

## EVOLUCION DE LA COQUELUCHE EN LA ARGENTINA A FINALES DEL SIGLO XX

CLARA A. RIVA POSSE<sup>1</sup>, ISABEL N. P. MICELI<sup>2</sup><sup>1</sup>Delegación Sanitaria Federal en Río Negro, Ministerio de Salud de la Nación; <sup>2</sup> Sector Epidemiología Area Programática, Hospital Nacional Prof. Dr. A. Posadas, El Palomar

**Resumen** Se analizaron los datos de morbilidad y mortalidad por coqueluche y su relación con la cobertura de vacunación con vacuna triple bacteriana (DPT), entre los años 1969 y 2000 inclusive, con base en la información disponible en los registros nacionales. Se calcularon el porcentaje de variación anual promedio y las medias geométricas de las tasas de notificación y mortalidad, por períodos, y los coeficientes de correlación entre las mismas y entre cada una de ellas y la cobertura de vacunación. La variación anual promedio, de la tasa de notificación para el período 1969-2000 fue -14.34 y para 1980-2000 -17.26 y la correspondiente a la tasa de mortalidad para 1980-2000 fue -10.41. Las coberturas de vacunación del niño menor de un año (3 dosis), fueron del 44.4% en 1980; inferiores al 60% hasta 1982 y mayores al 80% a partir de 1990. Se observó una correlación inversa altamente significativa entre (a) la implementación de la vacunación, el aumento de su cobertura, la introducción de la quinta dosis a los 6 años de edad, y (b) las tasas de incidencia y mortalidad. Se observó además que en nuestro país existe poco conocimiento sobre la ocurrencia de la enfermedad en el adulto y que no se cuenta con estudios poblacionales sobre la eficacia de la quimioprofilaxis con eritromicina, durante brotes epidémicos. Se proponen estrategias para la mejor vigilancia y control de esta enfermedad.

**Palabras clave:** coqueluche, incidencia, mortalidad, vacunación

**Abstract** *Pertussis: its evolution in Argentina at the end of the Twentieth Century.* The objective of this study was to analyze data of pertussis morbidity and mortality in Argentina and vaccination coverage with combined pertussis vaccine (DwPT), which was available from 1969 until 2000 inclusive, and to investigate their interrelation. A retrospective study was performed based on National Registers. Notification and mortality annual mean variation rates and geometric mean rates, by periods, were analyzed, and correlation coefficients between each one of them and with vaccination coverage were calculated. Notification annual mean variation rates for 1969-2000 were -14.34 and for 1980-2000 -17.26; mortality annual mean variation rates for 1980-2000 was -10.41. Vaccination coverage in infants up to one year of age (3 doses) was 44.4% in 1980; less than 60% until 1982 and higher than 80% after 1990. A highly significant inverse correlation was observed, between (a) vaccine implementation, increase in its coverage, introduction of a fifth vaccine dose, and (b) notification and mortality rates. It was observed during the study, that in our country there is a relatively little knowledge about disease occurrence in adults, and an apparent absence of population-based studies performed on the efficacy of erythromycin chemo profilaxis in epidemics outbreaks. Based on these data, strategies for a better surveillance and control of pertussis, are exposed.

**Key words:** pertussis, incidence, mortality, vaccination

Descrita en el siglo XVI, la coqueluche, también denominada tos ferina, pertussis y comúnmente en nuestro país, tos convulsa, es una enfermedad bacteriana aguda de las vías respiratorias. Es altamente contagiosa, endemo-epidémica, tiene distribución universal y su notificación es obligatoria (clase 2B)<sup>1,2</sup>.

El agente etiológico aislado y descrito en 1906, es la *Bordetella pertussis* (Bp). La infección por *Bordetella*

*parapertussis*, que cursa con un cuadro más leve, es menos frecuente. El único huésped es el ser humano, se transmite por las secreciones respiratorias y se ha comprobado la infección asintomática. Otros microorganismos, especialmente algunas clases de adenovirus y clamidias, pueden presentar cuadros "coqueluchoideos" que hacen necesario el diagnóstico diferencial<sup>3</sup>.

Afecta principalmente a niños menores de 5 años y con potencial gravedad, mayor riesgo de complicaciones y mortalidad, a menores de 6 meses. Estos adquieren usualmente la enfermedad de niños mayores o adultos que pueden ser asintomáticos o presentar tos atribuida a otras etiologías<sup>4</sup>.

Recibido: 12-V-2004

Aceptado: 6-X-2004

**Dirección postal:** Dra. Isabel N. P. Miceli, Cabello 3755, 1425 Buenos Aires, Argentina  
FAX: (54-11) 4802 6965

e-mail: imiceli@intramed.net

Si bien siempre se conoció la existencia de la enfermedad en los adultos, es creciente el número de estudios que confirman su importancia como causa de tos persistente, que al no ser diagnosticados ni tratados se convierten en una fuente importante de transmisión de Bp a sus contactos, lo cual es relevante en trabajadores de la salud, de la educación o cuidadores de niños. Se conoce que el contagio intrafamiliar es del 75 al 90% y el escolar de 50 a 80%<sup>1, 3-8</sup>. Es más frecuente en el sexo femenino, en especial en mayores de 10 años de edad. 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% y en los países desarrollados de 0.04%. En un seguimiento de 4 años en EE.UU., la letalidad hospitalaria fue de 0.7%<sup>9-11</sup>.

Clínicamente la coqueluche evoluciona en 2 fases, la primera, 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 –fase catarral–, que progresa en 1 a 2 semanas 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–, concluyendo cada episodio con un estridor inspiratorio característico, seguido por vómitos. Si bien el paciente aparece comprometido durante las crisis, generalmente está afebril. En lactantes menores de 3 meses, son comunes las crisis de apnea, cianosis y/o convulsiones, en tanto que en los adolescentes y adultos, cursa sólo con tos seca persistente, no característica<sup>1, 3</sup>.

El manejo médico de los casos de tos convulsa es fundamentalmente de apoyo. Con el fin de evitar la diseminación de la enfermedad, se efectúa tratamiento en el enfermo para eliminar la Bp de las secreciones, y quimioprofilaxis en los convivientes, siendo la eritromicina el antibiótico de elección<sup>1, 12-14</sup>.

La dramática caída de las tasas de infección por Bp, a nivel mundial, ha sido coincidente con el aumento de la cobertura masiva con la vacuna celular combinada difteria-tétanos-pertussis (DPT). Esta se comenzó a aplicar en la década del 40 del siglo pasado, y presenta una eficacia que oscila entre el 70 y 90%, y una inmunidad que perdura entre 4 y 10 años, disminuyendo progresivamente a partir de los 4 años<sup>3</sup>. No tiene acción protectora contra la *Bordetella parapertussis*<sup>10, 14</sup>.

La importancia de la coqueluche, que fue una de las afecciones más comunes de la infancia, ha ido disminuyendo de 1 982 549 casos notificados por 173 países en 1980, a 443 244 en 1990 (167 países) y a 150 011 en 2000 (147 países)<sup>15</sup>. No obstante, continúa siendo un problema de salud pública debido a su persistencia en algunos países, y en otros, con altas coberturas de vacunación, a su reemergencia. Esta última, podría deber-

se a variaciones de las cepas circulantes, con respecto a la vacunal, en su proteína pertactina y en la toxina pertussis<sup>15-18</sup>.

El objetivo del presente trabajo fue analizar la evolución en Argentina de la morbimortalidad por coqueluche y su interrelación con la cobertura de vacunación, en los últimos decenios del siglo XX, y proponer estrategias para su mejor vigilancia y control.

## Material y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, mediante la revisión y análisis de los datos de notificación, mortalidad y de la cobertura de vacunación con vacuna triple bacteriana celular (DPT), disponibles en nuestro país hasta el año 2000 inclusive, para establecer las tendencias y su posible interrelación. Los registros de notificación fueron proporcionados por el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) de la Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud de la Nación, que al momento de realización de este estudio disponía de registros completos desde 1969<sup>19</sup>. Los datos de mortalidad se tomaron del Programa Nacional de Estadísticas de Salud del Ministerio de Salud de la Nación<sup>20</sup>.

Las coberturas de vacunación (fuente: Departamento de Inmunizaciones - Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud de la Nación) fueron calculadas en el Centro de Informática de dicha Dirección, con base en las dosis aplicadas y el número de recién nacidos, proporcionados por las provincias. Dichos datos disponibles a partir de 1980, están referidos al menor de un año (3 dosis). Los datos históricos de cobertura con 4ª dosis y revacunación al ingreso escolar son incompletos, por lo que no se analizaron en este estudio. Para calcular las tasas de morbilidad y mortalidad se utilizaron los datos de población de los censos y estimaciones “intercensales”, brindados por el Instituto Nacional de Estadísticas y Censos (INDEC).

Se calcularon los promedios de las tasas de notificación y mortalidad por períodos, eligiéndose como límites de los mismos los correspondientes a grandes cambios en la tendencia de los valores. Para su cálculo se utilizó la media geométrica. Este cálculo tiene la propiedad de evitar la distorsión que producen los valores extremos (muy altos o muy bajos) sobre la media aritmética. Se calculó la variación anual promedio por períodos mediante el método de cuadrados mínimos y los coeficientes de correlación entre las mismas, para evaluar su coherencia, y entre cada una de ellas y la cobertura de vacunación, mediante la prueba de correlación no paramétrica de Spearman, debido a que la distribución de los datos no es normal, y el test de t para datos apareados. Para la realización de los cálculos, se utilizaron los programas Microsoft Excel 2000® 9.0.2719 y SSPS® 10.0 1999.

## Resultados

La notificación de la coqueluche se realiza en nuestro país de acuerdo con la Ley Nacional N° 15.465 de Notificación Obligatoria de Enfermedades de 1961, que derogó a la Ley Nacional N° 12.317 de Declaración Obligatoria de Enfermedades Contagiosas o Transmisibles, promulgada en 1936. Los registros existentes están completos desde 1969. Hasta 1994, la información era sólo numérica por jurisdicción, pero a requerimiento del

SINAVE, a partir de entonces las jurisdicciones deben notificar todo caso sospechoso de tos convulsa, en forma numérica, con aclaración del grupo de edad, sin especificar sexo, con periodicidad semanal y ámbito

geográfico provincial. Coqueluche está incluida en la Vigilancia Intensificada de Enfermedades Inmunoprevenibles que obliga a la investigación de cada caso. Esta información es publicada en Boletines Nacionales se-

TABLA 1.- Cobertura con tres dosis de vacuna DPT, notificación de casos y mortalidad por coqueluche todas las edades. Número, tasa por 100 000 habitantes y variación anual promedio. República Argentina 1969-2000

Año	Cobertura DPT %	Número	Notificaciones Tasa/ 100 000	Variación Anual Promedio	Número	Mortalidad Tasa/ 100 000	Variación Anual Promedio
1969		19555	83.46				
1970		13975	58.85				
1971		22830	93.75				
1972		38864	156.94				
1973		29982	119.03				
1974		23733	93.95				
1975		10317	39.60				
1976		44447	167.85				
1977		44875	166.75				
1978		17014	62.21				
1979		19597	70.52				
				+0.13			
1980	44.40	27203	97.34		128	0.46	
1981	49.20	21695	75.61		117	0.41	
1982	58.20	6383	21.89		29	0.10	
				-52.58			-53.39
1983	61.30	6115	20.64		45	0.15	
1984	62.30	16092	53.47		108	0.36	
1985	65.60	4654	15.23		40	0.13	
1986	66.90	1952	6.29		27	0.09	
				-38.25			-23.51
1987	75.10	8609	27.65		38	0.12	
1988	79.90	3685	11.69		56	0.18	
1989	79.60	2943	9.22		34	0.11	
				-42.26			-6.59
1990	87.10	2012	6.22		31	0.10	
1991	80.00	2330	7.14		30	0.09	
1992	80.70	2166	6.53		39	0.12	
1993	81.00	1201	3.57		21	0.06	
1994	82.30	1497	4.38		38	0.11	
1995	84.90	1208	3.47		23	0.07	
				-13.28			-5.33
1996	82.80	767	2.18		17	0.05	
1997	85.73	643	1.80		15	0.04	
1998	83.86	807	2.23		11	0.03	
1999	85.85	665	1.82		10	0.03	
2000	82.53	576	1.56		15	0.04	
				-6.43			-7.76
1980-							
2000				-17.26			-10.41

manales y anuales y proviene mayoritariamente de establecimientos del subsector público<sup>19</sup>.

El Manual de Normas y Procedimientos del SINAVE actualizado en 2000, de acuerdo con OPS/OMS y el Centro para Control de Enfermedades (CDC, Atlanta), clasifica como "caso sospechoso" a la persona con tos persistente durante 14 o más días y al menos uno de los siguientes síntomas: tos en paroxismos, con presentación de estridor inspiratorio y/o vómitos inmediatamente posteriores al ataque, sin otra causa que lo justifique. Cuando el caso se diagnostica por cultivo y aislamiento de la *Bordetella*, o detección de la secuencia genómica por reacción en cadena de la polimerasa (PCR) o por estar vinculado epidemiológicamente a un caso ya confirmado por laboratorio, se define como "caso confirmado". A los casos sospechosos sin estudios de laboratorio y sin nexo epidemiológico conocido, se los clasifica como "casos probables"<sup>19, 21, 22</sup>.

La vacuna antipertussis celular se aplica en nuestro país desde la década del 70, junto con los toxoides diftérico y tetánico, como componente de la triple bacteriana (DPT). Hasta 1985, sólo se aplicaban 4 dosis a partir de los 2 meses de edad, las 3 primeras cada 4 semanas y la cuarta al año de la última dosis. En la Actualización de las Normas de 1985, debido a que se observa que los escolares contagian a sus hermanos lactantes, se agrega la 5ª dosis a los 6 años (entonces ingreso escolar) y se cambia el esquema de vacunación, indicando las 4 primeras dosis a los 2, 4, 6 y 18 meses de edad, acompañando a la vacuna Sabin. En noviembre de 1998, se incorpora la vacuna contra el *Haemophilus influenzae* serotipo b (DPTHib) para las 4 primeras dosis, conservándose el esquema citado<sup>23-26</sup>.

De 1969 hasta 1979 inclusive, la notificación anual de coqueluche en Argentina presenta brotes epidémicos cada 3 años, cuyos picos más altos se presentan en 1972 y 1976/77, coincidiendo este último con una epidemia de

sarampión (Tabla 1). La media geométrica de la tasa anual de notificación para ese período en que no se cuenta con registro completo de mortalidad, ni de cobertura de vacunación, es de  $91.86 \pm 1.60$  por 100 000 habitantes (Tabla 2). Durante la década del 80, aunque la tendencia es descendente, todavía se producen brotes con la misma periodicidad pero con menor incidencia. En el trienio 1980 a 1982, el descenso anual promedio de la tasa de notificación es de 52.58%, coincidente con la elevación del 31% en la cobertura de vacunación con DPT. La disminución anual promedio de la tasa de notificación de 1983 a 1986 es 27% menor que en el período anterior. En 1984, nuevamente en coincidencia con una epidemia de sarampión, vuelve a producirse un aumento en la tasa de notificación, disminuyendo al año siguiente en un 71.52%. A partir de entonces no se observan tasas mayores de 28% en el resto del período. En el trienio 1987-1989 se incrementa nuevamente el descenso anual promedio, para, desde 1990, irse desacelerando en paralelismo con el mantenimiento de los valores de la cobertura de vacunación. La variación anual promedio de 1980-2000 es de -17.26% y de todo el período 1969-2000 de -14.34%. A pesar del descenso sostenido de las tasas de 1988 en adelante, sigue existiendo una fluctuación trianual con leves elevaciones de los valores. Cuando se comparan las tasas de incidencia anual promedio de los períodos mencionados, los mayores cambios se observan en los períodos 1980-1982, siendo 3.02 veces mayor que la de 1983-1986 y 1987-1989, que es 3.23 veces superior que la de 1990-1995 (Tabla 2).

El número de casos notificados en 2000 es 47 veces menor que en 1980 (Tabla 1). El dato de la edad está disponible en el 25% de los casos totales del país en 1995 y 79% en 2000. Cuando se comparan los datos de ambos años, se observa que la proporción de los niños menores de 1 año, sobre el total de casos, no varía significativamente, en tanto que la proporción del grupo

TABLA 2.- Notificación y mortalidad por coqueluche por períodos. Media geométrica, desvío estándar e intervalo de confianza 95% de la tasa por 100 000 habitantes. República Argentina, 1969-2000

Período	Notificación			Mortalidad		
	Media	D. estándar	IC 95%	Media	D. estándar	IC 95%
1969-1979	91.86	1.6	66.98-125.99			
1980-1982	54.41	2.22	7.48-395.60	0.25	2.34	0.03-2.19
1983-1986	18.03	2.42	4.43-73.45	0.16	1.81	0.06-0.41
1987-1989	14.39	1.78	3.42-60.47	0.13	1.3	0.07-0.26
1990-1995	4.45	1.54	2.99-6.61	0.09	1.3	0.07-0.12
1996-2000	1.9	1.16	1.58-2.29	0.04	1.27	0.03-0.05
1980-2000	8.3	3.49	4.70-14.65	0.1	2.19	0.07-0.14

TABLA 3.— Notificación de coqueluche por grupos etáreos. Número, tasa por 100 000 habitantes y porcentaje. República Argentina, 1995 y 2000

Grupo etáreo	Número	1995 * Tasa/ 100 000	%	Número	2000 ** Tasa/ 100 000	%
< 1 a	117	17.76	39.26	201	28.64	43.98
1-4 a	117	4.46	39.26	89	3.18	19.47
5-9 a	37	1.15	12.42	77	2.25	16.85
10-14 a	21	0.67	7.05	46	1.38	10.07
15-49 a	4	0.02	1.34	40	0.22	8.75
> 50 a	2	0.03	0.67	4	0.05	0.87
Total	298	3.47	100.00	457	1.56	100.00

\* total de notificados 1208 \*\* total de notificados 576

etéreo de 15 a 49 años es 6 veces mayor en 2000 con respecto a 1995. Las tasas por 100 000 habitantes, para menores de 1 año y para el grupo etáreo de 15 a 49 años, eran respectivamente 17.78 y 0.02 en 1995 y 28.64 y 0.22 en 2000 (Tabla 3).

La incidencia en nuestro país presenta variaciones locales anuales, con manifestación de brotes circunscritos a ciudades o poblaciones en las diferentes provincias<sup>19</sup>. En 1999/2000 se observó un brote en la zona andina de Río Negro y Chubut. Esta última provincia no había adoptado la norma de vacunar al ingreso escolar con la 5ª dosis, de acuerdo con la actualización de la Norma Nacional de Vacunación de 1985<sup>25</sup>. La tasa de notificación para el conjunto del país, para todas las edades, fue en el año 2000, de 1.56/100 000, en tanto que la de Río Negro fue de 7.9 y la de Chubut de 18.97 (13 veces mayor que la nacional). Con respecto a los menores de un año, las tasas del país, Río Negro y Chubut fueron respectivamente 28.64, 146.10 y 401.61 (14 veces mayor) y las de 10 a 14 años de edad 1.38, 13.05 y 13.66 (10 veces mayor).

De 1980 a 1999 inclusive, la tendencia de la mortalidad por coqueluche es claramente descendente, con una curva que concuerda con la de notificaciones, (Tabla 1 y Fig. 1) excepto en el bienio 1987-1988, en que el pico de mortalidad se retrasa un año con respecto al de la incidencia notificada. El descenso anual promedio durante el trienio 1980-1982 acompaña al correspondiente a la notificación, pero el mismo se desacelera a partir de 1983 para disminuir su descenso en forma marcada desde 1987. Vuelve a aumentar levemente en 1996, cuando el descenso anual promedio hasta 2000 se empareja con el de la notificación. La media geo-métrica por período puede observarse en la Tabla 2. El descenso anual promedio total del período es de 10.70% (Tabla 1). El número de fallecidos de 2000 es 8 veces menor que en

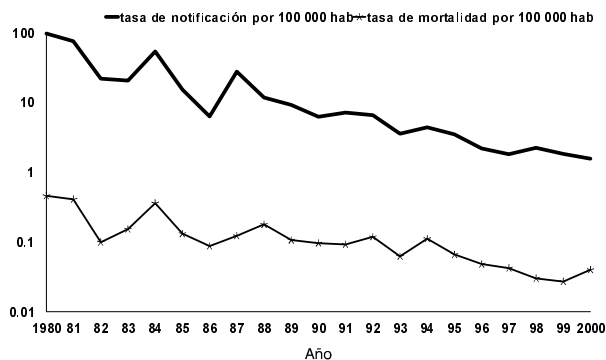


Fig. 1.— Tasa de notificación y de mortalidad por coqueluche por 100 000 habitantes, en escala semilogarítmica. Argentina 1980-2000

1980, en tanto que la tasa es 11 veces menor. Con excepción de 8 casos: 3 en 1980 y 1981 y 1 en 1983 y 1984 respectivamente, todos los registros de casos fallecidos presentan el dato de la edad. El descenso de la mortalidad va acompañada con un aumento de la proporción de los menores de un año, aportando a la mortalidad infantil. Dicha proporción es de 70.80% en el trienio 1980-1982, 85.00% en el período 1983-1986, 87.89% de 1987-1989, 90.45% desde entonces a 1996 y llega al 100% de los casos a partir de 1997 (Tabla 4). En la serie total 1980-2000, el 95.41% de los fallecidos son menores de 5 años, 85.89% menores de 1 año y 16 fallecidos (1.83% del total) mayores de 55 años. No se constataron fallecimientos en los otros grupos etáreos.

En cuanto al sexo, se destaca el predominio femenino en todos los años (salvo 1982 y 1996), con una razón de masculinidad total de 0.42. La misma es de 0.31 en el grupo de 7 a 27 días de edad y se mantiene hasta el

TABLA 4.- Mortalidad por coqueluche por grupos etáreos. Número, tasa por 100 000 habitantes y porcentaje. República Argentina, 1980, 1995 y 2000

Grupo etáreo	Número	1980 * Tasa/ 100 000	%	Número	1995 Tasa/ 100 000	%	Número	2000 Tasa/ 100 000	%
< 1 a	100	14.34	80.00	21	3.19	91.30	15	2.14	100.00
1-4 a	22	1.13	17.60	1	0.04	4.35			
5-9 a	1	0.04	0.8						
10-14 a									
15-49 a	1	0.01	0.8						
> 50 a	1	0.02	0.8	1	0.01	4.35			
Total	125	0.46	100.00	23	0.07	100.00	15	0.04	100.00

\* Total de fallecidos 128

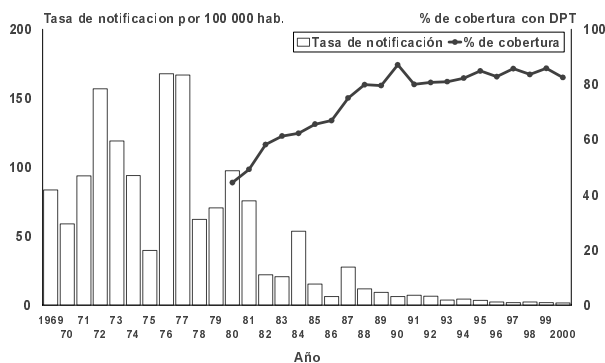


Fig. 2.- Tasa de notificación por coqueluche por 100 000 habitantes y cobertura con vacuna DPT (DPTHib desde 1998). Argentina 1969-2000

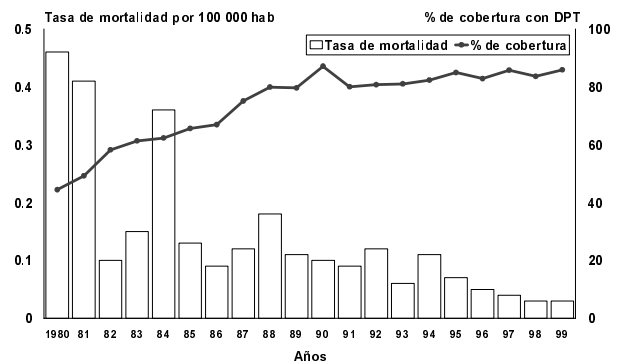


Fig. 3.- Tasa de mortalidad por coqueluche por 100 000 habitantes y cobertura con vacuna DPT (DwPTHib desde 1998). Argentina 1980-1999

grupo de 35 a 39 años, con una relación de hombres a mujeres de 1:3. Sólo en los mayores de 55 años predomina el sexo masculino.

El coeficiente de correlación entre tasas de notificación y tasas de mortalidad del período 1980-1999, para 21 pares de datos arroja un valor  $r = 0.9117$ ,  $p < 0.0001$  y el test de t para muestras apareadas es  $t(N-2) = 3.177$ ,  $p = 0.0047$ .

La cobertura de vacunación con DPT de menores de 1 año con 3 dosis, en 1980 es de 44.4%; hasta 1982 inclusive es inferior al 60%, desde 1987 y hasta 1989 se encuentra en cifras mayores del 75%, pero es recién a partir de 1990 que se mantiene superior al 80%, no sobrepasando hasta 2000 el 87.1% logrado en 1987 como resultado de una campaña de vacunación realizada por la existencia de brotes de difteria (Tabla 1).

El coeficiente de correlación del porcentaje de cobertura de vacunación con las tasas de notificación del período estudiado para 21 pares de datos (1980-2000) presenta un valor  $r = -0.8870$ ,  $p < 0.0001$ , y el test de t para muestras apareadas es  $t(N-2) = -6.846$ ,  $p < 0.0001$  y los respectivos de la cobertura con las tasas de mortalidad para 21 pares de datos (1980-2000), un valor  $r$  de  $-0.7870$ ,  $p < 0.0001$  y el test de t para muestras apareadas  $t(N-2) = -26.474$ ,  $p < 0.0001$ . En la Fig. 2 se observan las tasas nacionales de notificación del período 1969-2000 y la cobertura con vacuna DPT 1980-2000 y en la Fig. 3 las tasas de mortalidad y dichas coberturas, 1980-2000.

Si bien la quimioprofilaxis es ampliamente indicada durante los brotes epidémicos, no contamos con estudios poblacionales nacionales de cumplimiento y eficacia en nuestro país.

## Discusión

La vigilancia epidemiológica de las enfermedades inmunoprevenibles detecta los brotes epidémicos, las áreas poblacionales de alto riesgo, los grupos étnicos susceptibles y el efecto de la vacunación sobre la morbimortalidad<sup>27</sup>.

Para que la notificación de las enfermedades sea confiable, debe cumplir varios requisitos. El primero es una buena definición de "caso", le siguen; el sentido de alarma de la población para consultar, el conocimiento que de la enfermedad tenga el equipo de salud, la disposición de sus integrantes a realizar la denuncia epidemiológica y un método de confirmación de laboratorio que haya demostrado conjuntamente un alto nivel de sensibilidad, especificidad y operatividad. Si alguno de los mismos no se cumple existirá un subregistro que se alternará con un "sobre-registro" de casos, durante los picos epidémicos.

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

La confirmación diagnóstica por el cultivo y la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), de alta sensibilidad y especificidad, son complejos y costosos. La PCR, además, para ser confiable debe realizarse en condiciones muy estrictas, con controles de calidad internos y externos, y requiere de una tecnología sólo disponible en pocos laboratorios de nuestro país. Por otra parte, no reemplaza a la bacteriología, necesaria para la tipificación molecular de la Bp y para medir sensibilidad a los antibióticos. Se debe aclarar que el diagnóstico de certeza en un brote de la enfermedad, no necesita ser realizado en todos los pacientes, bastando con los primeros de cada grupo de casos (*cluster*).

Por todo lo anterior, la notificación de esta enfermedad presenta sesgos. Al comparar los datos con los de otros países, por las variaciones en los requisitos para la notificación, los sesgos se potencian, pero al ser relativamente constantes, los datos son útiles para expresar tendencias<sup>27</sup>.

Como en la notificación, también existen sesgos en los datos de mortalidad. Con base en la revisión de los certificados de defunción, la veracidad del dato depende de la pericia diagnóstica del médico que lo firma, de la experiencia del auxiliar administrativo que lo vuelca al sistema estadístico y de la superposición de diagnósticos existente en la Codificación Internacional de Enfermedades (CIE 10)<sup>28, 29</sup>.

Dadas estas dificultades en obtener el diagnóstico de confirmación, el médico consigna en los certificados de defunción "síndrome coqueluchoide", diagnóstico inespecífico que se codifica como J98.4 "Otros trastornos del pulmón". Sólo queda registrado como A37.9 "Coque-

luche", si se pudo realizar la investigación bacteriológica o epidemiológica del caso<sup>29</sup>.

No obstante, en los datos analizados en esta revisión, el coeficiente de correlación entre las tasas de notificación y mortalidad, que provienen de fuentes diferentes, manifiesta una relación directa muy significativa, lo que les otorga confiabilidad. Por otra parte, es probable que pacientes no notificados, luego sean contabilizados como fallecidos por la enfermedad. Al descender la mortalidad global, la misma se mantiene en los menores de un año, que constituyen el grupo étnico más vulnerable y con menores probabilidades de estar vacunados.

Los cambios en la evolución epidemiológica de las enfermedades inmunoprevenibles dependen de su transmisibilidad, de la eficacia y efectividad de la vacuna y de la cobertura lograda. De aquí la importancia de mantener la continuidad de altas coberturas.

Antes de alcanzar una cobertura vacunal del 75% con DPT en la Argentina, se observaban picos epidémicos cada 3-4 años. Aunque la protección conferida por la vacuna no supera el 90% y en el período estudiado la cobertura en niños menores de un año no fue mayor del 87%, a su persistente aumento ha correspondido un descenso sostenido de la tasa de notificación. Estos datos concuerdan con el patrón epidemiológico descrito en otros países<sup>15</sup>.

En Suecia, Japón, Reino Unido, Rusia, Irlanda, Italia, ex Alemania Federal y Australia, países con movimientos anti-vacuna pertussis, la tasa de incidencia de la enfermedad es 10 a 100 veces superior a la de los que adoptaron la vacunación masiva<sup>30, 32</sup>.

Aunque no contamos con datos históricos completos de cobertura a los 6 años de edad, es posible que la interrupción de brotes con altas tasas, observada luego de 1987, se debiera a la incorporación de la vacuna DPT al ingreso escolar, con la Actualización de las Normas Nacionales de Vacunación de 1985, disminuyendo la incidencia en escolares, que actuaban como fuentes de contagio de sus hermanos lactantes. Avalaría esta hipótesis el brote observado desde 1999 en la provincia de Chubut (no aplicaba la 5ª dosis), iniciado en niños de 10 a 12 años, con alta morbilidad en menores de 1 año, no vacunados o con esquemas incompletos.

En el período 1980-2000, se observó un coeficiente de correlación negativo altamente significativo, entre la cobertura de vacunación y las tasas de incidencia y de mortalidad.

Al mismo tiempo, la vacunación generalizada reduce la posibilidad de adquirir inmunidad inducida por exposición natural durante la niñez, que confiere una mayor y más duradera protección<sup>14, 32</sup>. Este hecho produce un corrimiento de la incidencia hacia adolescentes y adultos. Las personas mayores de 22 años, que no han padecido la enfermedad y por ser mayores de 6 años en 1986, no cuentan con la 5ª dosis de vacuna antiper-tussis,

presentan mayor susceptibilidad a infectarse y transmitir la enfermedad. En consecuencia, se puede inferir que existe en nuestro país un crecimiento de la población adulta susceptible.

En EE.UU., luego de un descenso del 98 % desde 1940 hasta 1976, que fue el año de menor incidencia, se observó un lento pero persistente incremento de los casos notificados. El mismo puede deberse a dos factores: al cambio en ese país de los criterios de notificación a partir de 1995 y a un real aumento de la circulación de Bp, expresado por el número de casos en lactantes. El cambio en la notificación, que incorpora como casos confirmados a aquellos positivos al PCR o con nexo epidemiológico con un caso confirmado, permite incluir especialmente a los pacientes de 10 o más años de edad<sup>18</sup>.

La curva de descenso del número de casos en nuestro país en la década del 80 es similar a la observada en EE.UU. en la década del 70. Tal vez cabría esperar, sin disminuir la cobertura de vacunación, un aumento de la tasa de incidencia en la Argentina, a partir de la modificación del sistema de notificación establecido en el año 2000, que ya se comenzó a notar durante ese año. Igualmente, es importante señalar que a pesar de la disminución del número de casos, sigue observándose una leve variabilidad trienal de las tasas.

Al igual que en EE.UU., en otros países con altas coberturas se observa una reemergencia de la enfermedad que, según algunos investigadores, podría deberse a un cambio por adaptación de las cepas de Bp circulantes con respecto a la vacunal<sup>17</sup>.

La incidencia futura de las enfermedades endemoepidémicas depende de la tasa básica de reproducción de la enfermedad, y de la prevalencia y número de susceptibles en el momento. La tasa básica de reproducción de la enfermedad, expresa el número de infecciones producidas por cada caso, en una población totalmente susceptible. Para la coqueluche es de 15 a 17. La prevalencia es el número de casos en la población en el momento considerado, y los susceptibles son la suma de los individuos no vacunados y que no han padecido la enfermedad, los vacunados no inmunizados (nivel de protección de la vacuna), y los que han padecido la enfermedad o han sido inmunizados por la vacuna y han perdido su inmunidad a través del tiempo. El umbral de inmunidad colectiva es la proporción de sujetos inmunes que debe ser superado para que disminuya la incidencia. El mismo es mayor que 1 menos la inversa de la tasa básica de reproducción. Para la coqueluche es  $1 - (1/15)$  a  $1 - (1/17)$ , es decir que el porcentaje de la población inmune debe ser mayor del 93 a 94%<sup>33</sup>.

La eficacia de las vacunas actuales, que previenen la enfermedad, pero no la infección, no supera el 90%, que es inferior a la proporción crítica de inmunizados necesarios para bloquear la transmisión. Por ello, a pesar que el único reservorio del Bp es el hombre, con las vacunas

disponibles no existen expectativas inmediatas de eliminación de la enfermedad.

En nuestro país, si la cobertura anual en menores de un año (con 3 dosis), fuere igual al promedio del período 1996-2000, es decir 84%, de acuerdo a la protección que confiere la vacuna, sólo quedaría inmunizados cada año del 59 al 77% de dicha cohorte. Esto, sin sumar la población que va perdiendo inmunidad, produciría cada 3 a 4 años una cohorte igual al número de menores de un año sin inmunizar, que explica el aumento cíclico de la tasa de incidencia con esa periodicidad.

La producción de vacunas acelulares con componentes purificados de Bp en la década del 90, ha tenido como objetivo la disminución de la frecuencia de las reacciones adversas generales propias de la DPT. Ello abriría la posibilidad de su utilización masiva para la revacunación de adolescentes y adultos en un futuro no lejano, pero estas vacunas acelulares no han mejorado su inmunogenicidad<sup>34-36</sup>.

La quimioprofilaxis con eritromicina es útil para evitar la transmisión de la infección, pero resulta poco operativa ya que debe ser prolongada (14 días), es costosa y produce frecuente intolerancia, todas ellas causas de abandono. Por otra parte, se ha informado una posible asociación entre el uso de eritromicina en lactantes y la aparición de estenosis pilórica hipertrófica<sup>37</sup>. Sería aconsejable evaluar la efectividad de otros macrólidos, de mejor tolerancia y que requieren menor tiempo de administración.

En conclusión, los resultados de este análisis son coincidentes con los de otros países. Se debe continuar con las investigaciones sobre vacunas acelulares, más eficaces y con menores efectos adversos, que puedan utilizarse a toda edad y respondan a los cambios estructurales de la Bp. Dados los conocimientos actuales, se proponen las siguientes estrategias: (a) lograr una cobertura continua igual o mayor al 95% con las 5 dosis de la vacuna específica; (b) realizar, a partir de las jurisdicciones más pequeñas, cálculos de susceptibilidad, para implementar acciones eficientes; (c) unificar las campañas de vacunación en verdaderas actualizaciones de todo el Calendario Nacional, para disminuir el gasto, y evitar las oportunidades perdidas por rechazo del equipo de salud; (d) implementar, además del llamado a los puestos fijos, a los que concurre siempre la misma población de relativo menor riesgo, la vacunación casa por casa, en refugios y comedores, especialmente en los barrios donde las condiciones de vida son menos propicias para la concurrencia a los establecimientos de salud; (e) intensificar la vigilancia epidemiológica, incluyendo a adolescentes y adultos, involucrando a todo el equipo de salud, con el fin de indicar oportunamente las medidas de control de foco y notificación; (f) lograr un medio diagnóstico rápido, que además de presentar alta sensibilidad y especificidad, tenga características que lo

hagan operativo, con baja complejidad y costo. En tanto, facilitar la utilización de los recursos de los laboratorios existentes, mediante redes de derivación de muestras, incentivando el cultivo para conocer las variaciones de Bp, y finalmente (f) vigilar la adherencia al tratamiento y quimioprofilaxis y probar la eficacia de otros macrólidos con menores tiempos de tratamiento y efectos adversos.

**Agradecimientos:** Las autoras agradecen el asesoramiento estadístico del Dr. Ricardo Bolaños, el aporte de datos de la Lic. Mercedes Fernández y del Sr. Anibal Jiménez del Programa Nacional de Estadísticas de Salud, y de los Sres. Alberto Repetto y Néstor Rossi del Centro de Informática de la Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud de la Nación, a la Dra. Isabel N. de Kantor y a la Lic. Eleonora Poyard por sus sugerencias y aportes.

## Bibliografía

- Yaari E, Yafe-Zimerman Y, Schwartz SB, Slater PE, Shvartzman P, Andoren N, Branski D, Kerem E. Clinical manifestations of *Bordetella pertussis* infection in immunized children and young adults. *Chest* 1999; 115: 1254-8.
- 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, p 446-51.
- Campin M, Moraga F, Botey J. Vacuna antipertussis. En: Salleras Sanmartí L. Vacunaciones Preventivas. Principios y Aplicaciones. Barcelona: Masson SA, 1998, p 109-24.
- Sturmberg JP, Watt P. Could it be whooping cough? *Aust Fam Physician* 1999; 28: 129-31.
- Orenstein WA. Pertussis in adults: epidemiology, signs, symptoms, and implications for vaccination. *Clin Infect Dis* 1999; 28 (Suppl 2): S147-50.
- 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.
- 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.
- De Serres G, Shadmani R, Duval B, et al. Morbidity of pertussis in adolescents and adults. *J Infect Dis* 2000; 182: 174-9.
- Black S. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 1997; 16 (Suppl 4): S85-9.
- WHO. Pertussis surveillance. A global meeting. Geneva 16-18 October 2000. Department of vaccines and biological WHO/V&B/01.19 Geneva: World Health Organization, 2001.
- 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.
- Red Book. Enfermedades Infecciosas en Pediatría. Informe del Comité de enfermedades infecciosas de la American Academy of Pediatrics. 23ª edición. Buenos Aires: Editorial Panamericana, 1996, p 467-80.
- Hewlett EL. Especies de *Bordetella* en Mandell G, Bennet JE, Dolin R. Enfermedades Infecciosas Principios y prácticas. 5ª edición. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana, 2002, p 2933-43.
- WHO Global Summary. WHO vaccine-preventable diseases: monitoring system 2001 global summary. Department of vaccines and biologicals. WHO/V&B/01.34. Geneva: World Health Organization, 2001.
- CDC. Pertussis 6 Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis - chapter 6. [Sitio en internet] Disponible en: <http://www.cdc.gov/nip/publications/pink.per.pdf>
- van Boven M, de Melker HE, Schellekens JF, Kretzschmar M. Waning immunity and sub-clinical infection in an epidemic model: implications for pertussis in The Netherlands. *Math Biosci* 2000; 164: 161-82.
- de Melke HE, Schellekens JFP, Neppelenbroek SE, Mooi FR, Rümke HC, Conyn-van Spaendonck MAE. Reemergence of pertussis in the highly vaccinated population of the Netherlands: observations on surveillance data. *Emerg Infect Dis* 2000; 6: 348-57.
- Zanardi L, Pascual FB, Bisgard K, Murphy T, Wharton M. Pertussis, United States, 1997-2000. *MMWR Weekly* Febr 1 2002; 51: 73-6.
- Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Epidemiología. Boletín Epidemiológico Nacional. Buenos Aires, Serie 1997-2000.
- Ministerio de Salud y Acción Social. Programa Nacional de Estadísticas de Salud Estadísticas Vitales. Información Básica. Serie 1980-1999.
- Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Epidemiología. Manual de Normas y Procedimientos del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE), Buenos Aires, 2000.
- OPS/OMS Normas y Standards en Epidemiología: definición de caso de tos ferina. Bol. Epid. Washington DC: OPS/OMS, Vol. 20, N° 4, 1999, p. 13.
- Secretaría de Estado de Salud Pública. Departamento de Atención Médica. Buenos Aires: Imprenta del Ministerio de Bienestar Social. Normas Técnicas de Vacunación, 1970.
- Ministerio de Salud Pública y Medio Ambiente. Subsecretaría de Promoción, Asistencia y Rehabilitación de la Salud. Normas de Vacunación. Actualización 1978. Buenos Aires: División Imprenta del Ministerio de Salud Pública y Medio Ambiente, 1978.
- Ministerio de Salud y Acción Social. Dirección Nacional de Promoción y Protección de la Salud. Normas de Vacunación. Actualización 1985. 2ª Edición. Buenos Aires: Dirección de Artes Gráficas "Prof. Dr. Ramón Carrillo" del Ministerio de Salud y Acción Social de la Nación, 1988.
- Ministerio de Salud y Acción Social. Dirección de Epidemiología. Departamento de Inmunizaciones. Normas Nacionales de Vacunación. IIIª Actualización. Buenos Aires: Marcelo Kohan/Impresión & Diseño, 1998.
- Centers for Disease Control and Prevention. U.S. Department of Health and Human Services. Guidelines for the control of pertussis outbreaks. National Immunization Program, 2002. <http://www.cdc.gov/nip/publications/guide.htm>, updated 06-08-02
- Sivori ML, Sáenz CB, Riva Posse C. Mortalidad por asma y enfermedad pulmonar obstructiva crónica en Argentina en el período 1980-1998. *Medicina (Buenos Aires)* 2001; 61: 513-21.
- Ministerio de Salud de la Nación. Comisión Nacional de Clasificación de Enfermedades (CNCE). Dirección de Estadísticas e Información de Salud. Buenos Aires, Publicación 2001 Serie 3 N° 36:10-1.
- Gangarosa EJ, Galazka AM, Phillips LM, Wolfe CR, Phillips LM, Gangarosa RE, et al. Impact of anti-vaccine

- movements on pertussis control: the untold story. *Lancet* 1998; 351: 356-61.
31. Grimprel E. Whooping cough today. [Article in French]. *Presse Med* 1999; 28:1671-5
  32. Miller E, Gay NJ. Epidemiological determinants of pertussis. *Dev Biol Stand* 1997; 89: 15-23.
  33. Vaqué J. Inmunidad colectiva o de grupo. En: Salleras Sanmartí L. Vacunaciones Preventivas. Principios y Aplicaciones. Barcelona: Masson SA, 1998, p 57-65.
  34. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis vaccination: Use of acellular pertussis vaccines among infants and young children: Recommendations, in *MMWR* 1997; 46 (RR-7): 1-25.
  35. Decker MD, Edwards KM, Steinhoff MC. Comparison of 13 acellular pertussis vaccines: adverse events. *Pediatrics* 1995; 96 (Suppl): 557-66.
  36. Keitel WA. Cellular and acellular pertussis vaccines in adults. *Clin Infect Dis* 1999; 28 (Suppl 2): S118-23.
  37. Morb Mortal Wkly Rep. Hypertrophic pyloric stenosis in infants following pertussis prophylaxis with erythromycin *MMWR* 1999; 48: 1117-20.

-----

#### LA PORTADA

#### **Sofía Sabsay. El metrónomo. 1995**

Oleo sobre tela, 120 x 80 cm. Cortesía de la Comisión Nacional de Energía Atómica, Predio TANDAR, Centro Atómico Constituyentes. Presidente de la Comisión Organizadora de la Exposición Permanente: Dr. A.J.G. Maroto. La exposición permanente está abierta al público.

Sofía Sabsay nació en Buenos Aires. Expone desde 1950. Realizó numerosas exposiciones colectivas: 1ª Exposición de Pintura Contemporánea (Río de Janeiro), Cien Años de Pintura Argentina (Centro de Exposiciones), Art Miami, ARTE BA, etc., e individuales: Galerías Viau, Bonino, Nexo, Gradiva, de Artes (Quito), Praxis, Arte Múltiple, Marienbad, etc., en los museos de arte de Sao Paulo, de Morón, de Maldonado, C.F. Navarro, de Arte Moderno de Buenos Aires (retrospectiva), etc. Sus obras se encuentran en museos y colecciones del país y del exterior<sup>1</sup>.

<sup>1</sup> Extractado de: *Comisión Nacional de Energía Atómica. Artistas Plásticos con la CIENCIA*, 102. Centro Atómico Constituyentes, Predio TANDAR, Buenos Aires, 1999; p. 107.