

Artículo original

Acceso abierto

Curva epidemiológica de *Bordetella pertussis* en el Ecuador referente a los años 1999 al 2014

Citación

Chusán J. et al. *Bordetella pertussis* epidemiological curve in Ecuador referring to the years 1999 to 2014. Revista científica INSPILIP V. (2), Número 2, Guayaquil, Ecuador.

Correspondencia

John Chusán
jchusan@inspi.gob.ec

John Chusán J *, Angélica Rivera G^a Yolanda Narváez S,^a Javier Sánchez Ch,^a Glenda Castro C^a, Luis Vivas S,^a Cesar Bedoya P,^a Héctor Logroño T,^a Érick Chusán D, María Zambrano Z^b. Patricio Vega Luzuriaga^a

^a Instituto Nacional de Investigación en Salud Pública Dr. Leopoldo Izquieta Pérez -INSPI, Guayaquil, Ecuador.

^b Hospital Roberto Gilbert Ecuador.

1. John Chusán Jiménez * jchusan@inspi.gob.ec
1. Angélica Rivera Guapulema^a arivera@inspi.gob.ec
2. Yolanda Narváez San Martín^a ynarvaez@inspi.gob.ec
3. Javier Sánchez Chóez^a jsanchez@inspi.gob.ec
4. Glenda Castro Cañarte^a gcastro@inspi.gob.ec
5. Luis Vivas Salto^a lvivas@inspi.gob.ec
6. César Bedoya Piloso^a cbedoya@inspi.gob.ec
7. Héctor Logroño Toscano^a hlogroño@inspi.gob.ec
8. Érick Chusán De La Rosa^b Erickfernando014@hotmail.com
9. María Zambrano Zambrano^b mariagiselazambrano@hotmail.com
10. Patricio Vega Luzuriaga^a tkrcbh1954@hotmail.es

Resumen

Bordetella pertussis es un cocobacilo Gram negativo aerobio estricto agente causal de la enfermedad infectocontagiosa conocida como tosferina que afecta predominantemente a lactantes, produciendo un alto índice de mortalidad. Mediante la elaboración de una curva epidemiológica del número de casos de la patología por *Bordetella pertussis* en un periodo epidémico dispuesto según etapas del tiempo, se evidenciará la evolución de los brotes en el Ecuador como aporte a la epidemiología nacional.

Como objetivo específico se determina la frecuencia de aparición de *B. pertussis*, mediante el aislamiento de la cepa se procede a describir el comportamiento epidemiológico según la frecuencia de aparición comparando los datos epidemiológicos obtenidos en Ecuador con datos en el mundo, para poder destacar la importancia de implementar nuevas técnicas de laboratorio para el diagnóstico de la tosferina.

El autor declara estar libre de cualquier asociación personal o comercial que pueda suponer un conflicto de intereses en conexión con el artículo, así como el haber respetado los principios éticos de investigación, como por ejemplo haber solicitado permiso para publicar imágenes de la o las personas que aparecen en el reporte. Por ello la revista no se responsabiliza por cualquier afectación a terceros.

El método aplicado en la investigación es descriptivo de cohorte transversal, siendo analizada la curva epidemiológica con los datos obtenidos de los aislamientos durante los años 1999 al 2014; como resultados del comportamiento epidemiológico de la *Bordetella pertussis* en el Ecuador se pueden visualizar picos en las gráficas que indican el inicio y el final de un brote, esto ocurre cada 3 a 5 años con la presencia de 0, 1 a 2 casos esporádicos entre cada una, tal como lo describen los reportes epidemiológicos de la OMS.

Los resultados obtenidos en el estudio revelan la categoría en cuanto los recursos humanos, educación y comunicación, sus dimensiones, procedimientos clínicos, técnicos para la vigilancia de enfermedades transmisibles, las técnicas de cultivo, serología, y la unidad de análisis de las muestras clínicas recibidas de las diferentes zonas del Ecuador.

Palabras clave: Epidemiología, brote, tosferina, patología, diagnóstico,

vigilancia.

Summary

Bordetella pertussis is a strict aerobic Gram negative coccobacillus, causative agent of the infectious disease known as pertussis, which predominantly affects infants, producing a high mortality rate. By means of the elaboration of an epidemiological curve of the number of cases of the pathology by *Bordetella Pertussis* in an epidemic period arranged according to time stages, the evolution of the outbreaks in Ecuador as a contribution to the National Epidemiology will be evidenced.

As a specific objective, the frequency of appearance of *B. pertussis* is determined by means of the isolation of the strain, we proceed to describe the epidemiological behavior according to the frequency of appearance, comparing the epidemiological data obtained in Ecuador with data obtained in the world, in order to highlight the importance of implementing new laboratory techniques

for the diagnosis of whooping cough.

*The method applied in the research is descriptive of a transversal cohort, the epidemiological curve being analyzed with the data obtained from the isolations during the years 1999 to 2014, as results of the epidemiological behavior of the *Bordetella pertussis* in Ecuador can be seen peaks in the graphs that indicate the beginning and end of an outbreak, this occurs every 3 to 5 years with the presence of 0, 1 to 2 sporadic cases between each, as described in the WHO epidemiological reports.*

The results obtained in the study reveal the category in terms of human resources, education and communication, its dimensions, clinical, technical procedures for the surveillance of communicable diseases, culture techniques, serology, and the unit of analysis of the clinical samples received of the different zones of Ecuador.

Key words: *Epidemiology, outbreak, pertussis, pathology, diagnosis, surveillance*

Introducción

Bordetella pertussis es una bacteria inmóvil estrictamente aeróbica que se presenta morfológicamente como cocobacilos Gram negativo solo o en pares agente etiológico de la tosferina, infección bacteriana de las vías respiratorias que afecta predominantemente a los lactantes con un alto índice de mortalidad en menores de 2 meses de edad, por este motivo esta enfermedad está bajo vigilancia por el Sistema Nacional de Salud y su notificación es obligatoria^(1,22); el huésped es el ser humano, se fija en el epitelio cilíndrico ciliado del aparato respiratorio y luego en los alveolos causando necrosis, se transmite de persona a persona transportadas en los núcleos de *plugge* que miden de 10 a 15 micras².

Se estima a nivel mundial entre 45 a 50 millones de casos y 300.000 defunciones anuales, alcanza una tasa de letalidad de hasta 4 % en países desarrollados³. En las Américas el número de casos anuales registrado oscila entre 15.000 a 34.000⁴.

Según la OMS, se produce un brote cada 3 a 5 años con casos esporádicos entre cada brote epidémico⁵. Siendo este ciclo de eventos un objetivo de control epidemiológico en el mundo, para lo cual se cuenta con procedimientos clínicos que nos permiten obtener una definición de caso en niños no vacunados, vacunados, caso confirmado, caso probable, caso descartado, las técnicas de investigación microbiológicas de alta sensibilidad, y el análisis de los datos obtenidos de los aislamientos en Ecuador durante 1999 al 2014 que evidenciarán el comportamiento epidemiológico de la *Bordetella pertussis*⁶.

Los brotes de tosferina van de 2 a 5 años en Europa y América del Norte, las estimaciones de brotes son escasas en América del Sur, África y Asia, según datos epidemiológicos obtenidos a largo plazo de 64 países de los cinco continentes sobre la periodicidad de la tos ferina⁷.

La curva epidemiológica es una representación gráfica del número de

casos de una patología dada en un periodo epidémico dispuesto según etapas del tiempo, el análisis de la curva epidemiológica constituye uno de los elementos primordiales en la investigación; así tenemos como ejemplo los referentes empíricos referidos por la OMS y la OPS, en el estudio epidemiológico de la tosferina donde Porrás-Povedano, de España, realiza la descripción del estudio epidemiológico de un brote por tosferina en Sevilla, utilizando las herramientas del sistema de vigilancia epidemiológica, que le permitió clasificar 42 casos confirmados y 16 probables⁸.

En el Ecuador como contribuiría la descripción de la curva epidemiológica formada por el número de casos confirmados y total de casos sospechosos durante los años 1999 al 2014 para controlar los brotes de *Bordetella pertussis*.

El comportamiento epidemiológico de *B. pertussis* hace que las diferentes formas

clínicas no sean tan evidentes, ocasionando un gran problema en el momento de definir el diagnóstico de la enfermedad, por la falta de información se pueden esperar resultados positivos de *Bordetella pertussis* ignorando el diagnóstico diferencial, lo que puede ocasionar que el caso no tenga un diagnóstico confirmatorio². Se propone el análisis de la curva epidemiológica de los casos confirmados positivos por medio de cultivo y serología durante los años 1999 al 2014³, evidenciando la incidencia de los brotes de *Bordetella pertussis* en el Ecuador, la utilización de otros medios de cultivo en la siembra de la muestra directa, para finalmente, establecer el diagnóstico microbiológico diferencial sensibilizando la técnica de aislamiento y lograr el crecimiento óptimo de la *B. Pertussis*, lo que nos permitirá comparar los datos epidemiológicos de *B pertussis* en Ecuador con otros datos obtenidos en el mundo.

Método

El método es descriptivo de cohorte transversal, empezamos analizando los datos obtenidos entre 1999 y 2014, se registraron un total de 3.456, la toma de muestra para la investigación de *Bordetella pertussis* fue intrahospitalaria. El factor recursos humanos está relacionado con el conocimiento de la epidemiología, complejidad del cuadro clínico y el flujo de procedimiento epidemiológico de la enfermedad, para esto se planifica utilizar como instrumento la revisión de la clínica, técnica microbiológica de investigación de tosferina, registro de base de datos y análisis de las muestras clínicas recibidas de las diferentes zonas del país.

El número de muestras procesadas de los casos sospechosos son irregulares cada año, debido a que estas dependen no solamente del cuadro clínico, sino también de la alerta epidemiológica por la presencia de casos confirmados⁹.

Hacer un diagnóstico específico de

coqueluche o *pertussis* en los pacientes con evidencia clínica de infección es uno de los muchos desafíos para el diagnóstico clínico presente en esta patología, para este estudio se aplicaron los siguientes procedimientos tanto clínico como microbiológico¹⁰.

Clínica en niños no vacunados. Que tiene la siguiente sintomatología

Puede dividirse en cuatro estadios;

- **Periodo de incubación:** Dura de 7-10 días.
- **Estadio prodrómico o catarral:** Es el más infeccioso comienza 1-2 semanas después de la aparición del organismo.
- **Estadio paroxístico o espasmódico:** Se asocia con neumonías con complicaciones, aparece después de 1-6 semanas, tos quintosa, más silbido al final de la crisis de tos, en ocasiones se acompaña de cianosis y vómito, durante este estadio no hay fiebre, ni otros síntomas sistémicos.

- **Estado de convalecencia:** Comienza por lo general dentro de las 3-4 semanas del inicio, disminuye la tos y gravedad.

Definiciones clínicas de caso según la edad del paciente

La edad gravita mucho en esta enfermedad, mientras menos edad tiene el paciente más agresivo se torna la sintomatología clínica, por este motivo pueden presentarse las siguientes categorías:

1.- En pacientes menores de 6 meses: El paciente presenta una infección respiratoria aguda que se acompaña con al menos uno de los siguientes síntomas: Apnea, cianosis, estridor inspiratorio, vómitos después de toser o tos paroxística, se considera caso sospechoso.

2.- En mayores de 6 meses hasta 11 años: El paciente presenta tos de 14 o más días de duración acompañado de uno o más de los siguientes síntomas: Tos paroxística, estridor inspiratorio o vómitos

después de la tos, sin otra causa aparente.

3.-En mayores de 11 años: El paciente presenta tos persistente de 14 o más días de duración, sin otra sintomatología acompañante.

Confirmación de casos con procedimientos microbiológicos

Para proceder a realizar la confirmación de los casos de tosferina y poder identificarlos como tal, se debe considerar las siguientes particularidades:

- Paciente con infección respiratoria que presenta tos de cualquier duración y con cultivo positivo para el agente causal.
- Paciente con clínica compatible de coqueluche con cultivos positivos y con resultados de ensayos serológicos positivos, específico para *Bordetella pertussis*.
- Paciente con clínica compatible de coqueluche y diagnóstico de laboratorio negativo y con nexo epidemiológico con casos confirmados en familiares.

Descarte de caso

Para descartar el caso de coqueluche, primero se debe revisar el diagnóstico diferencial para evitar confusión con otras enfermedades respiratorias agudas producidas por otros microorganismos, por este motivo se debe observar que la clínica sea compatible para coqueluche, y de igual forma si los datos clínicos son insuficientes, en consecuencia de lo anteriormente dicho, se deberá esperar el diagnóstico de laboratorio (negativo) y verificar que no haya nexo epidemiológico en familiares⁹.

Toma de muestra

La muestra utilizada para esta investigación se la obtiene realizando un hisopado nasofaríngeo para el estudio microbiológico por el método de cultivo, que nos permite el aislamiento del microorganismo y confirmación del caso por medio de pruebas serológicas de la cepa aislada.

Para la obtención de la muestra se

utilizaron hisopos de Dacrón para paciente pediátrico o adulto, según corresponda, introducir un hisopo en una fosa nasal, deslizándolo por la mucosa del piso de la fosa hasta tocar la pared posterior de la nasofaringe, frotar haciendo girar el hisopo para obtener una buena cantidad de secreción de la mucosa, repetir el procedimiento con otro hisopo en la otra fosa nasal; una vez hecha la maniobra se coloca la muestra inmediatamente en una solución de ácido casaminoácido 1% suplementados con cefalexina 40ug/ml agitándolo y dejándolo por un minuto, se agita el hisopo que aún contiene muestra y se coloca en medio de transporte Regan Lowe semisólido.

Conserve la muestra a 10-15 grados centígrados hasta ser procesada o derivada con packs refrigerantes en cadena de frío y acompañada con la ficha epidemiológica con los datos del paciente y firmada por el médico responsable⁹.

Cultivo

El aislamiento del agente causal en cultivo representa la metodología de referencia o patrón de oro o “estándar de oro” para el diagnóstico de la infección por *Bordetella*. Si bien es una técnica muy específica, el cultivo presenta la desventaja de poseer baja sensibilidad³.

El éxito de esta técnica puede verse influido por ciertos factores, tales como el tipo de muestra, el uso de medios de enriquecimiento y transporte, el tiempo en que se tarde entre la toma de la muestra y el cultivo, el tiempo de evolución de la enfermedad y la administración previa de antibióticos¹¹.

El mejor momento para la toma de muestra es durante la fase catarral y comienzo de la fase paroxística, se siembra en Agar Regan Lowe, pero el crecimiento no es exclusivo para *Bordetella pertussis*, por lo que crece un grupo de bacterias de morfología cocos y coco bacilar y hay que hacer el diagnóstico microbiológico diferencial con

otras bacterias por medio del cultivo, que es de suma importancia para lograr aislar las diferentes bacterias. Por esta razón se siembra la muestra en Agar Mac Conkey para diferenciar con algunas especies del género *Acinetobacter*, Agar Sangre de borrego al 5 % para diferenciar de *Streptococos alfa* y *beta hemolíticos* se incuba en estufa normal a 37 °C por 24 a 48 horas, agar chocolate suplementado para diferenciar del *Haemophilus*

influenzae y se incuba en estufa con CO₂ al 5 % a 37 °C por 24 a 48 horas; en los microorganismos mencionados se observan morfología coco bacilar y también crecen con dificultad en el Agar Regan Lowe, a pesar de ser un medio selectivo y su macroscopía es similar a las de *Bordetella pertussis*, “las colonias son pequeñas con cúpulas y brillantes con una opalescencia con madreperla blanca”⁷.

Características bioquímicas

El género *Bordetella* tiene 7 especies *B. parapertussis*, *B. pertussis*, *B. bronchiseptica*, *B. avium*, *B. Holmes*, *B. hinzii* y *B. trematum*

Bioquímica	<i>B. pertussis</i>	<i>B. parapertussis</i>	<i>B. bronchiseptica</i>	<i>B. avium</i>	<i>B. holmesii</i>
Rigan lowen	48 horas	24 horas	24 horas	24 horas	24 horas
Oxidasa	+	-	+	v	
Catalasa	+	+	+	+	
Ureasa	-	+	+	-	v
Motilidad	-	-	+	+	
Hidratos de carbono	-	-	-	-	
Citrato	-	v	+	+	
MacConkey	-	+	+	+	

Sangre de borrego	v	+	+	-	
Hemólisis	+	+	v	v	

Tabla 1. Características bioquímicas para identificación de las principales especies de *Bordetella*

Estudios serológicos

La utilización del diagnóstico microbiológico diferencial nos permite optimizar la utilización del antisuero en la confirmación de la cepa aislada.

Los estudios serológicos revisten importancia para la confirmación de la infección, la metodología que se emplea es la tradicional, un ensayo de antígeno anticuerpo ^(12,13).

Resultados

Después de 17 años de trabajo, la información es recogida en una base de datos, posteriormente se realizó un análisis estadístico.

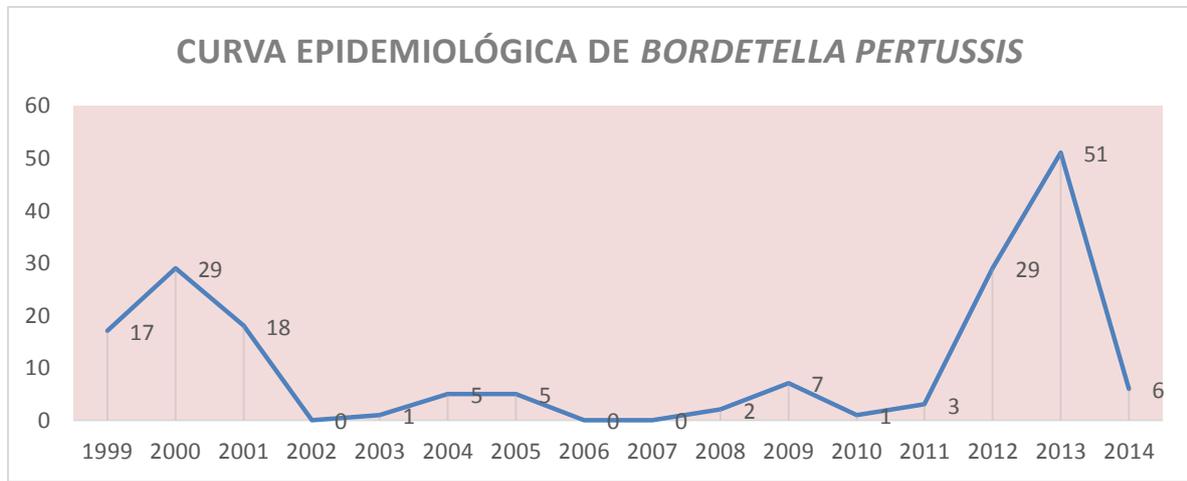


Tabla. 2 Curva epidemiológica de *Bordetella pertussis* en el Ecuador referente a los años 1999 al 2014

Descripción

De 3.399 casos por sospecha de tosferina, se obtuvo la confirmación de 175 casos

por cultivo y serología, es decir el 5,09 %.

En el año 1999 se reportaron 17 casos confirmados por pruebas de laboratorio

positivas, que corresponden al 40,48 % del total de casos sospechosos, que pone en evidencia un pico en la curva epidemiológica, lo que demuestra la presencia de un brote.

En el año 2000 se reportaron 29 casos confirmados por pruebas de laboratorio positivas, que corresponden al 19,73 % del total de casos sospechosos, el porcentaje de aislamientos demuestra la disminución del pico en la curva epidemiológica.

En el 2001 se reportaron 18 casos confirmados mediante pruebas de laboratorio positivas para *Bordetella pertussis*, que corresponden al 17,14 % del total de casos sospechosos, el porcentaje de aislamientos determina la disminución del pico, por lo tanto el brote está pasando; además, este mismo año se reportaron 9 casos positivos para *Bordetella parapertussis*.

En el año 2002 no se logró aislar ninguna cepa de *Bordetella pertussis*, lo que marcó el final del brote que duró un promedio de 3 a 4 años.

En el 2003 se reportó 1 caso confirmado por pruebas de laboratorio positivas, que corresponde al 1,51 % del total de casos sospechosos, este caso fue esporádico antes del siguiente brote.

En el año 2004 se reportaron 5 casos confirmados por pruebas de laboratorio positivas, que corresponden al 3,84 % del total de casos sospechosos, nótese el porcentaje inusual de aislamiento que pone en evidencia el inicio de un nuevo brote.

En el 2005 se reportaron 5 casos confirmados por pruebas de laboratorio positivas para *B. pertussis*, que corresponden al 4,20 % del total de casos sospechosos; el porcentaje de aislamiento evidencia el incremento de la curva hacia su pico más alto, en este año hubo 2 positivos para *B. parapertussis*.

En el año 2006 no se logró aislar ninguna cepa de *Bordetella pertussis*, esto marca el final del brote que duró 2 años.

En el año 2007 fue el segundo año que no se logró aislar ninguna cepa de *Bordetella*

pertussis.

En el año 2008 se reportaron 2 casos confirmados por pruebas de laboratorio positivas, que corresponden al 0,72 % del total de casos sospechosos, nótese el porcentaje inusual de aislamientos que pone en evidencia el inicio de un nuevo brote después de dos años sin confirmación.

En el 2009 se reportaron 7 casos confirmados por pruebas de laboratorio positivas, que corresponden al 3,13 % del total de casos sospechosos, el porcentaje de aislamiento evidencia el incremento de la curva epidemiológica hacia su pico más alto.

En el año 2010 se reportó 1 caso confirmado por pruebas de laboratorio positivas que corresponde al 0,26 % del total de casos sospechosos; el descenso brusco de la curva epidemiológica nos indica que se trata de un caso esporádico antes del siguiente brote que no demoró mucho en llegar.

En el 2011 se reportaron 3 casos

confirmados por pruebas de laboratorio positivas para *B. pertussis*, que corresponden al 1,31 % del total de casos sospechosos, nótese el porcentaje inusual de aislamientos que pone en evidencia el inicio de un nuevo brote, este año hubo 1 positivo para *B. parapertussis*.

En el año 2012 se reportaron 29 casos confirmados por pruebas de laboratorio positivas, que corresponden al 5,99 % del total de casos sospechosos, el porcentaje de aislamiento evidencia el incremento de la curva a su pico más alto.

En el 2013 se reportaron 51 casos confirmados por pruebas de laboratorio positivas, que corresponden al 5,83 % del total de casos sospechosos, el porcentaje de aislamiento evidencia la disminución del pico en la curva epidemiológica.

En el 2014 se reportaron 6 casos confirmados por pruebas de laboratorio positivas, que corresponden al 3,94 % del total de casos sospechosos; el porcentaje de aislamiento evidencia la disminución del pico en la curva epidemiológica, este

brote duró 4 años.

En la gráfica de la curva epidemiológica elaborada con los casos confirmados por pruebas de laboratorio positivas, entre los

años 1999 al 2014 se describe la presencia de brotes de tosferina cada 3 a 4 años y casos esporádicos con intervalos de cero a un caso entre cada brote.

ANÁLISIS DE DATOS: TOTAL DE MUESTRAS CASOS SOSPECHOSOS <i>B. pertussis</i>	
Media	216
Error típico	57.301687
Mediana	138.5
Moda	N/A
Desviación estándar	229.206748
Varianza de la muestra	52535.73333
Curtosis	6.195626031
Coefficiente de asimetría	2.326931819
Rango	904
Mínimo	29
Máximo	933
Suma	3456
Cuenta	16

Tabla. 3 Análisis de datos: total de muestras casos sospechosos *B. pertussis*.

Conclusiones

El diagnóstico de la tosferina en su mayor porcentaje es clínico complementado con el conocimiento de la epidemiología de la

enfermedad, juega un rol muy importante al momento de definir el caso. Conocer el comportamiento de la *Bordetella pertussis*

mediante la descripción de la curva epidemiológica nos permitirá limitar el brote, establecer un diagnóstico certero, resolverlo con medidas de control, prevención y vigilancia, es recomendable fortalecer la coordinación entre los diferentes niveles de atención de salud y potenciar la información.

El análisis de la curva epidemiológica de los brotes ocurridos entre los años 1999 al 2014 mostró que el factor predictor asociado a la aparición de un brote de coqueluche es cuando el porcentaje de aparición del total de casos sospechosos confirmados en laboratorio sobrepasa el 1,51 %. Por debajo de este porcentaje se debe considerar casos esporádicos.

Discusión

La OMS describe a la tosferina como un problema de salud pública con alta mortalidad en el mundo entero, solo en el 2008 se registró a nivel mundial 16 millones de casos con 195.000 muertes^(9,14).

La *B. pertussis* causa una infección aguda en la vía respiratoria, existen enfermedades clínicamente similares, denominada síndrome coqueluchoide, producida por *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica*, *Micoplasma pneumoniae*, virus sincicial respiratorio y adenovirus^(16,22), por lo que en este estudio se implementaron nuevas estrategias de investigación microbiológica tomando en cuenta el diagnóstico clínico diferencial, estudio microbiológico y serológico⁽¹⁸⁾.

Viviana Romanin, de Argentina, dice que la tosferina es un enfermedad endemoepidémica, con brotes cada 3-5 años en su estudio sobre la situación epidémica de coqueluche y estrategias para su control, 2002-2011, donde según las notificaciones de casos sospechosos mostraron las tendencias de los brotes, especialmente en el 2011, donde del 100 % de los casos sospechosos un 27 % fueron confirmados, el mínimo de casos 17 y el máximo 107, la mediana fue de 46 casos^(1,12,13,14,15), lo que coincide con

resultados de nuestro estudio, tal como se evidencia en la curva epidemiológica del análisis de la evolución de los brotes de *Bordetella Pertussis* con los casos confirmados por pruebas de laboratorio positivas durante los años 1999 -2014 en Ecuador, que grafica brotes de la enfermedad ocurridos cada 3 a 4 años y casos esporádicos con intervalos de cero a un caso entre cada brote, el mínimo de caso 29 el máximo 933, la mediana fue de 138.5 y la desviación estándar 229.206748.

Los hallazgos obtenidos en la investigación realizada por Víctor O, donde caracteriza el perfil clínico-epidemiológico de la infección por

Bordetella spp. y *Bordetella pertussis* en Córdoba, Argentina, entre 2011 y 2013, donde expone que es fundamental el conocimiento de la situación epidemiológica regional^(3,4), coincide con los objetivos de nuestra investigación, que describir la situación epidemiológica de los brotes de tosferina ocurridos en Ecuador durante los años 1999 -2014, encontrándose que el diagnóstico clínico es atípico y se presenta de diferente manera, según la edad del paciente, la fase de la enfermedad, condición inmunológica, la región donde se encuentre, lo que dificulta la vigilancia epidemiológica de esta enfermedad^(12,22).

Bibliografía

1. Lavayen S, Zotta C, Cepeda M, Infección por *Bordetella pertussis* y *Bordetella parapertussis* en casos con sospecha de coqueluche (2011-2015). Mar del Plata, Argentina. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2017.341.2770>
2. Rosana B. de Oliveira e Silva¹; Eneida G. Lemes-Marques^{II,*}; Marta I. C. Medeiros, Diagnóstico laboratorial da coqueluche: freqüência do isolamento de *Bordetella pertussis* de amostras clínicas, por meio da técnica de cultura realizada nos laboratórios regionais do Instituto Adolfo Lutz, São Paulo, Brasil Rev. Inst. Adolfo Lutz (Impr.) vol.66 no.2 São Paulo 2007.
3. Torres J, Godoy P, Artigues A, Brote de tosferina con elevada tasa de ataque en niños y adolescentes bien vacunados, 2011. ELSEVIER. Disponible en: <https://www.doi.org/10.1016/j.eimc.2011.04.005>.
4. Broutin H, Viboud C, Grenfell BT, et al Impact of vaccination and birth rate on the epidemiology of pertussis: a comparative study in 64 countries *Proc Biol Sci/ Royal Soc* 2010 277 3239 45.
5. Romanin V, Agostinho V, Califano G, et al Situación epidemiológica de coqueluche y estrategias para su control. Argentina, 2002-2011. Disponible en <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2014.413>
6. Bouchez and Guiso, 2014, Laboratory Manual for the diagnosis of whooping cough caused by *Bordetella pertussis*. Edición:WHO/IVB/14.03. Institut Pasteur, París, Francia. Disponible en <http://www.who.int/iris/handle/10665/127891>

1. BELTRÁN SILVA, Sandra et al. Consenso para el diagnóstico clínico y microbiológico y la prevención de la infección por *Bordetella pertussis*. *Salud Pública de México*, [S.l.], v. 53, n. 1, p. 57-65, ene. 2011. ISSN 1606-7916. Disponible en: <<http://www.saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/7023>>
2. Bouchez V, Guiso N, *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis*, vaccines and cycles of whooping cough *Pathog Dis* (2015) 73 (7): ftv055. DOI <https://doi.org/10.1093/femspd/ftv055>
3. Porras-Povedano M, Roldán-Garrido A, Santacruz-Hamer V, Brote epidémico por tos ferina en Écija (Sevilla), 2016. *Revista Española de Salud Pública* 2017911-10. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=17049838008>.
4. World Health Organization. Immunization, Vaccines and Biologicals. Pertussis. Geneva: World Health Organization, 2012. Disponible en: <http://www.who.int/immunization/topics/pertussis/en/index.html>.
5. Koneman, E. (2008). *Koneman Diagnóstico Microbiológico Texto y Atlas en color 6ta. edición*. Buenos aires: Editorial Médica Panamericana S.A. Disponible en <https://www.medicapanamericana.com/.../Koneman-Diagnostico-microbiologico.html>
6. Mansour M, Karimi A, Sadeghi H, Sensitivity and specificity of the World Health Organization pertussis clinical case definition. *International Journal of Infectious Diseases*, 2010-12-01, Volúmen 14, número 12, páginas e1072-e1075, Copyright © 2010 International Society for Infectious Diseases.
7. Skowronski M. Carotid Artery Dissection as a Possible Severe Complication of Pertussis in an Adult: Clinical Case Report and Review, *Clinical Infectious Diseases* (2003). Recuperado a partir de: <https://academic.oup.com/cid/article-lookup/doi/10.1086/344776>
8. WHO immunization, Vaccines and Biologicals: Summary of the SAGE April 2014 Meeting 2014a.
9. Pittman, Williams D, Friedman AD M. (1984). Genus *Bordetella*. *Manual of Determinative bacteriology vol.1*, 388-393. 6ta. edición. Buenos aires: Editorial Médica Panamericana S.A. Disponible en <https://www.medicapanamericana.com/.../Koneman-Diagnostico-microbiologico.html>
10. Gentile A, Infección por *Bordetella pertussis*. *Archivos argentinos de pediatría*, 1668-3501.

11. Giayetto Víctor O, Blanco Sebastián, Mangeaud Arnaldo, Barbás María G, Cudolá Analía, Gallego Sandra V. Features of *Bordetella pertussis*, *Bordetella spp.* infection and whooping cough in Córdoba province, Argentina. Rev. chil. infectol. [Internet]. 2017 Abr; 34 (2): 108-115. Disponible en: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182017000200002](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182017000200002&lng=es) &lng=es. <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182017000200002>.
12. Nieto J, Luziani K, Montesdeoca A, Hospitalizaciones por *Bordetella pertussis*: experiencia del Hospital del Niño de Panamá, periodo 2001 – 2008. Disponible en <https://www.clinicalkey.es/#!/content/playContent/1-s2.0-S1695403309006833?returnurl>
13. MacNeil A, Dietz V, Cherian TH, Vaccine preventable diseases: Time to re-examine global surveillance data. Vaccine, 2014-04-25, volume 32, número 20, páginas 2315-2320 Copyright 2014.
14. Organización Mundial de la Salud. Reglamento Sanitario Internacional. WHO. Recuperado a partir de <https://www.scribd.com/document/.../2013-Vigilancia-en-Salud-en-Suramerica>
15. Sanz J, Ory Manchón F, et al. Diagnóstico de laboratorio de tos ferina. Papel de la serología, 2017. Disponible en : <http://www.elsevier.es>, day 14/06/2017
16. OMS. (2012). Informe Final de la XIX y XX Reunión del Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades. *Alerta epidemiológica*, 1-3. Recuperado a partir de https://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc