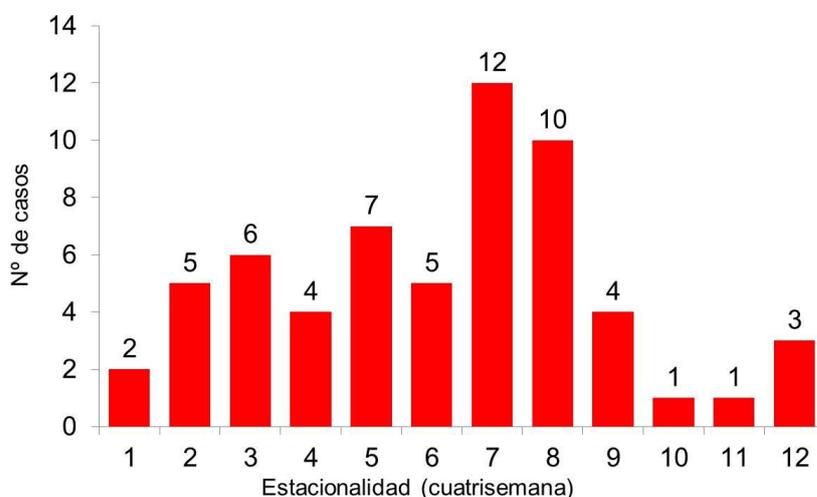


Tabla 4.3: Cuatrimestres en que se presentó la coqueluche en todos los pacientes que acudieron a la Institución. Período 2007-2010. Hospital Infantil Municipal.

Variable	%	F
Estacionalidad de la patología		
1º cuatrimestre	28,3	17
2º cuatrimestre	56,6	34
3º cuatrimestre	15,0	9
Total: 60 pac.		

4.2 Caracterización de las condiciones previas de salud del niño/a índice y relación con el Sistema de Salud

Se analizó el estado de inmunización, la oportunidad de la 1º consulta al hospital, consulta previa a otra institución de salud y la necesidad de internación en la totalidad de los niños (n=60) incluidos en este estudio. Se sintetiza dicha información al finalizar este apartado (Tabla 4.8).

Considerando la edad de los pacientes incluidos en el estudio y el esquema nacional de vacunación vigente al momento de tomar los datos, 32 pacientes debieron haber sido vacunados. De ellos, sólo 17 pacientes (53,1 %) presentó su carné de vacunación completo. Por otro lado, 28 (46,6 %) pacientes no habían recibido ninguna dosis de vacuna, por tener menos de 2 meses (Figura 4.6). Cabe agregar que de los 19 pacientes de entre 2 y 3 meses 12 (63,2%) tuvieron su esquema completo, de los 10 pacientes de entre 4 y 5 meses sólo 5 niños (50,0%) tuvieron su esquema completo y en los mayores de 6 meses ningún de los tres pacientes tuvieron su esquema completo. A medida que aumentó la edad en meses, disminuyó la cobertura de vacunación (Tabla 4.4).

Figura 4.6: Distribución de la muestra de todos los pacientes con diagnóstico confirmado de coqueluche, según número de dosis y edad de los niños (en meses cumplidos). Período 2007-2010. Hospital Infantil Municipal.

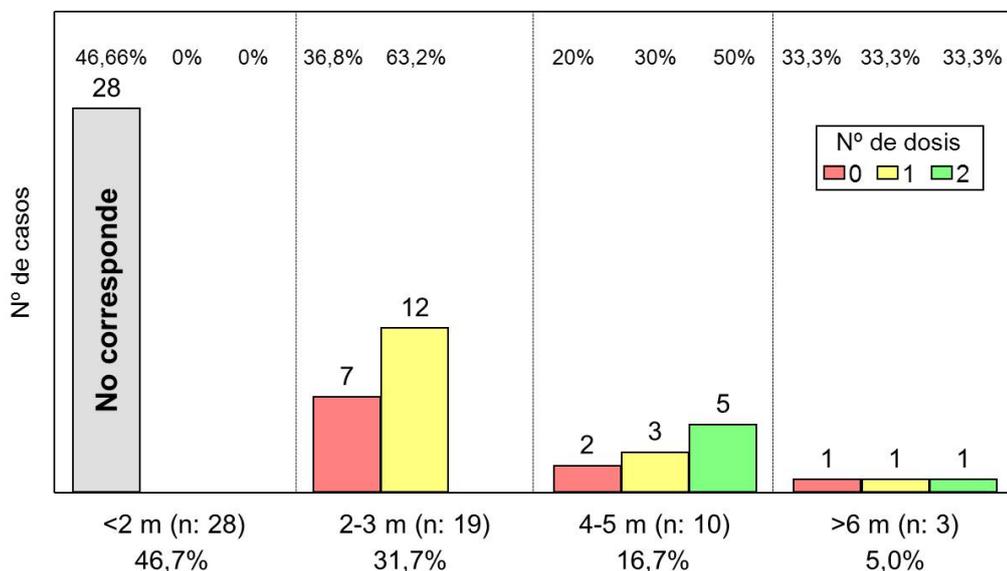


Tabla 4.4: Completud del esquema de vacunación según grupo etario de los pacientes con diagnóstico confirmado de coqueluche. Período 2007-2010. Hospital Infantil Municipal.

Grupo etáreo	Esquema completo (f)	Esquema incompleto (f)	Total (f)
2 a 3 meses (1 dosis)	12	7	19
4 a 5 meses (2 dosis)	5	5	10
≥6 meses (3 dosis)	0	3	3
Total	17	15	32

(f) frecuencia absoluta

El análisis de la relación entre el esquema de vacunación y la necesidad de internación (Tabla 4.5), arrojó un *Chi Cuadrado* de Pearson de 3,14 ($p < 0,076$), no existiendo evidencia suficiente para rechazar la H_0 (no existe asociación entre ambas variables) con un nivel de significación $p < 0,05$; asimismo, el cálculo del OR arrojó un resultado de 0,64 (IC 0,21-2,01).

Tabla 4.5: Relación entre el esquema de vacunación de los niños con la necesidad de internación de los mismos. Período 2007-2010. Hospital Infantil Municipal.

Esquema de vacunación	Internados (f)	Ambulatorios (f)	Total (f)
Completo	6	11	17
Incompleto	10	5	15
Total	16	16	32

El total de los pacientes internados (n=40) tenían menos de 6 meses. Al constatar que la edad fue una variable de peso al momento de requerir el niño internación, se intensificó el análisis de la misma. De los 40 pacientes internados, 24 (60%) tuvieron menos de 2 meses y 16 (40%) 2 meses o más. La relación existente entre la edad de menor a dos meses y la necesidad de internación según el valor de Chi Cuadrado de Pearson fue de 6,54 ($p < 0,0105$), existiendo evidencia suficiente para rechazar la hipótesis nula (H_0), con un nivel de significancia $p < 0,05$, sugiriendo que existe asociación entre ambas variables por otro lado el resultado del OR fue de 8,50 (IC: 2,30-31,39).

Tabla 4.6: Relación entre la edad de los niños con coqueluche y su condición de internados/ambulatorios. Período 2007-2010. Hospital Infantil Municipal.

Pacientes	f	%	Menores de 2 meses	Mayores o iguales a 2 meses
Internados	40	66,6	24	16
Ambulatorio	20	33,3	4	16
Total	60	100	28	32

La oportunidad de una primera consulta respecto de la fecha de inicio de los síntomas, en los pacientes internados, tuvo un rango de 1 a 29 días, modo: 2 y 3 días y mediana de 6 días, y en pacientes ambulatorios tuvo un rango de 1 a 30 días, modo: 3 días y mediana: 6

días. Del total de pacientes con diagnóstico confirmado, treinta (50%) tuvieron un tiempo de inicio de síntomas previo a la consulta de entre 1 a 5 días. Quince pacientes consultaron al Hospital luego de más de 8 días desde la aparición del primer síntoma, aunque la mayoría de ellos (12/15) habían consultado previamente por estos síntomas a otro centro asistencial y seguidamente, por una derivación o por propia iniciativa, consultaron al Hospital.

Tabla 4.7: Oportunidad de primera consulta al Hospital (expresada en días) desde inicio de los síntomas, según sea la situación de los/as niños/as: internados o ambulatorios. Período 2007-2010. Hospital Infantil Municipal.

Oportunidad de 1º consulta	1 – 5 días	6 – 10 días	11 – 29 días
Internados* n=40 (66,6%)	18	11	11
Ambulatorios** n=20 (33,3%)	12	3	5

* Rango: 1 a 29 días, modo: 2 y 3 días, mediana: 6 días.

** Rango: 1 a 30 días, modo: 3 días, mediana: 6 días

Tabla 4.8: Distribución de frecuencias de las variables de caracterización de las condiciones previas de salud y la relación con el Sistema de Salud en el total de los pacientes con diagnóstico confirmado de coqueluche. Período 2007-2010. Hospital Infantil Municipal.

Variables	%	f
Esquema de vacunación		
Completo para la edad	30,0	17
Incompleto	23,3	15
No corresponde	46,6	28
Oportunidad de la 1º consulta al hospital		
1-5 días	50,0	30
6-10 días	23,3	14
11-29 días	26,6	16
Internación		
Si	66,6	40
No	33,3	20

A continuación se analizan, entre los pacientes que han requerido internación, variables seleccionadas vinculadas con la posición del niño/a en su familia y su estado de salud previo (Tabla 4.9), que pudieran estar asociadas a la evolución de su enfermedad.

Entre los niños internados 27 (67,5%) han sido eutróficos al nacer acorde su peso, 28 (70%) niños presentaron una edad gestacional a término y 31 (77,5%) de ellos un peso para la edad gestacional adecuado. Treinta y ocho (95%) niños recibieron lactancia materna al nacer, siendo completa para 12 (30%) de ellos.

Respecto del tiempo de duración de la internación, el rango fue de 2 a 51 días; su promedio presentó amplias variaciones según la edad de los pacientes internados.

En relación al número de orden de nacido vivo, 17 (42,5%) niños fueron primer hijo, 7 (17,5%) niños fueron los segundos hijos, 5 (12,5%) niños fueron los tercer hijos, 9 niños (22,5%) estuvieron comprendidos entre el cuarto y octavo hijo. En cuanto a la edad de las madres, resalto la proporción de madres menores de 20 años (adolescentes) que estarían incluidas en grupos de alto riesgo reproductivo.

Tabla 4.9: Distribución de frecuencias de las variables de caracterización de las condiciones de salud en pacientes internados con diagnóstico confirmado de coqueluche. Período 2007-2010. Hospital Infantil Municipal.

Variable	%	f
Tiempo de internación según edad		
	Mediana **	
<2 m	6,5 días	24
2-3 m	5 días	11
4-5 m	6 días	5
Mediana total	6 días	40
Peso al nacer*		
Bajo	15,0	6
Eutrófico	67,5	27
Alto	2,5	1
s/d	15,0	6
Edad Gestacional*		
RNPT	27,5	11
RNT.	70,0	28
s/d	2,5	1
Relación peso para la edad gestacional estimada*		
AEG	77,5	31
GEG	2,5	1
PEG	5,0	2
s/d	15,0	6
Tipos de Lactancia*		
Parcial	65,0	26
Completa	30,0	12
s/d	5,0	2
Número de orden de nacido vivo		
1º hijo	42,5	17
2º hijo	17,5	7
3º hijo	12,5	5
4º hijo	10,0	4
5º, 7º, 8º hijo	12,5	5
s/d	5,0	2
Edad de la madre		
Menos de 20 años (Alto riesgo)	40,0	16
Entre 20 y 34 años (Bajo riesgo)	50,0	20
s/d	10,0	4

* Nota: los datos faltantes corresponden a niños con Historias Clínicas incompletas en este ítem.

** Nota: esta variable no se expresa como porcentaje, sino como mediana.

4.3 Condiciones clínicas y parámetros de laboratorio de los pacientes en la Institución

El análisis de la prevalencia de signos y síntomas que presentaron los pacientes, evidenció que la tos estuvo presente en el 100% de los casos y la tos paroxística en el 75%. La tos se asoció a cianosis en 47 pacientes (78,3%), y a cianosis acompañada de apnea en 5 pacientes (8,3%). Presentaron vómitos 43% de los pacientes, y estridor 8% (Figura 4.7). Los pacientes de menor edad presentaron la mayor prevalencia de signos y síntomas asociados a esta patología (Tabla 4.10).

Figura 4.7: Distribución de frecuencia de la sintomatología presentada por los pacientes con diagnóstico confirmado de coqueluche asistidos en el Hospital Infantil Municipal. Período 2007-2010. Los valores se expresan en frecuencias y porcentajes.

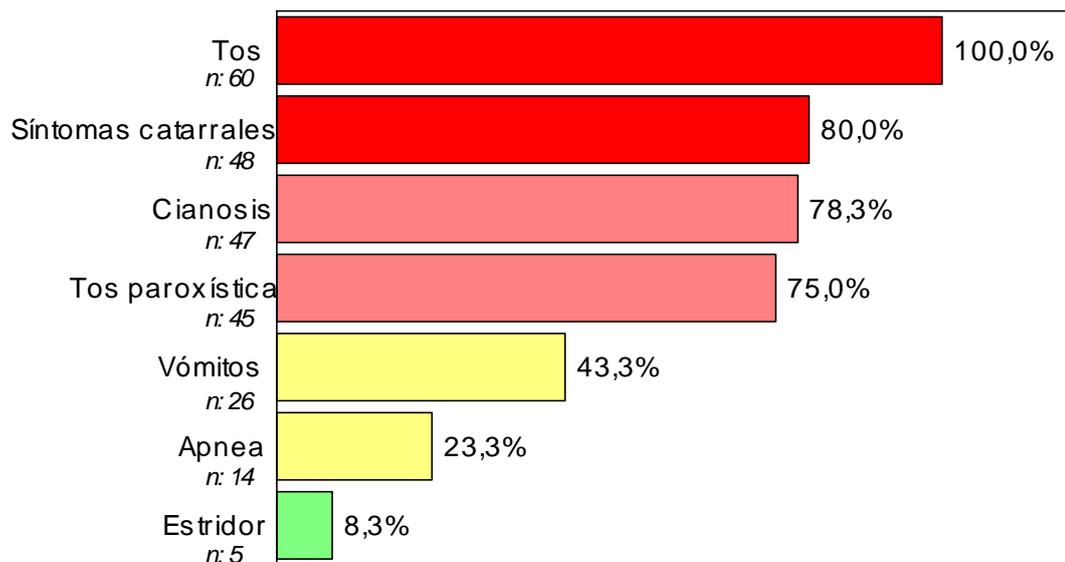


Tabla 4.10: Distribución de frecuencia de signos y síntomas presentados por los pacientes con coqueluche según categoría de edad, y condición de internado/ambulatorio. Período 2007-2010. Hospital Infantil Municipal.

Signos y síntomas	Menor a 6 meses		Mayor o igual a 6 meses	f	%
	I	A	A		
Tos	40	17	3	60	100,0
Síntomas catarrales	30	15	3	48	80,0
Cianosis	36	9	2	47	78,3
Tos paroxística	27	16	2	45	75,0
Vómitos	18	7	1	26	43,3
Apnea	13	1	0	14	23,3
Estridor	4	1	0	5	8,3

Referencias: I: internados; A: ambulatorio.

Nota*: entre los mayores o iguales a 6 meses no hubo pacientes internados.

Si bien la tos fue el signo más característico entre los 60 pacientes, se evidenció que todos presentaron más de un síntoma típico, ya que 57 pacientes (95%) manifestaron al menos tres signos/síntomas característicos de coqueluche (Tabla 4.11). Como ya se expuso, los de mayor frecuencia fueron tos, síntomas catarrales, cianosis y tos paroxística.

Tabla 4.11: Frecuencia y porcentaje de pacientes con diagnóstico confirmado de coqueluche según el número de síntomas que presentaron. Período 2007-2010. Hospital Infantil Municipal.

Nº de síntomas	f	%
6	6	10,0
5	17	28,3
4	16	26,6
3	18	30,0
2	3	5,0

A continuación se profundiza el análisis de parámetros bioquímicos asociados a la patología entre los pacientes que han permanecido internados en la institución como consecuencia de padecer coqueluche.

Los valores de leucocitos y linfocitos se obtuvieron de las Historias Clínicas. Los valores de leucocitos se encontraron en un rango

de: Límite Superior (LS): 51700/mm³ y Límite Inferior (LI): 4400; % de linfocitos: LS: 84%, LI: 22%.

Figura 4.8: Distribución de la muestra según valor porcentual y nominal de leucocitos/linfocitos según su evolución en hospitalizados. Período 2007-2010. Hospital Infantil Municipal.

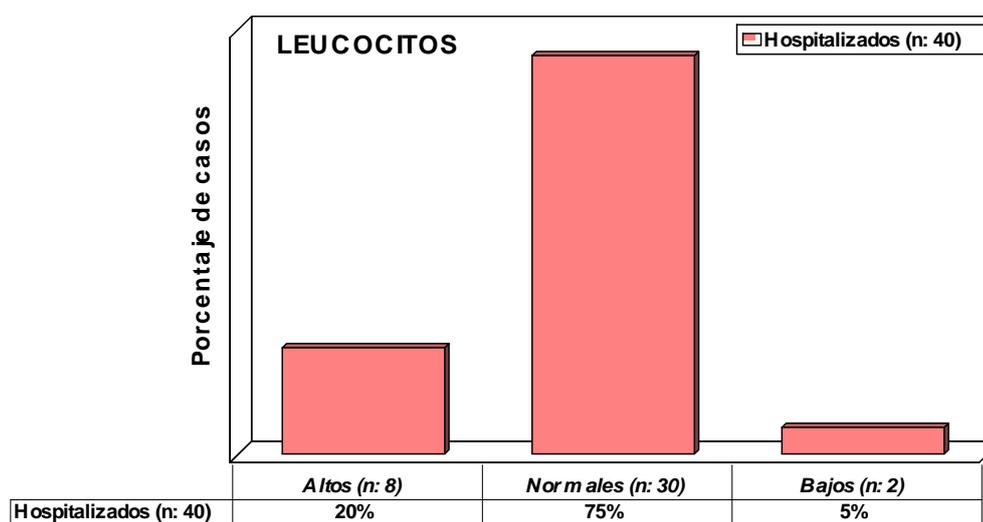


Tabla 4.12: Valores de laboratorio hallados de leucocitos y linfocitos en los pacientes hospitalizados con diagnóstico confirmado de coqueluche. Período 2007-2010. Hospital Infantil Municipal.

Variable	%	f
LEUCOCITOS		
Bajo	5	2
Normal	75	30
Alto	20	8
LINFOCITOS		
≤60%	60	24
>60%	40	16

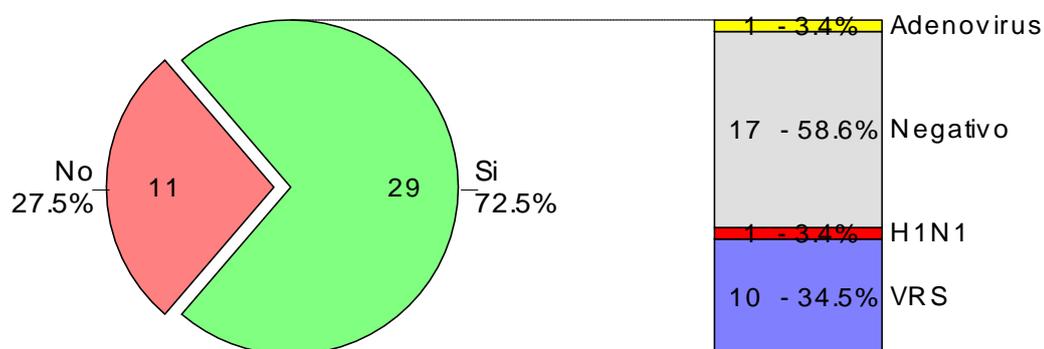
Referencias: bajo: menor de 6000/mm³ - normal: 6000-18000/mm³ - alto: mayor de 18000/mm³. ≤: menor o igual; >: mayor.

En el caso de los pacientes internados, 2 (5%) de ellos presentaban un recuento leucocitario menor de 6000/mm³, 30 (75%) un recuento leucocitario entre 6000 y 18000/mm³ y 8 (20%) un recuento

leucocitario mayor de 18000/mm³. La clasificación de los glóbulos blancos fue la siguiente 24 (60%) tenían linfocitos menor o igual al 60% y 16 (40%) pacientes tuvieron linfocitos mayor al 60%.

Se analizó en 29 (72,5%) de los 40 pacientes internados la presencia de Ag virales, y se halló en diez de ellos VRS, en uno de ellos Adenovirus, en otro H1N1 y en diecisiete el análisis fue negativo.

Figura 4.9: Distribución de antígenos virales detectados en pacientes internados con diagnóstico confirmado de coqueluche. Período 2007-2010. Hospital Infantil Municipal. (n=29:40)



Referencias: bajo: VRS: virus respiratorio sincitial; H1N1: El influenzavirus A subtipo H1N1, mejor conocido como gripe A H1N1 humana o indistintamente A N1H1 humana, es un subtipo de influenzavirus tipo A del virus de la gripe, perteneciente a la familia de los Orthomyxoviridae.

4.4 Indicadores de Severidad

Se ha considerado en este estudio, como indicadores de severidad de la patología, la presencia concomitante de neumonía, la necesidad de asistencia respiratoria mecánica (ARM), el tiempo de internación mayor a seis días, y el óbito (Tabla 4.13). Estas complicaciones se presentaron en 21 pacientes. Cuatro de los pacientes que presentaron concomitantemente neumonía, recibieron asistencia respiratoria mecánica.

Tabla 4.13: Indicadores de severidad en los niños internados con diagnóstico confirmado de coqueluche. Período 2007-2010. Hospital Infantil Municipal.

Indicadores de severidad	%	F
Neumonía*	20	8
A.R.M.	17,5	7
Tiempo de internación >6 días	47,5	19
Óbito	2,5	1
Total: 40 pacientes		

* Se consideran los 8 pacientes internados que tuvieron neumonía, el restante fue un paciente ambulatorio.

Se detallan a continuación algunas características particulares de los pacientes que han presentado estos indicadores de severidad:

Neumonía

De los pacientes internados en los años 2007-2008-2009-2010, 9 contrajeron neumonía, de los cuales: 8 fueron internados, 6 no estaban vacunados y 3 habían recibido solamente una dosis de vacuna.

Tabla 4.14: Variables de caracterización de los pacientes con diagnóstico confirmado de coqueluche que presentaron neumonía como complicación. Período 2007-2010. Hospital Infantil Municipal.

Edad (meses)	Intern. (días)	Inicio de síntomas (días)	Vacunas (dosis)	Esquema de vacunación	Óbito	ARM
1	12	4	0	No corresp	No	SI
3	0	3	1	Completa	No	
3	7	2	1	Completa	No	
5	3	15	1	Incompleta	No	
1	22	3	0	No corresp	No	
1	19	15	0	No corresp	No	
2	51	3	0	Incompleta	No	SI
1	9	4	0	No corresp	Si	SI
1	4	14	0	No corresp	No	SI

Referencias: Intern: internación; ARM: asistencia respiratoria mecánica; corresp: corresponde.

Entre los pacientes que requirieron internación y consultaron por primera vez entre el 1º y 5º día de iniciados los síntomas, 6 (31,6%) de ellos se complicaron con neumonía, mientras que entre los pacientes que consultaron por primera vez al hospital entre los 11 y 29 días, 2 (20%) de ellos se complicaron con neumonía.

La mayoría de los pacientes que se complicaron con neumonía, no habían sido vacunados, o tenían una dosis de vacuna pero era inadecuada para la edad o presentaban una coinfección con VRS.

De los cuatro pacientes que se complicaron con neumonía y requirieron ARM, 3 eran menores de 2 meses (no les correspondía vacunación) y el restante tenía incompleto su carné de vacunación. De los 5 pacientes que presentaron neumonía y no requirieron ARM, 3 tenían el esquema de vacunación completo y los 2 restantes presentaban el esquema de vacunación incompleto.

Uno de los pacientes que se complicó con neumonía, falleció. Este paciente por tener 1 mes y 15 días de edad no había recibido ninguna dosis de vacuna.

ARM

De los pacientes que requirieron asistencia respiratoria mecánica, tres de ellos presentaron coinfección por VRS que contribuyó a la insuficiencia respiratoria (bronquiolitis). Uno de ellos presentó traqueobronquitis más bronquiolitis asociada a *Pseudomona* del respirador. Otro presentó insuficiencia respiratoria aguda, con bronquiolitis, atelectasia del pulmón derecho y sepsis. Y el último presentó síndrome bronquiolar con antecedentes de bronquiolitis de 3 semanas de evolución en control ambulatorio.

Tiempo de internación mayor a 6 días

Las medianas de días internación fueron: en 24 niños (60%) <2 meses de 6,5 días; en 11 niños (27,5%) de 2-3 meses fue de 5 días y en

5 niños (12,5%) de 4-5 meses llegó a 6 días. La mediana global de internación alcanzó a 6,5 días.

Óbito

En el año 2009 falleció una paciente prematura de 1 mes y 15 días, con neumonía y coinfección con virus respiratorio sincitial, además presentó otras complicaciones como sepsis, atelectasia del pulmón derecho. Estuvo internada 9 días y recibió ARM. Peso al nacer 3000 gr, la madre tenía 26 años era su tercer embarazo fue un recién nacido de 36 semanas de gestación (RNPT). Esta paciente por tener 1,5 meses de edad no había recibido ninguna dosis de vacuna.

Presentó un recuento de leucocitos y de linfocitos absoluto con valores normales y un porcentaje de linfocitos del 60%.

A los efectos de profundizar el análisis de la severidad de la enfermedad coqueluche, en función de la presencia de cualquiera de estos cuatro indicadores, se construyó un modelo de análisis multivariado, cuya variable de resultado es una variable índole dicotómica que hemos denominado “gravedad”, de modo tal que asume el valor 1 (uno) cuando se presenta al menos uno de los siguientes factores: asistencia respiratoria mecánica (A.R.M.), óbito, neumonía o tiempo de internación >6 días, y 0 (cero) en caso contrario.

Se estipularon las siguientes variables como explicativas de la “gravedad”: edad (en días), sexo, procedencia (Córdoba capital o interior de la provincia), estacionalidad (categorizada en cuatrimestres), peso al nacer, alimentación, inmunización (a través de la cantidad de dosis de vacunas aplicadas), variables clínicas (tos paroxística, apnea, cianosis, estridor, vómitos, síntomas catarrales) y variables de laboratorio (recuento de leucocitos, linfocitos).

La cianosis fue el síntoma que estuvo presente en el 92,31% de los pacientes que revisten gravedad, seguido de síntomas catarrales en el 73,07% y luego tos paroxística en el 65,38%. La cianosis fue el principal signo de alarma.

A continuación se presenta el análisis correspondiente al modelo Probit, desarrollado para explicar la gravedad de coqueluche.

Tabla 4.15: Pacientes internados con diagnóstico confirmado de coqueluche que presentaron estridor, cianosis según gravedad. Período 2007-2010. Hospital Infantil Municipal.

Gravedad	Estridor		Total
	No	si	
No	16	3	19
Si	21	0	21
Total	37	3	40
Gravedad	Cianosis		Total
	No	Si	
No	0	19	19
Si	4	17	22
Total	4	36	40

Consideraciones

Las variables explicativas estridor y cianosis, tiene muy pocos casos positivos, en el primer caso (3 pacientes), ninguno es clasificado como grave, y muy poco negativos en el segundo (4 pacientes), todos clasificados como graves (Tabla 4.14).

En los planteos se consideraron 34 casos de los 40 internados, dado que se pierden 6 observaciones referentes al peso al nacer. Si bien se probó excluyendo esa variable para poder contar con una mayor cantidad de observaciones, los resultados no resultaron satisfactorios en tanto el peso al nacer es una variable de control que otorga una mayor significancia global de los modelos.

El objetivo del presente análisis fue determinar el sentido en que las diferentes variables impactan sobre la gravedad, por lo que, considerando la descripción realizada del modelo empleado, basta con observar el signo de los coeficientes estimados del modelo, los cuales, como se mencionó con antelación, tienen vinculación directa con los efectos marginales que estas variables tienen sobre la gravedad.

Las variables que resultaron significativas para explicar la gravedad en este modelo fueron (Tabla 4.15): tos paroxística, con impacto negativo; los síntomas catarrales y la leucocitosis con impacto positivo sobre la probabilidad de gravedad, la estacionalidad, tanto en el segundo como en el tercer cuatrimestre también resultaron significativos, señalando que si la enfermedad se presenta en estos cuatrimestre, hay una mayor probabilidad de que la enfermedad sea grave respecto a si se presenta en el primero.

Tabla 4.16: Variables explicativas de la gravedad según modelo PROBIT, en los pacientes internados con diagnóstico confirmado de coqueluche. Período 2007-2010. Hospital Infantil Municipal.

<i>Variables explicativas de gravedad</i>	<i>PROBIT</i>			
	<i>Coef.</i>	<i>Std. Err.</i>	<i>W</i>	<i>P> W </i>
Apnea	-5.22	3.60	-1.45	0.147
Vómitos	2.15	1.93	1.11	0.267
Edad (días)	-0.02	0.02	-0.77	0.442
Dosis de vacunas	-1.18	1.51	-0.78	0.435
Procedencia	-2.31	2.71	-0.85	0.394
Peso al nacer	0.00	0.00	-1.33	0.183
Tos paroxística	-5.69*	3.42	-1.66	0.096
Síntomas Catarrales	13.42**	6.68	2.01	0.045
Leucocitosis	0.54**	0.25	2.21	0.027
Sexo	-3.07	2.01	-1.52	0.127
Alimentación	0.68	1.32	0.51	0.607
Estacionalidad				
2do. Cuatrimestre	4.73**	2.41	1.96	0.050
3er. Cuatrimestre	11.25**	5.45	2.07	0.039
Constante	-4.75	6.88	-0.69	0.490

** Significativo al 0,05; *Significativo al 0,1

5. DISCUSIÓN

La infección por *Bordetella pertussis* (Bp) es una de las enfermedades prevenibles por vacunación que presenta mayores dificultades para su control, siendo según la OMS la quinta causa de muerte provocada por enfermedades prevenibles por vacunación (41).

En este trabajo se llevó a cabo un estudio descriptivo de los pacientes con infección por Bp confirmada por laboratorio (n=60) internados y tratados en forma ambulatoria. El mismo se desarrolló en el Hospital Infantil de la ciudad de Córdoba durante el período 2007-2010. Se estudiaron variables de caracterización sociodemográfica y del microambiente familiar de los niños/as, condiciones previas de salud y su relación con el Sistema de Salud, condiciones clínicas, parámetros de laboratorio y complicaciones de la enfermedad, como así también se identificaron factores asociados a su ocurrencia y evolución grave.

La gravedad sanitaria de esta enfermedad no ha desaparecido. Aun cuando la tendencia a la morbimortalidad ha disminuido en los últimos 40 años en Argentina, persiste su alto impacto en los menores de 3 meses (46). En el Reporte Epidemiológico de Córdoba N° 442, Eduardo López, alerta que “entre los años 2003 y 2008 los casos de tos convulsa se triplicaron en América Latina (de 4000 a 11000) y se quintuplicaron en Argentina”, en este estudio, los casos confirmados no variaron en forma significativa en los cuatro años del estudio (período 2007-2010) (100).

La totalidad de casos notificados en la Provincia de Córdoba y en la ciudad de Córdoba, durante el período 2005-2008, fueron respectivamente 1912 en el primer caso y de 994 en el segundo (9).

En el período de estudio de esta investigación (2007-2010), y según datos reportados por el Centro de Epidemiología Municipal, entre los efectores de salud municipales, dentro los cuales se encuentra el Hospital Infantil, se notificaron 459 casos. Asimismo, y tal como se ha expuesto previamente, la Municipalidad de Córdoba realizó

aproximadamente el 30% de las notificaciones de la ciudad de Córdoba, tomando como referencia las 1714 notificaciones del mencionado período (según reporta el Área de Epidemiología de la Provincia), provenientes de las distintas Instituciones públicas y privadas de la ciudad de Córdoba (100).

Así, siempre con la misma base temporal, los casos notificados por el Hospital Infantil Municipal representaron un 19,0% (326/1714) del total notificado por la Dirección de Epidemiología de la Provincia, resultando positivos el 18,4% (60/326). La proporción de casos confirmados en este estudio es menor que la reportada en otras instituciones hospitalarias del país. En el Hospital Posadas (Provincia de Buenos Aires), se han reportado 35,5% de casos confirmados sobre el total de notificados. Algunas de las causas de esta diferencia podrían explicarse por deficiencias en la recolección de la muestra, ruptura de la cadena de frío, o bien a una sobrevaloración de los signos y síntomas asociados a la clínica de los pacientes.

Los indicadores sociodemográficos son el reflejo de las características sociodemográficas de una población. Entre ellos se encuentran la caracterización de la población según edad y sexo, lugar de residencia, condiciones del microambiente familiar como es el caso de la provisión de agua, luz, electricidad, estas medidas resumen parte de la situación de una población y algunas determinantes del proceso salud-enfermedad. El conocimiento de estas características es necesario con vistas a establecer estrategias de intervención que posibiliten la prevención de los mismos o al menos su atención oportuna.

Coincidiendo con lo expresado en el Reporte Epidemiológico N° 454 de junio 2010, mientras que en la provincia de Córdoba, el 92% de los afectados tuvo menos de 6 meses, en nuestra investigación en el período del estudio el 95% de los pacientes tuvo menos de 6 meses. En lactantes existe un riesgo significativo de muerte (6-9%) o de daño cerebral por encefalopatía (6). Un estudio publicado por Von Apech en 2009 reporta una mediana de **edad** de 4 meses para esta enfermedad,

con un 70% de menores de 6 meses (93). En nuestro estudio la mediana de edad fue de 2 meses, y estaba presente en el 60% de los pacientes internados.

En cuanto al **sexo** en este estudio hay un leve predominio masculino del 53,3% no siendo significativa la diferencia, mientras que en un trabajo de Riva-Miceli (2005) el predominio fue femenino 58%, con una razón de masculinidad total de 0,42 (54).

Respecto al lugar de procedencia de los pacientes con diagnóstico confirmado de coqueluche, unos viven en la zona nordeste de la ciudad y otros en localidades situadas en la vía de acceso a Córdoba capital por la zona norte donde está situado el Hospital Infantil.

Cuando se habla de condiciones de vida y salud, nos referimos a las dimensiones históricas-sociales del proceso vital humano que se concretan en condiciones de vivienda, infraestructura, calidad del agua entre otros. Son el resultado de la distribución del dinero, el poder y los recursos a nivel mundial, nacional y local, que depende a su vez de las políticas adoptadas (101-103).

Acerca de las condiciones de vida de estos pacientes y sus familias, la mayoría de ellos (75% al 85%) contaban en sus viviendas con abastecimiento de agua de red, instalación de red eléctrica y provisión de gas, el resto no contaba con esa información en la Historias Clínicas. El acceso al agua de red es uno de los principales motores de la Salud Pública. En un informe del Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INDEC) del año 2010 el porcentaje de hogares con agua corriente en Argentina era de 83,9% y en la provincia de Córdoba del 91,9% (89), en nuestro trabajo se visualiza un porcentaje más bajo (85%) de niños que tienen instalación de agua de red en sus viviendas que se relacionan con la protección de los alimentos, promoción del lavado de manos y una buena higiene. Un 30% de nuestros niños/as vivía en condiciones de hacinamiento. En un artículo de Jerez se hace mención al hacinamiento en la Provincia de Córdoba en comparación a la de Jujuy en el año 1945 siendo de 34,1% y 55,5% respectivamente (104).

Según el Censo Provincial de Población 2008 en el Municipio de Córdoba, 6,7% de los Hogares presentan al menos un tipo de condiciones de Necesidades Básicas Insatisfechas (NBI), siendo el hacinamiento la más frecuente (4,3% de los hogares del Municipio), datos que nos muestran que es mayor el porcentaje de niños/as con diagnóstico de coqueluche que viven en hogares en condiciones de hacinamiento (30%) que el resto de los niños. Según INDEC 2010 el hacinamiento en Argentina bajó del 2001 a 2010 de 4,8% a 4,0% y en la Provincia de Córdoba bajó este parámetro de 3,9% a 3,2% (89).

Las condiciones socioeconómicas que prevalecen en Latinoamérica, el hacinamiento, desnutrición, escasa atención médica y desarrollo precario de los servicios sanitarios, agravan el pronóstico de la enfermedad. Daniela Hozbor referente nacional en el tema recomendó evitar hacinamiento y extremar las medidas de higiene, porque la coqueluche es muy contagiosa.⁹

El hacinamiento tiene como principal consecuencia la generación de un ambiente no apto para una habitabilidad satisfactoria, ya que tanto los recursos como los elementos característicos de ese espacio empiezan a perder sus rasgos esenciales. Por lo tanto, la unidad habitacional debería posibilitar una adecuada relación entre los integrantes del hogar y el número de cuartos del que dispone, así como también proporcionar el acceso al uso exclusivo del baño.

Y un 52% convivía con mascotas.

Coincidentemente con la literatura, en este estudio se encontró que los hermanos junto con los padres y abuelos fueron los posibles contactos que han producido el contagio. En el 72,5% de los pacientes (n=29) se observó la fuente probable de contagio, apareciendo en la mayoría de los casos un familiar conviviente, en 9 pacientes fueron los hermanos, seguido por madre y abuela, en tercer lugar primos y tíos en cuarto lugar el padre; hay un número importante de niños (diez) en los cuales los cuidadores no advirtieron la posibilidad de contagio. Un trabajo

⁹ Disponible en: <http://larioja.infonews.com/2012/09/30/la-rioja-40834-el-ministro-luna-recomendo-respetar-el- calendario-de-vacunacion.php>

realizado por el Servicio de Infectología, del Hospital Nacional de Niños de San José Costa Rica (2008), ha documentado que en la mayoría de los casos la fuente primaria de contagio fue la madre (86, 105). Según Horacajada-Herrera y cols. (2008), al menos en el 65,3% de los casos, la posible fuente de contagio fue un adulto cercano (106).

Asimismo, en un trabajo publicado por Romanin y otros, los casos confirmados se registraron durante todo el año, con aumento en los meses de agosto y septiembre (107). En nuestro estudio si bien también se confirmaron casos a lo largo de todo el año, se observó un aumento en los meses de julio y agosto, en coincidencia con lo publicado por Moreno L y cols, que confirman en su estudio que el período del año de mayor registro de casos es entre junio y setiembre (108).

Respecto a las condiciones previas de salud y su relación con el acceso al sistema de cuidados y atención ante situaciones de enfermedad, se sabe que los servicios médicos, en particular aquellos diseñados para promover la salud y prevenir las enfermedades (entre ellas las vacunas), contribuyen al bienestar de la población en términos integrales. El acceso efectivo a los servicios sanitarios se ve influenciada por las condiciones de vida de las comunidades, sus características socioculturales y de organización, entre ellas la accesibilidad geográfica, la accesibilidad social relacionada con la aceptabilidad, la capacidad económica y la disponibilidad de recursos por parte del Estado (109).

En este trabajo, estas premisas se han abordado a través de variables que visibilizan un cierto nivel de inequidad: respecto de las condiciones de vida, por ejemplo el hacinamiento, las condiciones y acceso al sistema, el estado de inmunización de los niños, consulta tardía luego de la aparición de los primeros síntomas, peso al nacer, tipo de alimentación del lactante, edad de la madre.

Existen evidencias crecientes que el cuidado de los niños en los primeros años de vida influye en sus aptitudes de adaptación y salud por el resto de sus vidas (110).

Las vacunas contra tos ferina han sido parte de la inmunización rutinaria pediátrica por más de 50 años, lo que ha dado por resultado una disminución importante de la incidencia de la enfermedad. En nuestro estudio se ha podido recabar información sobre esta variable en el 100% de los casos, encontrando que la totalidad de los niños/as participantes de este estudio ha recibido menos de 3 dosis, y 28 niños (46,6%) no recibieron ninguna dosis por ser menores de 2 meses. La vacunación fue completa para la edad sólo en 17 pacientes y el 63,3% no había recibido ninguna dosis. En el Hospital Gutiérrez, de la ciudad de Buenos Aires, se documentó el estado de vacunación en el 98% de los pacientes, presentaron menos de 3 dosis el 90% de los niños mientras que el 50% no tenía ninguna dosis aplicada (6).

El mayor impacto de la enfermedad se evidencia entre los menores de 3 meses, como ya se mencionara. La eficacia de la vacuna confiere protección entre el 70% y 90% luego de tres dosis, un número de dosis menor a tres es considerada vacunación insuficiente (93). En nuestra casuística en el período de estudio ningún paciente tuvo las tres dosis. Si bien algunos tenían las dosis correspondientes para la edad, no alcanzaron las tres dosis necesarias para adquirir la seroprotección recomendada, por lo tanto eran susceptibles de contraer coqueluche. En el trabajo de Aristimiño (2011), se observó que el 55% de los niños, debido a su corta edad, no habían recibido ninguna dosis de vacuna y sólo el 11% las tres primeras dosis (46). Según los registros del Sistema de Vigilancia de México indican bajas coberturas de vacunación en los casos confirmados de tos ferina en un 29,1% entre los años 2000-2010. En nuestro estudio, se observó independencia entre el esquema de vacunación y la necesidad de internación con una $p > 0,05$; una limitante es el tamaño de la muestra, la cual se podría incrementar adicionando otros años en el estudio (32). El esquema de vacunación completo presentó un valor descendente con respecto a la edad, entre los pacientes de 2 y 3 meses 12 tenían el esquema completo, entre los niños de 4 y 5 meses 5

presentaron su esquema completo y ninguno de los niños/as mayores de 6 meses tenía su carné de vacunación al día.

Tal como se anunciara al inicio de este trabajo, varias son las causas que explican algunas de las dificultades para su control desde la Salud Pública. Bp se contagia en el período catarral cuando aún no hay diagnóstico, entre los adolescentes y adultos (fuente de contagio de los lactantes) los síntomas son atípicos, el diagnóstico tardío, y por consiguiente el tratamiento inadecuado, lo cual favorece la transmisión de la enfermedad. Otra de las causas de este resurgimiento es el cúmulo de sujetos susceptibles, ya que la enfermedad no deja inmunidad de por vida, y los anticuerpos conferidos por la vacuna, no son de larga duración. En este sentido, se ha reportado que alrededor de los 5 años de haber recibido un esquema completo, se observa una pérdida de anticuerpos de relevancia clínica (111). Por otro lado, la primera dosis de vacuna se administra a los 2 meses de edad, en nuestro trabajo los pacientes menores de 2 meses fueron 28 (46,7%) un número de pacientes muy significativo.

Para proteger a estos niños susceptibles se debe vacunar a los adolescentes y a la mujer embarazada, que constituyen los reservorios de la *Bordetella pertussis* y así romper la cadena de transmisión.

Respecto de la oportunidad de la consulta, el 51,6% de los pacientes realizó la primera consulta entre el primer y quinto día de la aparición de los síntomas, los pacientes (80%) cuyos padres habían tardado más de 8 días en llevarlos al hospital ya habían consultado previamente a otro centro asistencial donde no se había satisfecho totalmente la demanda, o se los había derivado al hospital.

En un estudio multicéntrico se observó que la hospitalización fue del 11,3% (105). Ulloa-Gutiérrez y cols (86) mencionan que el 62% de los niños requirió hospitalización, con una tasa de letalidad del 3,1% de pacientes. En nuestro caso requirieron internación un 66,6%, con una tasa de letalidad de 1,6%. Otros estudios señalan cifras de hospitalización cercanas a un 70% en el grupo etario de los menores de 1 año (19). En el

Hospital Gutiérrez (80) se internó el 84% de los pacientes que consultaron por *pertussis*, en otra publicación se manifiesta que el 62% requirió internación y un 80,8% eran nacidos a término (n=63) (86).

Del total de pacientes que requirieron hospitalización durante los cuatro años del presente estudio el 100% fueron lactantes menores de 6 meses de edad. La edad y la necesidad de internación se comportaron como variables relacionadas entre sí (OR fue de 8,50 con su IC: 2,30-31,39). Los niños menores de 2 meses son los que más requirieron ser internados, sus probabilidades fueron 8 veces mayores que en aquellos iguales o mayores a 2 meses. La evolución de esta enfermedad guarda relación directa con la edad del paciente.

Asimismo la mediana de días de internación en ambas instituciones (Hospital Infantil de Córdoba y Hospital Gutiérrez de Buenos Aires) fue de 6 días aproximadamente. En un trabajo llevado a cabo en Montevideo en el año 2006 (Uruguay) se vio que la mediana de días de internación fue de 7 días (79). En otro trabajo realizado en un Hospital de Montevideo en Uruguay durante el año 2010 se expone que la media de días de internación asciende a 9,5 días (112).

El peso al nacer ha sido ampliamente utilizado para evaluar la salud del recién nacido, con fines de vigilancia epidemiológica y las condiciones de vida de una población, sin desconocer algunas debilidades que tiene este parámetro al no proporcionar información para separar los procesos etiológicos que resultan en el bajo peso (113).

Se observó en este estudio que 6 niños (17,6%) fueron de bajo peso; cifra significativamente mayor a la proporción de niños de bajo peso al nacer en Argentina (la cual asciende a 7,3%) Lo que nos hace pensar que en esta patología el bajo peso al nacer es un factor de riesgo muy importante (50, 114-115).

En un trabajo llevado a cabo en la ciudad de Santa Fe un 1,4% de los pacientes tuvo bajo peso al nacer; por otra parte, en este estudio se encontró un 27,5% (n=11) de niños recién nacidos pretérmino (116). En el

estudio de SAP (2013) un 10,1% (n=112) de los pacientes fueron prematuros (16).

Acerca de la Lactancia Materna se desprende de los datos recabados que la misma es completa sólo en un 30% de los niños/as con diagnóstico confirmado de coqueluche, en el resto de los pacientes la lactancia es parcial. Siendo que cerca del 90% de los pacientes son menores de 6 meses donde la lactancia debe ser exclusiva y así de esa manera poder reducir la incidencia de enfermedades infecciosas mejorando la condición nutricional y prolongando los intervalos de nacimientos. La promoción, protección y apoyo a esta práctica son actividades esenciales a los sistemas de salud a fin de otorgar a los niños el efecto protector de la lactancia respecto de las enfermedades respiratorias (117).

En cuanto al número de orden de nacido vivo según se expone en el Informe de Estadísticas Vitales (2010:116) se dice que: el primer hijo tiene mayor riesgo de daños (muerte, enfermedad y/o secuela) que el segundo y el tercero. A partir de éste, el riesgo aumenta en forma muy importante, al punto que la gran múltipara es considerada una madre de alto riesgo. Desde los trabajos de Ruth Puffer y Carlos Serrano, publicados a principios de la década del 70, se observó que el orden de nacimiento podría considerarse como un factor de riesgo que se asociaba con determinado daño en el hijo. En este estudio se observó que el 42,5% de los casos fueron los primeros hijos y nueve (22,5%) niños fueron frutos de 4^{to} a 8^{vo} embarazo (madres múltiparas), siendo este otro factor de riesgo conocido tanto para la salud de la madre como de los hijos (madres de alto riesgo). Esta gran multiparidad, se presenta muchas veces en madres jóvenes como es nuestro caso: 20 (55,5%) entre ellas tienen entre 20 y 34 años (49).

Acerca de la edad de la madre, es muy alto el porcentaje de madres adolescentes, en Córdoba se registraron 15,6% de recién nacidos de madres menores de 20 años (89) en este trabajo se observa un porcentaje mayor a 40% que incrementa en forma importante el riesgo de

sus hijos comparado con el de otros niños de madres mayores. Los motivos serían básicamente sociales, psicosociales y culturales: la pobreza, la nutrición deficiente, el bajo nivel educativo, la carencia de contención afectiva durante el embarazo, la falta de controles médicos entre los más relevantes (118).

Cuando se analiza la ocurrencia de síntomas típicos de la enfermedad, observamos que la tos es el síntoma presente con mayor frecuencia, en el 100% de los casos (n=60) y el estridor con un 8,3% el que se presenta con menor frecuencia coincidiendo con la literatura (119) (120). Todos los casos presentaron más de un síntoma típico. El 84,9% (51 casos) presentó 3, 4 o 5 síntomas característicos de coqueluche. Los más frecuentes fueron: tos, síntomas catarrales, cianosis y tos paroxística. La tos se asoció a cianosis en 47 casos (78,3%) y a cianosis más apnea en 5 casos (8,3%). En un estudio llevado a cabo en México, la tos en el 100% de los casos y el estridor era el de menor frecuencia (30%) (121). En nuestros 21 pacientes que respondían al modelo de gravedad, después de la tos la cianosis resultó un signo de alarma seguido de síntomas catarrales.

Según Glatstein E, en el Reporte Epidemiológico N° 454, *“la tasa de mortalidad en los niños que contraen tos convulsa varía de un 3% a un 6% dependiendo de la edad”* en este estudio, dados sus alcances metodológicos, sólo se ha podido calcular la tasa de letalidad y fue del 1,6% (1/60), fue el único caso en estos cuatro años cuya edad fue de 1 mes y medio (122). En un trabajo realizado en el Hospital Posadas entre los años 2007-2010 la tasa de letalidad fue de 9,5% (7/74). Cabe destacar que la mortalidad en el Hospital Gutiérrez alcanzó el 5% (6).

Gentile reporta en los Archivos Argentinos Pediatría como complicación frecuente a la neumonía, responsable de más de 90% de los óbitos (6). En nuestro estudio 9 pacientes padecieron neumonía (15%) de los cuales uno falleció (1,6%). En el caso del paciente de 3 meses de edad que tuvo neumonía y no requirió internación, se puede pensar que al hacerse un diagnóstico rápido (tres días de inicio de síntomas), la

neumonía no se presentó tan severa y no requirió internación, tenía la dosis de vacuna adecuado para su edad. Se desconoce si la madre fue vacunada durante el embarazo.

Por otro lado, si bien aún existe la controversia, la presencia de leucocitosis marcada resulta un patrón que tiende a repetirse en aquellos casos de infantes con evolución grave (19). Otros autores mencionaron que la leucocitosis muy elevada es factor de gravedad (112). En el trabajo de Gentile se mencionan dos factores de riesgo estadísticamente significativos: desnutrición y recuento leucocitario $\geq 30000/\text{mm}^3$, en este trabajo se observó que en el 80% de los casos de pacientes internados el recuento de leucocitos fue menor a $18000/\text{mm}^3$, con una mediana de $14300/\text{mm}^3$ ($4400/\text{mm}^3$ a $42300/\text{mm}^3$) (15). El trabajo de Donoso expone que el recuento leucocitario tuvo una mediana de $19600/\text{mm}^3$ ($11600/\text{mm}^3$ a $120000/\text{mm}^3$) y el recuento linfocitario una mediana de $11013/\text{mm}^3$ ($7300/\text{mm}^3$ a $23000/\text{mm}^3$) detectó siete pacientes que presentaron recuento leucocitario dentro de los parámetros normales (19). La leucocitosis con linfocitosis se presentó en menos del 40% de los casos, en un trabajo mexicano, el laboratorio apoyó el diagnóstico clínico con datos de reacción leucemoide (leucocitosis aunado de linfocitosis) (121). Según Quian y cols, la leucocitosis con linfocitosis puede ser orientadora, pero está lejos de ser constante (79). El recuento de leucocitos fue mayor de 15000 en 15/25 (60%), entre 5000 y 15000 en 9/25 (36%) y menor de 5000 en un paciente (4%), la leucocitosis más elevada fue de 46400 y en relación a la clasificación de los glóbulos blancos, 17 (68%) tuvieron linfocitosis mayor del 50% y 2 de ellos mayor a 80% (123). Se debería estudiar cómo evoluciona el recuento de leucocitos y linfocitos en la primera semana de internación y observar en paralelo la evolución de esta patología. En este estudio encontramos que el 20% presentó leucocitosis, y el 40% linfocitosis. En un trabajo de SurrIDGE, la leucocitosis estuvo presente en un 61% y la linfocitosis en un 41% de los niños con coqueluche (124).

Con respecto a la coinfección con antígenos virales, este es un ítems que requiere de una investigación más profunda. Se constató en este estudio que de los 40 pacientes internados, en 12 se aislaron antígenos virales. La causa de comorbilidad más frecuente en este estudio ha sido la infección por VRS. Asimismo, entre los pacientes que presentaron como complicación neumonía, se observó que no habían sido vacunados, o tenían una dosis de vacuna pero era inadecuada para la edad o presentaron una coinfección por VRS. Según la literatura, y en coincidencia con estos resultados, el VRS es la co-infección pulmonar más frecuente entre niños internados con Bp y se asocia a las complicaciones de esta patología. Con respecto a coqueluche y virus respiratorios en un póster de Velez y cols, publicaron que la edad de los niños en los que hubo coexistencia viral eran menores de 6 meses tanto para VRS como adenovirus, en nuestro caso se observó que incluso eran menores de 3 meses (125). En el caso de la publicación de La Plata el porcentaje de coexistencia fue de 23,9% (n=11), siendo el VRS el de mayor prevalencia 45,4% (n=5). En un trabajo publicado en Uruguay se estudiaron dos lactantes internados por coqueluche que presentaron sobreinfecciones, uno por adenovirus y otro por VRS (79). En comunicaciones breves publicadas en los Archivos Argentinos de Pediatría 2012 se vio que en el 19,5% de los pacientes presentó coinfección viral, siendo el más frecuente el adenovirus y el VSR. (48) El porcentaje de coexistencia viral en nuestros pacientes fue de 18,3%, siendo el VRS el de mayor prevalencia 90,9% (10/11). Según el trabajo de Rivero, en todos los pacientes con diagnóstico de BP se determinó el Ag del VSR en aspirado nasal, que fue positivo en el 9,1% de los casos (126). Estas coinfecciones están descriptas en la bibliografía en proporciones que suelen llegar al 26% (127)(128).

Con el fin de valorar la virulencia de la enfermedad (gravedad), se eligieron las siguientes variables: presencia de neumonía, tiempo de internación mayor a 6 días, haber requerido ARM y óbitos. No se desconoce que la hipertensión pulmonar es importante en los casos de

coqueluche con desenlace fatal y tiene relación con la alta viscosidad de la sangre debido a la leucocitosis tan elevada (48) (123). Entre estos pacientes estuvo presente en un caso que ya presentaba una estenosis valvular pulmonar leve no corregida pero controlada y en otro niño que fue incluido en el grupo de gravedad por presentar todas las otras características.

Las variables que resultaron significativa para explicar la gravedad según el modelo desarrollado fueron: tos paroxística, con impacto negativo, síntomas catarrales y leucocitosis con impacto positivo sobre la probabilidad de gravedad, la estacionalidad, tanto en el segundo como en el tercer cuatrimestre también resultaron significativas señalando que si la enfermedad se presenta en estos cuatrimestres, hay mayor probabilidad de que la enfermedad sea grave. Las variables explicativas estridor y cianosis, tiene muy pocos casos positivos en el primer caso (3), ninguno es clasificado como grave, y muy pocos negativos en el segundo caso (4 casos todos clasificados como graves). La mala evolución de la coqueluche estuvo relacionada con los síntomas catarrales, leucocitosis y la estacionalidad (2º y 3º cuatrimestre). Un recuento que supere los 30000/mm³ es un predictor independiente de mortalidad (82).

Todos los datos presentados indican que la *pertussis* continúa como un problema de Salud Pública.

Los índices de incidencia más elevados fueron registrados en menores de 6 meses de edad, vacunados o no, con dosis insuficiente para ser protegidos contra la infección.

La proporción de casos observada en individuos vacunados muestra por lo menos en parte, un aspecto ya conocido: las vacunas de *pertussis* no son 100% efectivas y dosis múltiples de refuerzo se requiere para mejorar la protección contra la enfermedad.

El efecto de esta inmunidad debilitada puede estar agravado por las diferencias entre las cepas circulantes y las cepas vacunales.

Como medidas de prevención contra la tos convulsa, se debe considerar, que el Estado incorporó (en el segundo semestre del año

2009) en la agenda de vacunación de los jóvenes de 11 años, una dosis de refuerzo que combate esta infección. Otra estrategia, es la vacunación de adolescentes y adultos para evitar la transmisión a los bebés y niños de sus círculos cercanos, denominada “vacunación capullo”.

La vacunación permite hacer prevención y disminuir la gravedad de la enfermedad, por eso es necesario tener las dosis adecuadas para la edad.

El diagnóstico rápido de esta patología, disminuye los días de internación o la evita (116).

Esta enfermedad puede manifestarse con accesos de tos tan intensa que pueden causar cianosis, bradicardia, y paro respiratorio en los lactantes, así como también apnea en el recién nacido. Las complicaciones derivadas de ella pueden llegar a ser más graves que la enfermedad misma, como por ejemplo la sobreinfección bacteriana (neumonía) con el potencial riesgo de sepsis y falla orgánica múltiple, atelectasia masiva, convulsiones, entre otras complicaciones posibles.

Estudiando las causas de su re-emergencia se podrá alcanzar un acabado conocimiento de la epidemiología local de esta enfermedad para así avanzar en el fortalecimiento de la vigilancia.

La integración de laboratorios de mediana y alta complejidad consolida una red de vigilancia que permitirá la implementación de nuevas medidas de acción en Salud Pública.

Los determinantes sociales de la salud explican la mayor parte de las inequidades sanitarias, esto es, de las diferencias injustas y evitables observadas en lo que respecta a la situación sanitaria (101, 129, 130). Tratándose la coqueluche de una enfermedad grave y prevenible, esta aseveración cobra gran importancia; como se ha evidenciado en este estudio, la proporción de hacinamiento entre las familias de los niños y niñas que han sido hospitalizados es altamente superior a la de la población general de la ciudad.

Se puede decir que coqueluche afectaría diferencialmente a grupos sociales en desventaja socioeconómica o de acceso a servicios sanitarios

como son los niños nacidos con bajo peso en nuestro estudio representan un 15% o los recién nacidos pretérmino que fueron el 27% o el caso de hijos de madres adolescentes que son niños de alto riesgo y representaron un 40% o un 30% de estos niños/as vivan en condiciones de hacinamiento.

Estos elementos aportan para repensar la problemática a nivel local. En este sentido, son útiles los estudios locales en su aporte a la descripción de un escenario susceptible de una praxis: la salud de las poblaciones no es independiente de la organización social y excede las acciones aisladas del sector salud.

Limitaciones del estudio: siendo este un estudio retrospectivo de base hospitalaria, los datos fueron extraídos de fuentes secundarias, (ficha epidemiológica e historias clínicas), presentado en algunos casos datos incompletos. Los mismos, estuvieron completados por los profesionales médicos de la institución. Asimismo, el tamaño muestral alcanzado durante el período bajo estudio es limitado. Si bien el diseño de la investigación (tipo de estudio) no permite la identificación de factores de riesgo (ausencia de dimensión temporal), la presencia de factores asociados a su ocurrencia previamente identificados en la literatura nacional e internacional como factores de riesgo, aporta a la comprensión de la problemática bajo estudio en la ciudad de Córdoba. Se informa que no se estudiaron comorbilidades previas dado que no formaron parte de los objetivos del presente estudio.

6. CONCLUSIONES

A pesar de todos los esfuerzos realizados, resulta insoslayable afirmar que la coqueluche sigue siendo un problema de Salud Pública.

Respecto de las características sociodemográficas y las condiciones de vida de los niños/as afectados con coqueluche que han sido asistidos en el Hospital Infantil Municipal en el período 2007-2010, el grupo etáreo al que pertenecen así como las condiciones de la vivienda y el grupo familiar con el que comparten sus vida, fueron de gran peso al momento de adquirir esta patología. Del total de casos notificados, el 18,4% fueron confirmados como casos de *pertussis*. En los menores de 1 año se presentó con mayor frecuencia entre el mes y medio de vida y los dos meses, entre los meses de julio y agosto. En un 80% estos niños/as vivían en el ejido municipal. Un 85% tenían en sus viviendas conexión a agua de red y energía eléctrica y un 75% gas envasado o natural.

La coqueluche es una enfermedad inmunoprevenible que aún no se ha logrado erradicar por las inmunizaciones, si bien es claro que ha disminuido enormemente su frecuencia. En cuanto a las condiciones de salud y su relación con el sistema de salud del total de pacientes mayores o iguales a 2 meses sólo el 53,1% tenía su carné completo para la edad. El 66,6% de los niños debieron ser internados. Las condiciones de hacinamiento favorecieron la aparición de esta patología, su principal fuente de contagio fueron los hermanos mayores en un 22,5%. El bajo peso al nacer acompañó en un 15% y el nacimiento pre-término en un 27,5%; en tanto que los hijos de madres adolescentes representan un 40%. La lactancia fue parcial en más de la mitad de los casos y la leucocitosis alta en un 20%. Existe asociación entre la edad, menores a 2 meses de los niños/as y la necesidad de internación.

La frecuencia de presentación de los síntomas y signos clínicos está encabezada por la tos seguida de los síntomas catarrales, cianosis y tos paroxística. El 85% de los casos presentaron entre 3 y 5 síntomas. Entre los parámetros de laboratorio de mayor relevancia estuvo el

recuento de leucocitos entre $6000/\text{mm}^3$ y $18000/\text{mm}^3$ en un 75% de los pacientes y valores superiores a $18000/\text{mm}^3$ en un 20% de estos niños/as.

Se buscaron factores asociados a la evolución de coqueluche y así se determinaron los indicadores de severidad: tiempo de internación mayor a 6 días (47,5%), neumonía (20%), ARM (17,5%), óbito (2,5%). En este estudio las variables explicativas de una evolución grave fueron: síntomas catarrales, leucocitosis y estacionalidad en el 2° y 3° cuatrimestre.

Sin duda, las directivas al equipo de salud y campañas masivas de prevención a nivel de Salud Pública son factores primordiales para disminuir la morbimortalidad por coqueluche.

7. PROPUESTAS

El 26 de septiembre se conmemora el Día Latinoamericano de Lucha contra la Tos Convulsa desde el año 2012, para enfatizar la necesidad de vacunar a los niños y niñas para prevenir la transmisión de la enfermedad, debido a que su incidencia aumentó un 90% en la última década en las Américas (131). En función de los aprendizajes y resultados alcanzados durante el proceso de realización de esta tesis, y con el propósito de disminuir la carga de enfermedad en los menores de 1 año, particularmente en los menores de 6 meses, quienes soportan la mayor morbimortalidad se sugiere:

Respecto de la población general

- Realizar amplias campañas de información a la población acerca de las últimas recomendaciones del Ministerio de Salud de la Nación: vacunar a todas las mujeres embarazadas a partir de la semana 20 de gestación, como así también a las madres de lactantes menores de 6 meses; vacunar a los/as adolescentes y adultos para evitar la transmisión a los bebés y niños de sus círculos cercanos, denominada “vacunación capullo”.

Acciones desde los equipos de salud

- Controlar los carnés de vacunas en todas las oportunidades de contacto con madres/niños, dada la baja cobertura vacunal encontrada. En este sentido, representa una oportunidad para indagar entre los adultos responsables del cuidado del niño/a que han acudido a la institución si ellos mismos y su grupo de convivientes cuentan con los esquemas de vacunación completos, ya que se confirma en este estudio, tal como lo reporta la literatura referida, que la principal fuente de contagio se encuentra en el

entorno familiar cercano. La meta es alcanzar la cobertura vacunal del 95%.

- Solicitar un recuento de leucocitos y porcentaje de linfocitos a todos los pacientes menores de 1 año, con sospecha diagnóstica de esta patología y que acudan a la guardia, a fin de evaluar posibles complicaciones, ya que han sido encontrados como marcadores de gravedad. Esta es una práctica que en las historias clínicas analizadas se ha verificado en todos los caso de internaciones y sólo en escasas ocasiones entre los pacientes ambulatorios. Dada su baja complejidad y costo, y podría tener un valor anticipatorio. Cabe señalar que cuando la enfermedad se agrava estos parámetros bioquímicos aumentan sus valores, siendo el valor previo una referencia para valorar agravamiento.
- Investigar factores de riesgo de la familia y de las/os niños/as a fin de proteger mejor, (mediante acciones de vigilancia activa), a aquellos que ante un diagnóstico presuntivo presentan condiciones tales como: hacinamiento, madre adolescente, menores de seis meses, nacimiento prematuro, bajo peso al nacer, entre otros.
- Asimismo, surge como nueva línea de indagación, profundizar el estudio de la relación entre nacimiento prematuro y coqueluche.
- Incorporar entre las prácticas de rutina de la guardia de kinesiología la toma de material (exudado nasofaríngeo) para su envío rápido a laboratorio central; ya que esta es una causa de demora en la recolección y envío de las muestras (las tomas de material se realizan sólo por la mañana de lunes a viernes).
- Dejar asentado en las historias clínicas de los pacientes con coqueluche, si la madre y el resto de la familia estuvieron adecuadamente vacunados. Ello permitirá mejorar el conocimiento de esta patología; articular acciones entre la guardia, el internado, el consultorio de pediatría y el vacunatorio para el control de carnés y completud de inmunizaciones durante la estadía de la familia en la institución representa una importante oportunidad para realizar

vigilancia activa, permitiendo avanzar en la materia de manera sustentable en el tiempo.

Organización de la vigilancia a nivel de sistema de salud (Municipal – Provincial).

- Siendo una patología de notificación obligatoria y telefónica, la comunicación del caso pone en marcha al sistema de vigilancia. Se requiere mejorar y agilizar los sistemas de diagnóstico, particularmente la celeridad en la articulación entre los diferentes niveles del sistema que integran la vigilancia (Municipalidad – Provincia – Municipalidad).
- Mostrar, a través de indicadores epidemiológicos (por ej.: proporción de notificaciones entre C2 y SIVILA, proporción de provincias notificadoras, proporción de casos notificados con clasificación final, accesibilidad al diagnóstico y atención: mediana de atraso por ejemplo), que la notificación, investigación y cierre de los casos son clave para disminuir la circulación de B. pertussis y conocer el comportamiento de la enfermedad.
- En el nivel local, requiere una mención especial la calidad de los datos procedentes de las historias clínicas y fichas epidemiológicas. El proceso de revisión de ambos instrumentos de registro, (fichas epidemiológicas e historias clínicas) puso en evidencia la incompletud de los datos registrados, en la mayoría de los campos que hacen a la descripción epidemiológica de la población, sus hábitos alimentarios, condiciones de vida, entre otros. Los mismos son de gran valor y utilidad con fines de vigilancia epidemiológica local, para la identificación de grupos vulnerables o con mayores necesidades de atención y el diseño de políticas a nivel local. El correcto llenado de la ficha epidemiológica requiere de acciones de capacitación de todo el equipo de salud.

- Generar acciones de apoyo a los centros asistenciales para hacer efectiva la notificación oportuna por SIVILA, para estadísticas más fiables, pilar de las decisiones en las políticas de salud. Se ha identificado, en este sentido, un retraso en la institución de referencia, persistiendo en el caso de hacer la notificación de laboratorio, la modalidad por planilla L2.
- La integración de laboratorios de mediana y alta complejidad consolida una red de vigilancia que permitirá la implementación de nuevas medidas de acción en Salud Pública.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. Organización Panamericana de la Salud. Tos ferina. En: Manual para el control de las enfermedades transmisibles. Informe oficial de la Asociación Estadounidense de Salud Pública. Publicación científica 564. Decimosexta edición. Washington DC: Abram S. Benenson Editor, 1997.
2. Yaari E, Yafe-Zimmerman Y, Schwartz SB, et al. Clinical manifestations of Bordetella pertussis infection in immunized children and young adults. Chest 1999, 115:1254-8.
3. Campin M, Moraga F, Botey J. Vacuna antipertussis. [aut. libro] L Salleras Sanmartí. Vacunaciones Preventivas. Principios y Aplicaciones. Barcelona, España: Masson SA, 1998, 109-124.
4. Elk-Grove-Village, IL. Pertussis. Red Book. 25th ed. American Academy of Pediatrics, 2012, PP504-519.
5. Centers for Disease Control. Pertussis. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Disease, 5th ed. Atlanta. Atlanta, Georgia: CDC, Centers for Disease Control and Prevention, 1999, PP 67-83.
6. Gentile, A. Infección por Bordetella pertussis. Arch Arg Ped 2010, 108(1):78-81.
7. Bonmarin I, Bouraoui L, Guiso N, et al. Surveillance de la coqueluche a l'hôpital en 2004. Paris: Bulletin epidemiologique hebdomadaire No 17/2006, 2006.
8. Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Vigilancia de coqueluche. Alerta. Buenos Aires, Argentina: Dirección de Epidemiología. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación, 2011.
9. DeLisa, SI. Epidemiología de los casos provinciales de coqueluche notificados a la Dirección de Epidemiología de la Provincia de Córdoba entre los años 2005 y 2008. Tesis de Maestría. Córdoba, Argentina: Maestría de Salud Pública, Secretaría de Graduados, FCM, UNC, 2011.

10. Ministerio de Salud. Tos convulsa: aumento de casos y muerte. Alerta del 25/01/2012. Programa Nacional de control de Enfermedades. Buenos Aires, Argentina. Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación, 2012.
11. Reporte Epidemiológico de Córdoba. REC-747. Córdoba, Argentina: REC, 12 de septiembre 2011.
12. Donoso A, Arriagada D, Cruces P, Díaz F. Coqueluche grave: Estado del arte. *Rev Chilena Infectol* 2012, 29(3):290-306.
13. Weiss AA, Hewlett EL. Virulence factors of *Bordetella pertussis*. *Ann Rev Microbiol* 1986, 40:661-8.
14. Garner, JS. Hospital Infection Control Practices Advisory Committee. Guideline for isolation precautions in hospitals. *Infect Control Hosp Epidemiol* 1996, 17:53-90.
15. Gentile A, Notario R. Infecciones por *Bordetella pertussis*. *La Gaceta de Infectología y Microbiología Clínica* 2008, 2(3):3-11.
16. Gentile A, Romanin VS, Juárez MdelV, Lución MF, Marques MA, Mistchenko AS. Epidemiología de *Bordetella pertussis* en un hospital pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2014, 112(1):26-32.
17. Beltrán-Silva S, Cervantes-Apolinar Y, Cherry JD, Geffen D, Conde-González C, y Grupo de expertos en vacunación contra tos ferina. Consenso para el diagnóstico clínico y microbiológico y la prevención de la infección por *Bordetella pertussis*. *Salud pública de Mexico* 2011, 53(1):57-65.
18. Mooio F, DegReeff S. The case for maternal vaccination against pertussis. *Lancet infect Dis* 2007, 7:614-624.
19. Donoso AF, Wegner AA, León JB, Ramirez MA, Carrasco JA. Coqueluche en niños menores de 6 meses de vida. *Rev Chil Ped* 2001, 72(4):334-339.
20. Organización Panamericana de la Salud, Organización Mundial de la Salud. Normas y Standards en Epidemiología: definición de caso de tos ferina. OPS/OMS. 1999, *BoI Epid Washington DC*: OPS/OMS, 20(4):13.

21. Reporte Epidemiológico de Córdoba. REC-616. 2011, REC, Córdoba, Argentina.
22. Reporte epidemiológico de Córdoba. REC-538. 2010, REC, Córdoba, Argentina.
23. Reporte epidemiológico de Córdoba Nº 535. REC-535. 2010, REC, Córdoba, Argentina.
24. Centres of Disease Control. The MMWR series of publications is published by the Office of Surveillance, Epidemiology, and Laboratory Services, Centers for Disease Control and Prevention. MMWR 2012, 61(28):517-522.
25. Reporte Epidemiológico de Córdoba. REC-557. 2010, REC, Córdoba, Argentina.
26. Mares-Bermudez J, van Esso-Arbolave D, Moreno-Pérez D, et al. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría. Recomendaciones 2011. An Ped Esp 2012, 74(2):132.e1-132.e19.
27. Hozbor D, Mooi F, Flores D, Weltman G, Bottero D, et al. Pertussis epidemiology in Argentina: trends over 2004-2007. J Infect 2009, 59(4):225-31.
28. Reporte Epidemiológico de Córdoba. REC-771. 2011, REC, Córdoba, Argentina.
29. Reporte Epidemiológico de Córdoba. REC-762. 2011, REC, Córdoba, Argentina.
30. Reporte epidemiológico de Córdoba. REC-770. 2011, REC, Córdoba, Argentina.
31. Ministerio de Salud de la Nación. Boletín Epidemiológico Periódico, Ministerio de Salud de la Nación. Edición anual 2010. Buenos Aires, Argentina: Ministerio de Salud de la Nación, Presidencia de la Nación, 2010.
32. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, Secretaría de salud. Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud. Perfil Epidemiológico de Enfermedades Prevenibles por vacunación en México. Mexico, Mexico: SINAVE, 2012.

33. Reporte Epidemiológico de Córdoba. REC-785. 2011, REC, Córdoba, Argentina.
34. Centers for Disease Control. Pertussis-United States, 1997-2000. CDC. JAMA 2002, 287:977-979.
35. Ministerio de Salud. Tos ferina. Buenos Aires, Argentina: Boletín Epidemiológico Periódico, Ministerio de Salud, Argentina, 2003.
36. Reporte Epidemiológico de Córdoba. REC-938. REC, 2012. Córdoba, Argentina:
37. Unidades Nacionales Móviles Sanitarias. UNAMOS. Sala de Situación de Salud. Buenos Aires, Argentina: Ministerio de Salud. Presidencia de la Nación, 2007.
38. Ministerio de Salud. Sala de situación de Salud. Buenos Aires, Argentina: Boletín Epidemiológico Periódico, Ministerio de Salud, 2009.
39. SAP, Sociedad Argentina de Pediatría. Bordetella pertussis. Libro Azul de Infectología Pediátrica. Comité Nacional de Infectología. Buenos Aires, Argentina: FUNDASAP, 2007.
40. Guris D, Strebel PM, Bardenheier B, et al. Changing epidemiology of pertussis in the United States: increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990-1996. Clin Infect Dis 1999, 28:1230-1237.
41. Plotkin, S. Aims, scope and findings of the Global Pertussis Initiative. Pediatr Infect Dis J 2005, 24:S5-S6.
42. Romano F, Quintana C, Daher M, et al. Brote de coqueluche en Esquel. Arch Argent Pediatr, 2002, 100:11-18.
43. Tanaka M, Vitek C, Pascual F, et al. Trends in pertussis among infants in the United States 1980-1999. JAMA, 2003, 290:2968-2975.
44. Yih WK, Lett SM, des Vignes FN, et al. The increasing incidence of pertussis in Massachusetts adolescents and adults 1989-1998. J Infect Dis, 2000, 182:1409-1416.
45. Guinto-Ocampo H, Bennett JE, Attia MG. Predicting Pertussis in infants. Pediatric Emergency Care, 2008, 24(1):16-20.

46. Aristimuño H, Muga O, Cilia G, Piñeiro L, Zapico MS, Pérez-Yarza EG. Tos ferina en el primer año de vida en una región con elevada cobertura vacunal. *An Pediatr(Barc)*, 2011, 75:194-8.
47. Gómez-Rivera N, García-Zárate MG, Álvarez-Hernández G, Villalobos-García L, Fonseca-Chon I, et al. Tos Ferina y Síndrome coqueluchoide en niños menores de 1 año de edad: Factores de Riesgo asociado a mortalidad. Estudio Transversal Descriptivo de 48 casos. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son*, 2011, 28(1):2-6.
48. Taffarel P, Boneto G, Haimovich A. Coqueluche grave, evolución y exanguinotransfusión como tratamiento alternativo. Serie de casos. *Arch Argent Pediatr*, 2012, 110(4)323-337.
49. Puffer R, Serrano C. El Peso al Nacer, la Edad Materna y el Orden de Nacimiento. Tres importantes determinantes de la Mortalidad Infantil. OPS/OMS PubICient 720. 1975, 1:46.
50. Ministerio de Salud. Estadísticas Vitales 2010. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación, Argentina, 2011.
51. Ministerio de Salud. Situación Sanitaria de los Menores de 1 año" Serie 10, Nro.5. Buenos Aires, Argentina: Programa Nacional de Estadísticas de Salud. Ministerio de Salud y Acción Social - Secretaria de Salud -, 1992.
52. Buttler NR, Bonham DG. Perinatal Mortality: The First Report of the 1958. *British Perinatal Mortality Survey*. Edimburgo: Livingston, 1963.
53. Ministerio de Salud. Mortalidad por enfermedades de notificación obligatoria 2006. MinSal. 2007, Boletín Epidemiológico Periódica Anual.
54. 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.
55. Ministerio de Salud. Programa Nacional de Control de Enfermedades Inmunoprevenibles. Tos convulsa: alerta epidemiológica, aumento de casos y muerte. MinSal. 2012, Boletín epidemiológico anual.

56. Ministerio de Salud. Actualización de recomendaciones. Infecciones respiratorias agudas. MinSal. 2012, Boletín epidemiológico anual.
57. Sistema de Vigilancia de Córdoba, N° 846. SIVCOR. 2012.
58. Black, S. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J*, 1997, 16(4):S85-9.
59. Sutter RW, Cochi SL. Pertussis hospitalizations and mortality in the United States, 1985-1988. Evaluation of the completeness of national reporting. *JAMA*, 1992, 267:386-91.
60. World Health Organization. Global Summary. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system 2001 global summary. Department of vaccines and biologicals. WHO/V&B/ 01.34. 2001, Geneva.
61. Ministerio de Salud. Coqueluche (tos convulsa). Normas de Vigilancia 2ª ed. Buenos Aires, Argentina: Ministerio de Salud, 2000, 51-52.
62. Tan T, Tindale E, Skowronski D. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, 25:S10-18.
63. Sociedad Argentina de Pediatría. Bordetella pertussis. Libro Azul de Infectología Pediátrica. Buenos Aires: Sociedad Argentina de Pediatría, 2000, 556-562.
64. Ministerio de Salud. Recomendaciones 2008. Prevención y control de tos convulsa. Buenos Aires, Argentina: Ministerio de Salud. Dirección Nacional Maternidad e Infancia, 2008.
65. De-Serres G, Shadmani R, Duval B, et al. Morbidity of pertussis in adolescents and adults. *J Infect Dis*, 2000, 182:174-9.
66. Nennig ME, Shinefield HR, Edwards KM, Black SB, Fireman BH. Prevalence and incidence of adult pertussis in an urban population. *JAMA*, 1996, 275:1672-4.
67. Sturmberg JP, Watt P. Could it be whooping cough? *Aust Fam Physician*, 1999, 28:129-31.
68. Wirsing von König CH, Postels-Multani S, Bogaerts H, et al. Factors influencing the spread of pertussis in households. *Eur J Pediatr*, 1998, 157:391-4.

69. Ministerio de Salud. Vigilancia de coqueluche. Buenos Aires: Ministerio de Salud, 2011.
70. Ministerio de Salud. Infecciones Respiratorias Agudas. Buenos Aires: Boletín Epidemiológico Periódico Ministerio de Salud Presidencia de la Nación, 2009.
71. Reporte Epidemiológico de Córdoba. REC-1029. 1º parte. Córdoba, Argentina, 2012.
72. Reporte Epidemiológico de Córdoba. REC-1054. Córdoba Argentina, 2013.
73. Schellekens J, von König CH, Gardner P. Pertussis sources of infection and routes of transmission in the vaccination era. *Pediatr Infect Dis J*, 2005, 24(5 Suppl):S19-24.
74. Bennenson, A. Tos ferina por Bordetella pertussis: Manual para el control de las enfermedades transmisibles. OPS. Publicación científica, 1997, 564:446-451.
75. Olea, A. Tosferina (coqueluche). *El Vigía* N° 1937. 2000, Santiago. Chile: Boletín de Vigilancia en Salud Pública.
76. Stojanov S, Liese J, Belohradsky B. Hospitalization and complications in children under 2 years of age with Bordetella pertussis infection. *Infection*, 2000, 28:106-10.
77. Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB. Nelson. Tratado de Pediatría(17ª ED.). Madrid. España: ELSEVIER ESPAÑA, S.A., 2004.
78. Paddock CD, Sanden GN, Cherry JD, Gal AA, Langston C, Tatti KM, et al. Pathology and pathogenesis of fatal Bordetella pertussis infection in infants. *Clin Infect Dis*, 2008, 47(3):328-38.
79. Quian J, Cerisola A, Russomano F, Fernandez A, Uriarte R, et al. Infecciones por Bordetella pertussis en niños menores de 1 año hospitalizados y sus contactos del hogar. *Arch Pediatr Urug*, 2006, 77(3):229-239.

80. Romanin V, Salvay MC, Man C, Mistchenko A, Gentile A. Brote de Bordetella pertussis en un hospital pediátrico. Rev Hosp Niños Buenos Aires, 2005, 47:211-216.
81. Cano-Rangel MA, Durazo-Arbizu M, Dorame-Castillo R, Gómez-Rivera N. Abordaje diagnóstico del Síndrome Coqueluchoide y Tos ferina. Bol Clin Hosp Inf Edo Son, 2012, 29(2):85-87.
82. Pierce C, Klein N, Peters M. Is leukocytosis a predictor of mortality in severe pertussis infection? Intensive Care Med, 2000, 26:1512-1514.
83. Organización Panamericana de la Salud. Pertussis. Country reports and through. The PAHO-WHO/UNICEF. Joint Reporting Forms (JRF) Data update. Pan American Health Organization, 2012.
84. Ministerio de Salud. Vacunas del Programa Regular. [aut. libro] Ministerio de Salud. Normas Nacionales de Vacunación. Buenos Aires: Ministerio de Salud, Argentina, 2003, 51-65.
85. Centro de Estudios Infecciónológicos. Bordetella pertussis, un patógeno humano que ha sobrevivido a décadas de vacunación masiva. Ciencia e Investigación-Divulgación, 2012, 62(2):31-39.
86. Ulloa, MTF. Bordetella pertussis. Rev Chil Infect, 2008, 25(2):115.
87. Pineda EB, De Alvarado EL, De Canales FH. Metodología de la investigación. 2º Edición. OPS/OMS, 1994.
88. Sabulsky, J. Investigación científica en salud–enfermedad. Editorial Sima, 2004.
89. Instituto Nacional de Estadísticas y Censos. 2011, Anuario Estadístico 2010. Ministerio de Economía de la Nación, Argentina, 239.
90. Programa Materno Infantil y Nutrición, Gobierno de Córdoba, INDEC ISS 0329-7586 Número 7. Córdoba : PROMIN, 2003.
91. Alazraqui M, Mota E, Spinelli H, Guevel C. Desigualdades en salud y desigualdades sociales: un abordaje epidemiológico en un municipio urbano de Argentina. Rev Panam Salud Publica, 2007, 21(1):1–10.
92. Asociación Panamericana de Infectología. Manual de Vacunas de Latinoamérica. 2005.

93. Von Specht M, Grenon S, Tagliaferri P, López O, Regueira M, Fosatti S, Weltman G, Hozbor D. Tos convulsa: características clínico-epidemiológicas de 20 casos confirmados atendidos en el Hospital Pediátrico de la provincia de Misiones. Arch Arg Ped, 2009, 107(5):449-452.
94. Brenner WE, Edelman DA, Hendricks CH. A standard of fetal growth for the United States of America. Am J Obstet Gynecol, 1976, 126(5):555-64.
95. Ochoa VLC, Ricardo Posada SR, Restrepo N F, Patricia Aristizábal MP. Manual de atención integrada a las enfermedades prevalentes de la infancia en Argentina. Programa AIEPI. OPS, 2000, Cap 5:189-197.
96. United Nations International Children's Emergency Fund / Organización Mundial para la Salud. UNICEF/ OMS. Indicadores para evaluar las prácticas de alimentación del lactante y del niño pequeño: conclusiones de la reunión de consenso. Washington DC, EE.UU.: OMS/UNICEF, 2009.
97. Sánchez DC, Echalar SR. Relación de Indicadores en Salud Materno Infantil. Córdoba, Argentina: X Congreso Latinoamericano de Sociedades de Estadística de Córdoba, Argentina, 2012.
98. Friel, JP. Dorland. Diccionario Enciclopédico Ilustrado de Medicina 26^{da} edición. Mexico: Nueva Editorial Interamericana, 1986.
99. Argente HA, Alvarez ME. Semiología Médica, Fisiopatología, Semiotecnia, y Propedéutica. Enseñanza basada en el paciente. Editorial Panamericana: Mexico, 2005.
100. Reporte Epidemiológico de Córdoba. REC-442. 2010, Córdoba, Argentina.
101. World Health Organization. Closing the gap in a generation: health equity through action on the social determinants of health. Ginebra: World Health Organization, 2008.
102. World Health Organization, Comisión sobre Determinantes sociales de la salud. Subsanan las desigualdades en una generación.

- Alcanzar la equidad sanitaria actuando sobre los determinantes sociales de la salud. Informe Final. Buenos Aires, Argentina: WHO, Comisión sobre Determinantes sociales de la salud, 2009.
103. Gomez-Tabares GE, Lopez-Lopez MV. Matriz de procesos críticos: Propuestas para estudiar condiciones de vida y salud. *Redalyc, Investigación y Educación en Enfermería*, 2007, XXI(1):20-28.
 104. Jerez, M. Características habitacionales en Jujuy, Argentina, en la primera mitad del siglo XX. *Rev Invest América Latina en la Historia Económica*, 2012, 19:(Mayo-Agosto).
 105. 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 house hold contacts. *Pediatr Infect Dis J*, 2007, 26:238-42.
 106. Horcajada Herrera I, Hernández Febles M, González Jorge R, Colino Gil E, Bordes Benítez A, Pena López MJ. Estudio clínico-epidemiológico de la infección por Bordetella pertussis en la isla de Gran Canaria en el período 2003-2007. *An Pediatr (Barc)*, 2008, 69(3):200-204.
 107. Romanin V, Agostinho V, Califano G, Sagradini S, Aquino A, et al. Situación epidemiológica de coqueluche y estrategias para su control. Argentina, 2002-2011. *Arch Argent Pediatr*, 2014, 112(5):413-420.
 108. Moreno L, Montanaro P, Bujedo E, Cámara J, Abilar C, et al. Predictores de coqueluche al ingreso en lactantes hospitalizados con infección respiratoria aguda baja. *Rev Fac Cienc Med* 2013; 70(2):63-69.
 109. Denver, AGE. Epidemiología y administración de servicios de salud. Rockville, Maryland, USA: PAHEF, Paltex-OPS, 1991.
 110. Johnson JV, Hall EM. Job Strain, Work Place Social Support and Cardiovascular Disease. *Am J Public Health*, 1988, 78(10):1336-1342.

111. Gentile A, Salgueiro AL, García Bournissent F. Costos de la enfermedad por Bordetella pertussis en hospitales terciarios de la Argentina. Arch Argent Pediatr, 2013, 111(4):295-302.
112. Gonzalez-Arias M, Dall-Orso P, Cantirán E, Verón A, Quian J. Tos convulsa: estudio clínico y de laboratorio de una enfermedad reemergente en lactantes pequeños y adolescentes. Rev Med Urug, 2010, 26:154-160.
113. Urquia ML, Alazraqui M, Spinelli HG, Frank JW. Referencias poblacionales argentinas de peso al nacer según multiplicidad del parto, sexo y edad gestacional. Rev Panam Salud Publica, 2011, 29(2):108–19.
114. United Nations International Children's Emergency Fund Argentine. UNICEF-Argentina. Estadísticas e Información en SALUD. Ministerio De Salud de la Nación. Actualizado a Julio 2010. Buenos Aires, Argentina: Dirección de Estadísticas e Información en SALUD. Ministerio De Salud de la Nación, 2011.
115. Abeyá-Gilarón, E. Mortalidad infantil de niños de bajo peso al nacer. Arch Argent Pediatr, 2001, 99(1):153-158.
116. Kuszniierz G, Schmeling F, Cociglio F, 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):385-392.
118. Yunes, J. Acciones de salud materno infantil a nivel local: según las metas de la cumbre mundial en favor de la infancia. Washington: Organización Panamericana de la Salud, 1999.
119. Vuegen, S. Salud de la población adolescente en Argentina. Arch Argent Pediatr, 2003, 101(6):491-494.
120. American Academy of Pediatrics. Red Book. NY, EEUU: Academia Americana de Pediatría, 2003.
121. Mancebo HA, González RA, Lombardo AE, Chico A, Serrano SA. Síndrome coqueluchoide y tos ferina. Act Pediatr Méx, 2005, 26(5):257-69.

122. Reporte Epidemiológico. REC-454. Reporte Epidemiológico de Córdoba, 2010.
123. Chacón-Gomez M, Flores-Nava G, Hernandez-Delgado L. Hyperleukocytosis and thrombocytosis in a probable case whooping cough. *Rev Mex Pediatr*, 2003, 70(2):77-80.
124. Surridge J, Segedin ER, Grant C. Pertussis requiring intensive care. *Arch Dis Child*, 2007, 92:970-975.
125. Velez AL, Lovaglio MS, Ojeda A, Hozbor D, Marini MA. Coqueluche y coexistencia viral, presentación oral. Córdoba, Argentina: XXII Congreso SADI, 2012.
126. Rivero Martín MJ, Díaz Velázquez E, Grasa Lozano C, Galán del Río P, Zafra Anta M, Navalón Cebrián R. Tos ferina: una enfermedad prevenible en aumento. Hospitalización en menores de 5 años en un centro de segundo nivel (periodo 2008-2012). *Acta Pediatr Esp* 2015; 73(1):10-13.
127. Montilla Velásquez Mdelp, Camacho Moreno G, Romero SL, Gómez K. Factores de riesgo asociados a complicaciones por Bordetella pertussis en la Fundación Hospital de la Misericordia, 2009-2013. *Infectio* 2015; 19(3):101–108.
128. Nuolivirta K, Koponen P, He Q, Halkosalo A, Korppi M, Vesikari T, et al. Bordetella pertussis infection is common in nonvaccinated infants admitted for bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29(11):1013-15.
129. Spinelli H, Urquía M, Bargalló L, Alazraque M. Equidad y Salud. Teoría y praxis. Centro de Estudios de Estado y Sociedad. Serie Seminarios Salud y Política Pública del Centro de Estudios de Estado y Sociedad (CEDES), Buenos Aires. [En línea] 2002. Consultado: diciembre de 2014. Disponible en: <http://www.unla.edu.ar/documentos/institutos/isco/cedes.pdf>.
130. Álvarez-Castaño, LS. Los determinantes sociales de la salud: más allá de los factores de riesgo. *Gerencia y Políticas de Salud*, 2009, 8(17):69-79.

131. Reporte Epidemiológico REC-989. Córdoba, Argentina: Reporte Epidemiológico de Córdoba, 2012.
132. Organización Panamericana para la Salud, Organización Mundial para la Salud. Normas y Estándares en Epidemiología: Definiciones de Casos: Difteria y Tos Ferina. Boletín Epidemiológico, 1999, 20(4).
133. Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico Periódica anual 2006 - Mortalidad por enfermedades de notificación obligatoria. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación, Argentina, 2007.
134. García-Martínez J, Chaves F, Salto F y Otero JR. PCR en tiempo real, inmunofluorescencia y cultivo para la detección de *Bordetella pertussis*: evaluación prospectiva y epidemiología molecular. *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 2006, 24(8):500-4.
135. Bidet P, Liguori S, De Lauzanne A, et al. Real-Time PCR Measurement of Persistence of *Bordetella pertussis* DNA in Nasopharyngeal Secretions during Antibiotic Treatment of Young Children with Pertussis. *J Clin Microbiol*, 2008, 46(11):3636–3638.
136. Koidl C, Bozic M, Burmeister A, Hess M, Marth E, Kessler HH. Detection and Differentiation of *Bordetella* spp. By Real-Time PCR. *J Clin Microbiol*, 2007, 45(2):347-35.
137. Qin X, Galanakis E, Martin ET, Englund JA. Multitarget PCR for Diagnosis of Pertussis and Its Clinical Implications. *J Clin Microbiol*, 2007, 45(2):506–511.
138. Sotir MJ, Cappozzo DL, Warshauer DM, et al. Evaluation of Polymerase Chain Reaction and Culture for Diagnosis of Pertussis in the Control of a County- Wide Outbreak. *Clin Infect Dis*, 2007, 44:1216–9.
139. Villuendas MC, López AI, Moles B, Reville MJ. Infección por *Bordetella* spp: 19 años de diagnóstico por cultivo *Enf Infecc Microbiol Clin*, 2004, 22:212-216.
140. Ministerio de Salud. Actualización de algoritmos empleados en el diagnóstico de coqueluche. IBBM-FCE-UNLP-INEI-ANLIS “Dr. Carlos G. Malbrán”. Buenos Aires: Ministerio de Salud, 2007.

141. Laboratorio Nacional de Referencia Pertussis. Coqueluche - Informe 1 de julio de 2012. www.vacunas-vacsal.org.ar. [En línea] Consultado: noviembre de 2014. 7 de Julio de 2012. Disponible en: <http://www.vacunas-vacsal.org.ar/documentos/Informes%20mensuales/Coqueluche%202012%20LNR%20%20%2017%20de%20Julio%202012%20DH%20f-1.pdf>.
142. Riffelmann CH, Wirsing von König VC, Guiso N for the Pertussis PCR Consensus Group. MINIREVIEW-Nucleic Acid Amplification Tests for Diagnosis of Bordetella Infections. *J Clin Microbiol*, 2010, 12:4925–4929.
143. Vives-Corons JL, Aguilar JL. Manual de Técnica de Laboratorio en hepatología. Bascompte. 2º Edición. Barcelona, España: Masson, S.A., 1997.
144. Sun Y, Christensen J, Hviid A, Li J, Vedsted P, Olsen J, Vestergaard M. Low risk of febrile seizures and epilepsy with acellular pertussis vaccine. *JAMA*, 2012, 307(8):823-31.
145. Ministerio de Salud. Boletín Epidemiológico Nacional. Serie 1997-2000. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Epidemiología, 2001.
146. Ministerio de Salud. Manual de normas y procedimientos de Vigilancia y Control de Enfermedades de Notificación Obligatoria Revisión Nacional 2007. Buenos Aires: Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Epidemiología, 2008.
147. Organización Panamericana para la Salud / United Nations International Children's Emergency Fund. Consejería en lactancia materna: curso de capacitación. OPS, UNICEF, MSAL, 1993.

ANEXO N° 1

Pruebas diagnósticas

Los métodos de diagnóstico para pertussis pueden agruparse en dos categorías: Métodos directos basados en el aislamiento de la bacteria o en la detección de alguno de sus componentes, y métodos indirectos en los que el diagnóstico se realiza mediante la determinación de la respuesta inmune específica del paciente.

Métodos directos

Microbiológico (cultivo)

El método de referencia para el diagnóstico es el cultivo de Bp, el cual tiene una alta especificidad pero es de lento desarrollo y su rendimiento depende del tratamiento antibiótico previo, la duración de los síntomas, la edad y la vacunación del paciente, las condiciones de transporte y recogida de la muestra, así como de los medios especiales empleados; siendo mayor en niños no vacunados con corta duración de los síntomas y menor en adolescentes y adultos con tos por tiempo prolongado. El mejor momento para la toma de muestra se da al final de período de incubación y durante la fase catarral. El aspirado del moco nasofaríngeo constituye el mejor tipo de muestra y su rendimiento es muy superior al aportado por hisopados nasofaríngeos. El hisopado nasofaríngeo es aproximadamente un 12% menos eficaz que el aspirado. Se utiliza hisopo de Dacrón. La siembra se debe realizar en forma inmediata, ya que la bacteria es extremadamente lábil. Los medios de cultivo disponibles son el Bordet Gengou o Regan Lowe. Se deben incubar por 7 días. Bordetella pertussis es un microorganismo de crecimiento lento aún en condiciones favorables. Requiere glutamato y/o

prolina como principales fuentes de carbón y energía, y ácido nicotínico o nicotidamina, glutatión y cisteína como factores de crecimiento. Si bien los requerimientos nutricionales parecen simples, es difícil de cultivar debido a otros aspectos tales como su sensibilidad a la inhibición ejercida por sustancias (todavía no totalmente identificadas) que están presentes en determinados medios de cultivo. En un principio, para neutralizar el efecto de estas sustancias, se emplearon aditivos a los medios de cultivo, como sangre, albúmina, resinas de intercambio aniónico y carbón. Uno de los medios más ampliamente empleados fue el medio descrito por Cohen y Wheeler en 1946 suplementado con carbón y agar. Este medio presenta la desventaja de que el carbón no se distribuye uniformemente, lo cual lleva a efectos indeseables en el crecimiento de BP. Un importante avance se logró en 1983 en Japón, con la incorporación de un producto derivado de las ciclodextrinas (2,6-O-dimetil-B-ciclodextrina) al medio de cultivo. Este compuesto cíclico formado por siete glucosas metiladas unidas por enlace glicosídicos B1-4, incrementa el desarrollo celular del microorganismo en fase virulenta y la producción de antígenos. Si bien el uso de este agente ha sido ampliamente difundido, su mecanismo de acción aún no se conoce. Este aspecto resulta de gran Interés, ya que su esclarecimiento permitiría el reemplazo de la ciclodextrina por otro compuesto de similar efecto, menor costo y de mayor disponibilidad en el mercado. Es justamente debido al alto valor económico de la ciclodextrina, que los cultivos en medio sólido se realizan rutinariamente en agar Bordet-Gengou o Regan Lowe suplementado con sangre.

Identificación Bioquímica:

- Colonia pequeña de aspecto mercurial
- Cocobacilo gramnegativo pequeño e inmóvil
- Oxidasa positiva
- Catalasa positiva
- Reducción de nitratos negativo
- Asimilación de citrato positivo

- Crecimiento en agar Mac Conkey negativo
- Existen en el mercado kits para realización de serología a las cepas.
- Bioseguridad: patógeno de riesgo II, necesidad de empleo de flujo laminar vertical.
- La negatividad del cultivo no excluye el diagnóstico. (34) (132) (133)

Molecular (PCR)

El uso de PCR es un método altamente sensible, específico y rápido para confirmar el diagnóstico clínico de coqueluche tanto en los niños como en sus contactos, lo que permite instaurar una terapia de quimioprofilaxis adecuada y de esta manera evitar posibles brotes. La sensibilidad de la PCR disminuye con el tiempo de evolución de la enfermedad, con la vacunación, con el tiempo de tratamiento con antibióticos y con la edad del paciente. (132-138)

La sensibilidad es óptima durante las 3 primeras semanas de iniciada la tos. Cuando todavía el ADN del agente causal de la enfermedad está presente en la nasofaringe del paciente. Después de la cuarta/quinta semana la cantidad de ADN de la bacteria disminuye incrementando la posibilidad de obtener resultados falsos negativos. Este tipo de ensayo no se recomienda después de cinco días de uso de antibiótico, ya que resulta poco probable que la PCR sea positiva. La técnica de PCR es la que recomiendan los expertos en el tema, ya que incrementa la sensibilidad del cultivo en un 40%. Los requerimientos de transporte y preservación son menos estrictos que para el caso del cultivo. Por el momento no se ha definida una región específica de amplificación usada con más frecuencia que pueda ser universalmente recomendada. Las dianas de amplificación usadas con más frecuencia son la región promotora del gen que codifica para la TP y la secuencia repetida de inserción 481 (IS 481). (139, 140)

A partir del año 2005 se ha comenzado a implementar la PCR en tiempo real utilizando diferentes secuencias blanco. (141)

El protocolo descrito en el artículo es muy sensible, pero carece de especificidad en términos de especies de *Bordetella*. De hecho, este ensayo de PCR también detecta *Bordetella holmesii*, *Bordetella petrii*, y *Bordetella bronchiseptica*.

En el año 2007 se han realizado mejoras a dicha técnica, de forma de poder discriminar las diferentes especies del género que tienen relevancia epidemiológica. (135)

Para el diagnóstico microbiológico y molecular las muestras clínicas recomendadas son el aspirado nasofaríngeo o el hisopado nasofaríngeo posterior del paciente. Los frotis de garganta y los hisopados nasales tienen tasas de recuperación de ADN inaceptablemente bajas por lo que no deben utilizarse para el diagnóstico de pertussis. La punta de los hisopos a utilizar deben ser de poliéster: Dacron®, rayón o nylon. Hisopos con punta de algodón o de alginato® de calcio no son aceptables ya que los residuos de ácidos grasos presentes en estos materiales son tóxicos para la Bp e inhiben los ensayos de PCR/Cultivo. Para el diagnóstico molecular el hisopo debe ser enviado al Laboratorio en tubo cerrado. (140)

B. pertussis se adhiere a los cilios de la nasofaringe por eso es fundamental que se tome muestra de la nasofaringe posterior no desde la parte anterior de la garganta o la cavidad nasal, por este motivo realizar hisopado se recomienda solo en adultos ya que por el tamaño del hisopo es difícil acceder a nasofaringe posterior en niños. Para la recolección de la muestra deben utilizarse barbijo y guantes descartables. Los guantes se deben cambiar entre pacientes. En caso de derivación realizarlo con refrigeración, siguiendo las normas de bioseguridad. Incluir en la derivación la ficha epidemiológica completa.

En la presente investigación los casos sospechosos se confirmaron con la técnica de PCR.

Inmunofluorescencia directa

La detección en muestras clínicas de Bp mediante inmunofluorescencia directa puede proporcionar un diagnóstico rápido y económico. Sin embargo, esta técnica está sujeta a los inconvenientes del aislamiento. Algunos de los reactivos comerciales carecen de una adecuada sensibilidad y especificidad debido a la reactividad cruzada existente entre Bp y otras especies bacterianas colonizadoras habituales de la nasofaringe. Estos problemas pueden reducirse en parte con el uso de anticuerpo monoclonales específicos. Sin embargo, la sensibilidad respecto al cultivo sigue manteniéndose pobre.

Métodos indirectos

Serológico

Es posible establecer un diagnóstico serológico de tos ferina si se demuestra un aumento del título de anticuerpos específicos entre el suero de fase aguda y la fase de convalecencia (par serológico). Tiene como desventaja requerir dos muestras de sangre tomadas con un intervalo de 21 días y el diagnóstico no es precoz. Los estudios serológicos presentan como desventajas la falta de estandarización, dificultad para establecer criterios de seroconversión y los problemas de la interpretación de resultados. (6)

ANEXO Nº 2

Obtención de los aspirados nasofaríngeos (ANF) y de las muestras de sangre.

Las muestras de aspirado nasofaríngeo (ANF) se tomaron en el Servicio de Kinesiología y Fisioterapia, según indicación médica. Esta técnica se aplica a los menores de 2 años.

Técnica de recolección del ANF: se recoge en sondas siliconadas (por ejemplo una sonda de alimentación para lactantes) conectado a una trampa de moco (tubo de Lukens), la sonda se introduce por el orificio nasal hasta la faringe posterior, no en la garganta. La trampa se conecta a un aspirador con aire comprimido o motor. Utilizar agua bidestilada estéril (aprox. 100 µL) para lavar la sonda y descargar todo el material en el tubo de 1,5 mL. Si es necesario, utilizar más volumen para enjuagarla pero tener en cuenta que se debe utilizar el mínimo volumen posible para no diluir demasiado la muestra (no más de 200 µL).

Volumen requerido de muestra: las muestras fueron colocadas en tubos de 1,5 mL nuevos, los cuales se rotularon con el nombre del paciente, fecha de toma de muestra y tipo de muestra. El volumen mínimo de muestra necesario para realizar la PCR es de 200 µL. Esta condición es excluyente ya que con un menor volumen no se puede asegurar la calidad del resultado.

Conservación de los ANF: en heladera de 4° a 6°, sin congelar.[†]

Envío de las muestras: las muestras de ANF obtenidas se remitieron semanalmente, manteniendo la cadena de frío, al Instituto de Bioquímica y Biología Molecular de la Facultad de Ciencias Exactas UNLP de La Plata -IBBM-FCE-UNLP, a través de la Dirección de Epidemiología de la

[†] Pianciola L, Mazzeo M, Flores D, Hozbor D. Optimización del procesamiento y la conservación de muestras clínicas destinadas al diagnóstico molecular de coqueluche. Rev Arg Microbiol 2010; 421: 108-113.

Provincia de Córdoba. Todas fueron acompañadas con la correspondiente ficha clínico epidemiológica completa.

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'). Los productos de las amplificaciones se visualizaron mediante corridas electroforéticas en geles de agarosa.

Se emplearon los primers IS₄₈₁ y IS₁₀₀₁.^{s,t,u}

Se informan como muestras positivas, aquellas en donde se detectó ADN específico para *Bordetella pertussis*.

Las muestras de sangre para recuento de leucocitos y linfocitos fueron tomadas por el personal técnico del Servicio de Laboratorio del Hospital Infantil Municipal de la ciudad de Córdoba, según indicaciones médicas y procesadas en el Servicio de Hematología de la Institución utilizando un autoanalizador Cell Dynn 1800.

^s Muller FM, Hoppe J, Von Konig CH. Laboratory diagnosis of pertussis: state of the art in 1997. J Clin Microbiol 1997; 35:2435-43.

^t Grimpel 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.

^u Hozbor D, Fouque F, Guiso N. Detection of Bordetella bronchiseptica by the polymerase chain reaction. Res Microbiol 1999; 150:333-341.

ANEXO N° 3

Calendario vacunal

Calendario Nacional de Vacunación de la República Argentina
-vigente a partir del 2° semestre de 2009-
(Consultar al médico acerca de las vacunas que deben recibir los niños que comenzaron su vacunación según el calendario anterior)

Edad	BCG (1)	Hepatitis B (HB) (2)	Pentavalente DTP-HB-Hib (3)	Cuádruple (DTP-Hib) (4)	Sabin (OPV) (5)	Triple viral (SRP) (6)	Hepatitis A (HA) (7)	Triple bacteriana Celular (DPT) (8)	Triple bacteriana Acelular (dTap) (9)	Doble bacteriana (DT) (10)	Doble viral (SR) (11)	Fiebre Amarilla (FA) (12)	Fiebre Hemorrágica Argentina (FHA) (13)
Recién nacido	Única dosis	1ª dosis											
2 meses			1ª dosis		1ª dosis								
4 meses			2ª dosis		2ª dosis								
6 meses			3ª dosis		3ª dosis								
12 meses						1ª dosis	Única dosis					Única dosis	
18 meses					1º Refuerzo	4ª dosis							
6 años (Ingreso escolar)					Refuerzo	2ª dosis		2º Refuerzo					
11 años		Iniciar o completar esquema						Refuerzo					
A partir de los 15 años													Única dosis
16 años										Refuerzo			
Cada 10 años										Refuerzo		Refuerzo	
Puerperio o post-parto inmediato											Única dosis		

* Antes de egresar de la maternidad
 ** En las primeras 12 horas de vida.
 *** Si no hubiera recibido el esquema completo. Aplicar 1ª dosis, 2ª dosis al mes de la primera y la 3ª dosis a los 6 meses de la primera.
 **** Si no hubiera recibido dos dosis de Triple viral o una de Triple viral más una dosis Doble viral.
 ***** Los que comenzaron el plan con dTap les corresponderá este refuerzo a los 21 años (o sea cada 10 años). En embarazadas completar esquema si fuera necesario.

- (1) BCG Tuberculosis (formas invasivas)
- (2) HB Hepatitis B
- (3) DTP-HB-Hib: (Pentavalente) Difteria, tétanos, pertussis, Hep B, Haemophilus influenzae b.
- (4) DTP-Hib: (Cuádruple) difteria, tétanos, pertussis, Haemophilus influenzae b.
- (5) OPV: (Sabin): vacuna antipoliomielítica oral.
- (6) SRP: (Triple viral): sarampión, rubéola, parotiditis.
- (7) HA (Hepatitis A).
- (8) DPT: (Triple bacteriana): difteria, tétanos, pertussis.
- (9) dTap (Triple Bacteriana Acelular).
- (10) DT (Doble bacteriana): difteria, tétanos.
- (11) SR: (Doble viral): sarampión, rubéola.
- (12) FA: Fiebre amarilla: una dosis para residentes o viajeros a zonas de riesgo.
- (13) FHA: Fiebre hemorrágica argentina: una dosis para residentes o viajeros a zonas de riesgo.

Tomado de: <http://www.msal.gov.ar/html/site/pdf/calendario-vac.pdf>

El Estado Nacional garantiza:
vacunas GRATUITAS en centros de salud y hospitales públicos de todo el país

CALENDARIO NACIONAL DE VACUNACIÓN

Edad	BCG (1)	Hepatitis B (HB) (2)	Neumococo Conjugado (3)	Pentavalente DTP-HB-Hib (4)	Cuádruple DTP-Hib (5)	Sabin OPV (6)	Triple Viral SRP (7)	Gripe	Hepatitis A (HA) (8)	Triple bacteriana celular DTP (9)	Triple bacteriana acelular dTap (10)	Doble bacteriana dT (11)	VPH (12)	Doble viral SR (13)	Fiebre Amarilla (FA) (14)	Fiebre Hemorrágica Argentina (FHA) (15)
Recién nacido	Única dosis (A)	1ª dosis (A)														
2 meses			1ª dosis	1ª dosis		1ª dosis										
4 meses			2ª dosis	2ª dosis		2ª dosis										
6 meses				3ª dosis		3ª dosis										
12 meses				Refuerzo			1ª dosis	Dosis Anual (F)	Única dosis						1ª dosis	
18 meses						1º Refuerzo	4ª dosis									
24 meses																
5-6 años (Ingreso escolar)							Refuerzo			2º Refuerzo						
11 años		Iniciar o completar esquema (A)								Refuerzo			3 dosis (I) (mujeres)			
A partir de los 15 años																Única dosis
16 años												Refuerzo (I)				
Cada 10 años												Refuerzo (I)			Refuerzo	
Embarazadas								Dosis Anual (F)				Refuerzo (K)				
Puerperio								Dosis Anual (G)						Única dosis (H)		
Personal de salud		3 dosis						Dosis Anual			1 dosis (N)					

(A) Antes de egresar de la maternidad.
 (B) En las primeras 12 horas de vida.
 (C) Si no hubiera recibido el esquema completo deberá completarlo.
 (D) En caso de tener que ser vacunado, aplicar 1ª dosis, 2ª dosis al mes de la primera y 3ª dosis a los 6 meses de la primera.
 (E) Si no hubiera recibido dos dosis de Triple Viral o una de Triple Viral más una dosis de Doble Viral.
 (F) Debe recibir una dosis de la primera vacuna 12 días de vacuna siguientes al mes por cada vacuna.
 (G) En cualquier momento de la gestación.
 (H) Mujeres de alto riesgo o si se trata de una vacuna durante el embarazo.
 (I) Personal de salud que atiende niños menores a 1 año.
 (J) En caso de comenzar el plan de vacunación con una vacuna a los 7 años.
 (K) Aplicar 1ª dosis, 2ª dosis al mes de la primera y 3ª dosis a los 6 meses de la primera.
 (L) Iniciar o completar el esquema.

(1) BCG Tuberculosis (formas invasivas)
 (2) HB Hepatitis B
 (3) Neumococo conjugado, meningitis y sepsis por neumococo.
 (4) DTP-HB-Hib: (Pentavalente) difteria, tétanos, tos convulsiva, Hep B, Haemophilus influenzae b.
 (5) DTP-Hib: (Cuádruple) difteria, tétanos, tos convulsiva, Haemophilus influenzae b.
 (6) OPV: (Sabin) poliomielitis oral.
 (7) SRP: (Triple viral) sarampión, rubéola, parotiditis.
 (8) HA: Hepatitis A.
 (9) DTP: (Triple bacteriana celular) difteria, tétanos, tos convulsiva.
 (10) dTap: (Triple bacteriana acelular) difteria, tétanos, tos convulsiva.
 (11) DT: (Doble bacteriana) difteria, tétanos.
 (12) VPH: Virus papiloma humano.
 (13) SR: (Doble viral) sarampión, rubéola.
 (14) FA: (Fiebre amarilla) una dosis a residentes o viajeros a zonas de riesgo.
 (15) FHA: (Fiebre hemorrágica argentina) residentes e inmigrantes con riesgo de exposición en zonas de riesgo.

Más información al: 0-800-222-1001 o en: www.msal.gov.ar

<http://www.msal.gov.ar/index.php/component/content/article/46-ministerio/184-calendario-nacional-de-vacunacion-2013>

ANEXO Nº 4

Modelo estadístico para el análisis de la variable

“Gravedad”:

La gravedad, tal como fue definida, es una variable dependiente binaria (y), constituyéndose en un tipo de variable de naturaleza limitada, en el sentido de que puede asumir un rango de valores muy restringido (en este caso 0 y 1). En este contexto, un modelo que explique la gravedad a través de las variables explicativas señaladas puede caracterizarse como un modelo de índole probabilístico:

$$1) \quad E(y = 1|\mathbf{x}) = P(y = 1|\mathbf{x}) = P(y = 1|x_1, x_2, \dots, x_k)$$

Donde el vector \mathbf{x} denota el conjunto de k variables explicativas.

Si bien es factible representar un problema de estas características a través de un modelo (de probabilidad) lineal simple, se presentan dos desventajas importantes que no pueden ser socavadas^v:

- i. Las probabilidades ajustadas, o estimadas, pueden encontrarse fuera del intervalo $[0,1]$, como correspondería a una respuesta probabilística;
- ii. El efecto parcial de cualquier variable explicativa resulta constante

En pos de superar estas limitaciones, se considera una clase de modelos de respuesta binaria de la forma:

$$2) \quad P(y = 1|\mathbf{x}) = G(\beta_0 + \beta_1 x_1 + \dots + \beta_k x_k) = G(\beta_0 + \mathbf{x}\boldsymbol{\beta})$$

Donde G es una función que asume valores estrictamente entre cero y uno para cualquier número real z . En este caso presentaremos dos modelos que suelen muy utilizados en la mayoría de las aplicaciones: el

Logit y el **Probit**.

^v Por otra parte, si bien tampoco se cumple el supuesto de homocedasticidad de la varianza requeridos para este tipo de modelos lineales, la misma puede ser corregida para salvar esta violación.

El modelo logit, emplea la función de distribución acumulada para una variable aleatoria logística estándar:

$$3) \quad G(z) = \frac{\exp(z)}{1 + \exp(z)} = \Lambda(z)$$

Por su parte, en el modelo, Probit G es la distribución acumulada normal estándar, que se expresa como una integral:

$$4) \quad G(z) = \Phi(z) = \int_{-\infty}^z \phi(v) dv$$

Donde $\phi(z)$ es la densidad normal estándar:

$$\phi(z) = (2\pi)^{-1/2} \exp(-z^2/2)$$

Los modelos logit y probit también pueden derivarse a partir de un **modelo de variable latente** subyacente. Sea y^* una variable inobservable, o latente, determinada por:

$$5) \quad y^* = \beta_0 + \mathbf{x}\boldsymbol{\beta} + e$$

$$y = I[y^* > 0]$$

La función indicador $I[\cdot]$ asume el valor uno si el evento dentro de los corchetes es verdadero y cero si no lo es, definiendo un resultado binario. El término e representa un error aleatorio, representativo de los efectos de otras variables sobre y que no consideradas en el modelo planteado, que se supone que tiene una distribución normal estándar o logística estándar, según sea el modelo considerado^w. Atendiendo a estos supuestos, se puede calcular la probabilidad de respuesta para y como:

$$\begin{aligned} P(y = 1|\mathbf{x}) &= P(y^* > 0|\mathbf{x}) = P[e > -(\beta_0 + \mathbf{x}\boldsymbol{\beta})|\mathbf{x}] \\ &= 1 - G[-(\beta_0 + \mathbf{x}\boldsymbol{\beta})] = G(\beta_0 + \mathbf{x}\boldsymbol{\beta}) \end{aligned}$$

Como puede apreciarse, esta expresión es idéntica a la ecuación (2).

Es menester señalar que lo que verdaderamente es relevante es el efecto de cada x_j sobre la variable y , y no sobre la variable latente y^* , tal como se formula en la ecuación (5), la cual rara vez tiene una unidad de

^w En ambos casos e se distribuye simétricamente en torno a cero.

medición bien definida. En este sentido, los β_j pueden no tener una interpretación útil en sí misma. No obstante, puede demostrarse que el efecto parcial de x_j sobre $p(\mathbf{x}) = P(y = 1|\mathbf{x})$ siempre tiene el mismo signo que β_j , de modo que tanto en el modelo logit como probit, la dirección del efecto de x_j sobre $E(y^*|\mathbf{x})$ y $E(y|\mathbf{x})$ es idéntica.

En cuanto a la comparación entre las formulaciones logit y probit, cabe mencionar que están muy próximas entre sí, siendo la principal diferencia que la logit tiene colas ligeramente más planas, es decir que la curva normal o probit se acerca a los ejes más rápidamente que la curva logit. De este modo, la elección entre uno de los dos es de conveniencia matemática.

Debido a la naturaleza no lineal de $E(y|\mathbf{x})$, la estimación de estos modelos de respuesta binaria requiere emplear la estimación de máxima verosimilitud^x. Una vez estimados los parámetros del modelo en cuestión es factible determinar la significación de esos valores estimados, contrastando la hipótesis $H_0: \beta_j = 0$, lo cual se logra empleando el denominado test de Wald, definiéndose un estadístico que bajo hipótesis nula sigue una distribución aproximadamente normal:

$$6) W = \frac{\hat{\beta}_j}{\sigma(\hat{\beta}_j)}$$

Donde $\hat{\beta}_j$ representa el parámetro estimado correspondiente a la variable explicativa x_j , y $\sigma(\hat{\beta}_j)$ su error estándar. Con estas consideraciones, una variable resultará significativa si el *p-value* correspondiente a su parámetro estimado, es inferior al nivel de significancia α que quiera establecerse a priori.

^x Como la estimación de máxima verosimilitud está basada en la distribución de y dado \mathbf{x} , la heterocedasticidad subyacente en estos modelos de respuesta binaria es automáticamente tomado en cuenta.

ANEXO N°5 - FICHA EPIDEMIOLÓGICA



Datos de filiación del enfermo

Nombre y apellido:

Fecha de nacimiento:/...../..... Edad(años): En menores de 2 años (meses):

Sexo:

Domicilio:

Localidad: Departamento: Tel:

Datos clínicos

Fecha de inicio de los primeros síntomas:/...../.....

Descripción clínica

Signos/síntomas	Sí	No
Tos		
Tos paroxística		
Estridor		
Apnea		
Cianosis		
Vómitos		
Síntomas catarrales		

Otros síntomas (citar):

Duración de la tos (días):

Complicaciones:

Neumonía: Sí No Ataques focales: Sí No Encefalopatía aguda: Sí No

Otras (especificar):

Tratamiento: Antibióticos: Sí No

Citar fármacos usados y duración:

.....

Evolución: Recuperación Fallecimiento Desconocida Fecha:/...../.....

Ingreso al Hospital: Sí No Fecha:/...../.....

Institución:

Servicio:

Datos de Laboratorio

Tipo de muestra recogida: Fecha:/...../.....

Cultivo: Positivo: Negativo: No realizado:

PCR: Positivo: Negativo: No realizado:

Serología:

Fórmula leucocitaria:

Datos Epidemiológicos

Fuente probable de contagio:

Tipo de caso: Probable: Confirmado:

¿Ha recibido vacuna DTP o DTP-Hib?: Sí: No: Tipo de vacuna:

Número de dosis recibidas: Fechas aproximadas/...../.....

...../...../.....

...../...../.....

...../...../.....

Última dosis recibida: Fechas aproximadas/...../.....

¿Presenta carné de vacunación? Sí: No:

Quimioprofilaxis

Sí: No: Número de adultos: Número de niños:

Contactos

Nombre y apellido	Edad	Vacuna DTP o DTP-Hib	¿Presenta sintomatología?	Fecha de toma de muestras

Identificación del informante

Apellido y nombre:

.....

Fecha de denuncia:/...../.....

Firma:

Enviar ficha y muestra refrigerada a Dirección de Epidemiología, Avda. Vélez Sarsfield 2311 (ex - Complejo Pablo Pizarro), Área Celeste, CP 50000 - CÓRDOBA. Teléfono: 0351-4688690, FAX: 0351-4688686. Celular de guardia: 0351-154020975 (recibe llamadas de teléfonos públicos)

ANEXO N°6

Aprobación Comité de Capacitación y Docencia del Hospital Infantil
Municipal 2010

CARACTERISTICAS EPIDEMIOLÓGICAS DE PACIENTES
ATENDIDOS POR COQUELUCHE EN UN HOSPITAL PÚBLICO DE
LA CIUDAD DE CÓRDOBA, DURANTE LE PERÍODO 2007-2009

Autora
Corres María Elisa

Institución: Hospital Infantil- Municipalidad de Córdoba.
Correspondencia: Corres María Elisa. Lavalleja 3050 (5000). Córdoba. Argentina
Mail: elisa_corres@yahoo.com.ar
Teléfonos: 0351- 156 342048 (M.E. Corres)



ve Bi
DR. MOISES JALIL
Comité de Docencia e Investigación
HOSPITAL INFANTIL

DR. MOISES JALIL
DIRECTOR DOCENTE DE POSGRADO
HOSPITAL INFANTIL