

Coinfecciones entre *Bordetella spp.* y virus respiratorios en menores de 18 años: revisión sistemática con metaanálisis

Yeison Stid Torres-Rodríguez^{1,2,*}, Paula Andrea Moreno-Arboleda^{1,3}, Juan Camilo Tocora-Rodríguez^{1,4}

Resumen

Introducción: Actualmente, se conoce muy poco sobre las asociaciones entre *Bordetella spp.* y virus respiratorios en la población infantil, coinfecciones que conllevan a mayor estancia hospitalaria, atención en unidad de cuidados intensivos y gravedad en la sintomatología que pueden llegar a generar mortalidades. El objetivo de esta revisión fue analizar las coinfecciones entre *Bordetella spp.* y virus respiratorios asociados al impacto en la salud de niños menores de 18 años.

Materiales y métodos: Revisión sistemática con metaanálisis. Se llevó a cabo una búsqueda en bases de datos (PubMed, Scopus, Springer, ScienceDirect y Cochrane Library), donde se seleccionaron artículos que cumplan con los criterios de selección. Se evaluó la calidad metodológica de la evidencia científica y se extrajo información de variables de interés.

Resultados: Se incluyeron 25 artículos procedentes de diversos continentes. La frecuencia de coinfección fue del 16,5 % en el total de los estudios seleccionados. Se realizó análisis secundario para la presencia de apnea con una frecuencia del 20,13 % en las coinfecciones; esta variable no está presente dentro de la definición de caso del programa IRA viral.

Discusión: La apnea debe relacionarse en la vigilancia de IRA viral como diagnóstico diferencial en la presencia de VSR. Es de resaltar la importancia de vigilar simultáneamente estos dos eventos de interés en salud pública en Colombia, explorando la necesidad de un diagnóstico diferencial combinado para apoyar la comprensión y estandarización de tratamientos en menores de 18 años.

Palabras clave: Tosferina, Virus respiratorios, Infección respiratoria aguda, Coinfección.

Coinfections between *Bordetella spp.* and respiratory viruses in children under eighteen: systematic review with meta-analysis

Abstract

Introduction: Currently, very little is known about the associations between *Bordetella spp.* and respiratory viruses in the pediatric population, coinfections that lead to longer hospital stays, intensive care unit care, and severity of symptoms that can lead to mortality. The objective of this review was to analyze coinfections between *Bordetella spp.* and respiratory viruses associated with their impact on the health of children under 18 years of age.

Materials and Methods: This study was a systematic review and meta-analysis. A search was carried out in databases (PubMed, Scopus, Springer, ScienceDirect, and Cochrane Library), where articles that met the selection criteria were selected. The methodological quality of the scientific evidence was evaluated and information on the variables of interest was extracted.

Results: 25 articles from different continents were included. The frequency of coinfection was 16.5% in all selected studies. Secondary analysis was performed for the presence of apnea with a frequency of 20.13% in coinfections; this variable was not present within the case definition of the viral ARI program.

Discussion: Apnea should be considered in the surveillance of viral ARF as a differential diagnosis in the presence of RSV. It is worth highlighting the importance of simultaneously monitoring these two events of public health interest in Colombia and exploring the need for a combined differential diagnosis to support the understanding and standardization of treatments in children under 18 years of age.

Keywords: Whooping cough, respiratory virus, acute respiratory infection, coinfection.

Introducción

El síndrome coqueluchoide se define como un cuadro clínicamente parecido a la tosferina, también se puede definir como signos y síntomas indistinguibles de la tosferina en donde no se demuestra la presencia de *Bordetella pertussis*^{1,2}. La infección respiratoria aguda genera altas tasas de

morbilidad y mortalidad en Colombia, su difícil diagnóstico está dado por la gran variedad de agentes etiológicos que la originan (VSR, Virus de la Influenza, ADV, y bacterias como *Bordetella spp.*, entre otras)^{3,4,5}. La tosferina es una enfermedad infecciosa respiratoria que en los últimos años ha tenido una reemergencia mundial tanto en países subdesarrollados como en países desarrollados^{6,7,8}.

1 Fundación Universitaria del Área Andina, Facultad de Ciencias de la Salud y del Deporte, Maestría en Epidemiología, Bogotá D.C, Colombia.

2 <https://orcid.org/0000-0002-4107-7392>

3 <https://orcid.org/0009-0007-0398-1579>

4 <https://orcid.org/0000-0001-5635-9598>

* Autor para correspondencia:

Correo electrónico: yeisontorres320@hotmail.com

Recibido: 28/03/2024; Aceptado: 14/10/2024

Cómo citar este artículo: Y.S. Torres-Rodríguez, et al. Coinfecciones entre *Bordetella spp.* y virus respiratorios en menores de 18 años: revisión sistemática con metaanálisis. Infectio 2025; 29(1): 35-44

Actualmente se conoce muy poco sobre las asociaciones entre *Bordetella* spp. y virus respiratorios en la población infantil, coinfecciones que conllevan a mayor estancia hospitalaria, atención en unidad de cuidados intensivos y gravedad en la sintomatología que pueden llegar a generar mortalidades. La dificultad en el diagnóstico cuando se asocian los dos eventos IRA viral y Tosferina, causan un efecto negativo en el direccionamiento óptimo del paciente; se deben analizar las asociaciones coinfectantes en esta población, para evitar el aumento de brotes hospitalarios por Tosferina exacerbado cuando estos pacientes presentan un patógeno viral. Por lo tanto, es necesario continuar desarrollando estudios que evalúen la circulación de estos agentes, con el fin de tener un insumo para establecer estrategias destinadas a la prevención, optimización de recursos y ampliación del sistema de vigilancia epidemiológica y por laboratorio. Esta investigación brindará información del pronóstico, comportamiento sintomatológico e impacto clínico en los pacientes cuando hay presencia de esta coinfección, además de implicar una gran ventaja al obtener un metaanálisis sobre el tema, ya que conseguirá la información de diversos artículos concluida en uno solo con datos de calidad para toma de decisiones en la elaboración de posibles guías de práctica clínica.

Pregunta de investigación: ¿Cuál es el impacto en la salud en menores de 18 años si presentan coinfección entre *Bordetella* spp. y virus respiratorios?

Materiales y métodos

Tipo de estudio:

Se realizó una revisión sistemática de la literatura con metaanálisis para analizar la información sobre la prevalencia de coinfecciones entre *Bordetella* spp. y virus respiratorios asociados al impacto en la salud en niños menores de 18 años. Para esto se utilizó los principios establecidos en la Guía Prisma.

Fuentes de información:

Se realizó la búsqueda de artículos siguiendo la estructura PEO en las bases de datos: PubMed, Scopus, Springer, ScienceDirect y Cochrane Library.

P: Niños menores de 18 años.

E: Haber presentado coinfección entre *Bordetella* spp. y virus respiratorios.

O: Impacto en la salud (Hospitalización).

Esta revisión sistemática incluyó revisiones en bola de nieve, usando las herramientas de libre acceso: Research Rabbit y Litmaps.

Criterios de elegibilidad

Criterios de inclusión: Artículos con un diseño de investigación de tipo observacional, publicados en los cuales se mencionaron coinfección y/o asociaciones entre *Bordetella* spp. y virus respiratorios en niños menores de 18 años, los cua-

les presentaron información sobre afectación en la salud de niños menores de 18 años, publicados desde 2007 hasta el 2023 y en idioma español e inglés.

Criterios de exclusión: Artículos de reporte de casos, cartas al editor, de tipo evaluación económica en salud y que mencionaron coinfección con otro tipo de patógenos diferentes a *Bordetella* spp. y virus respiratorios.

Protocolo de investigación sometido en PROSPERO:

Código de registro: CDR42023416779.

Proceso de selección de artículos:

En la primera etapa se utilizó un sistema de doble revisión de manera independiente, donde los dos investigadores realizaron una selección inicial de los estudios a través de la revisión de título y resumen. Luego se realizó una segunda etapa de revisión completa de lectura a texto completo y al final se seleccionaron los artículos que cumplían con los objetivos del proyecto para ser parte de la revisión sistemática, este proceso se realizó por dos investigadores, que de manera independiente realizaron el tamizaje de la literatura identificada. En caso de existir discrepancias en estas dos fases, se resolvieron con un consenso por los dos revisores (Y.S.T.R y P.A.M.A).

Determinación de los términos de búsqueda (MeSH)

- Para definir los términos, se realizó a través de la Pregunta PEO.

La selección de los términos MeSH se realizó por métodos de ensayo y error con el fin de encontrar el algoritmo correcto para la revisión. Con algunos términos, la búsqueda arrojaba muchos resultados, lo que generaba dificultades para el análisis y por otro lado, se encontraban artículos deficientes que no cumplían con los objetivos planteados por los investigadores. En la tabla 1 se muestra el resultado final de los términos MeSH.

Desduplicación de los estudios seleccionados:

Cuando se finalizó la búsqueda bibliográfica en las bases de datos, los artículos duplicados se eliminaron usando Mendeley y Rayyan, todos los estudios que quedaron después de esta eliminación fueron evaluados por medio de Rayyan para selección.

Tabla 1. Identificación de los términos Mesh y sinónimos

PEO	Mesh	Sinónimos
Niños menores de 18 años	Minors Adolescent	Youths
Coinfección	Coinfection	Mixed Infections Polymicrobial Infection
Bordetella spp. y otros virus respiratorios	<i>Bordetella</i> respiratory virus	Whooping Cough
Hospitalización	Hospitalization	

Fuente: Elaboración propia del equipo investigador.

Extracción de datos:

La recopilación y la extracción de la información resultante de los procesos de búsqueda derivados de la pregunta de investigación, permitió el uso de la herramienta de Excel, para recolectar la información de los artículos con variables seleccionadas previamente; fue así, como después de aplicar los algoritmos de búsqueda, se exportaron los resultados a una tabla diseñada en Excel. Posteriormente, se consolidó una base de datos con información de todos los estudios que ingresaron en la revisión sistemática. La extracción de la información se realizó por duplicado y de forma independiente por los dos revisores (Y.S.T.R y P.A.M.A), esto con el fin de verificar la calidad de los datos extraídos.

Evaluación de la calidad metodológica de los estudios:

Fue evaluado usando la escala de Newcastle-Ottawa Scale (NOS), herramienta utilizada para la evaluación de la calidad metodológica de estudios observacionales, especialmente estudios de cohortes y estudios de casos y controles. Fue desarrollada originalmente por Wells et al. en 2000 y se ha convertido en un instrumento ampliamente utilizado en la investigación epidemiológica y de ciencias de la salud⁹.

La escala está diseñada para evaluar tres dominios principales en los estudios: Selección de los Grupos de Estudio (Selección), Comparabilidad de los Grupos (Comparabilidad) y Evaluación de los Resultados (Resultados). La escala asigna una puntuación total basada en la calidad metodológica de un estudio, siendo más alta la puntuación para estudios de mayor calidad. Generalmente, los estudios bien realizados obtienen una puntuación más alta en la NOS, lo que indica una menor probabilidad de sesgos y una mayor confianza en los resultados reportados. Esta escala particularmente fue útil para esta revisión sistemática con metaanálisis, ya que permitió evaluar de manera sistemática la calidad de los estudios incluidos y considerar esta calidad en la interpretación de los resultados globales^{9,10}.

Sesgo de Selección:

Los estudios seleccionados se revisaron de manera independiente por los dos autores, por medio de formatos de resumen de lectura, aplicando en su defecto los criterios de inclusión y exclusión.

Sesgo de análisis:

Los estudios seleccionados por los autores, contaron con formatos de lectura para evitar errores sistemáticos por la transcripción errónea de los datos.

Sesgo de publicación:

Para ello se realizó un Funnel plot calculando los tamaños de efecto y los tamaños de muestra de cada estudio.

Análisis estadístico

Se evaluó la heterogeneidad a través de las siguientes variables: Autores, Año de publicación, Tamaño de la muestra, Proporción de coinfecciones y si Requiere hospitalización en las dos poblaciones a comparar. Para los estudios que repor-

taron datos cuantitativos se utilizaron tablas de frecuencia o cálculo de medidas de tendencia central. Para representación gráfica del metaanálisis se realizó un diagrama de forest plot. Se aplicaron análisis secundarios en las variables de apnea y hospitalización. Además, se realizó análisis de frecuencias en SPSS Versión 27 y metaanálisis con un modelo de efectos aleatorios de los datos obtenidos por medio de los softwares Review Manager 5.4.1 y Jamovi 2.3.16.

Se justifica realizar metaanálisis de los datos obtenidos en esta revisión sistemática, dado que permitió combinar los resultados de múltiples estudios primarios que abordaron la pregunta de investigación. Esto proporcionó una estimación más precisa del efecto de una intervención o de la asociación entre las variables que la que puede obtenerse de un único estudio. Se generó mayor poder estadístico, ya que aumenta el tamaño muestral y, por lo tanto, detectar efectos pequeños pero significativos. Además, se exploró la heterogeneidad, lo cual permitió evaluar la consistencia de los resultados entre estudios (heterogeneidad). Esto fue crucial para determinar la robustez de las conclusiones y para identificar posibles variables moderadoras que podrían explicar las diferencias entre estudios. En resumen, realizar un metaanálisis como parte de una revisión sistemática aumenta la objetividad, la precisión y la validez de las conclusiones derivadas de la síntesis de la evidencia científica disponible, proporcionando así una base más sólida para la toma de decisiones en el ámbito clínico, de investigación y de políticas de salud para los eventos de salud pública mencionados en esta investigación.

Resultados**Análisis de frecuencia de coinfección entre *Bordetella spp.* y virus respiratorios**

Se observó para el estadístico de media que el porcentaje acumulado de coinfección en los 25 estudios seleccionados es del 16,49% con una media del tamaño de muestra de 419,60. Los tres estudios que presentan mayor porcentaje de coinfección entre *Bordetella spp.* y virus respiratorios son los de Frassanito et al., Samos et al. y Zhang et al., los cuales están distribuidos geográficamente de la siguiente forma: Italia, España y China. Los estudios seleccionados abarcan un total de 13 países, los cuales se sitúan en cuatro continentes.

El virus más detectado fue el VSR en siete publicaciones. El segundo virus que encabeza una relación estadística con *Bordetella spp.* es el RV. Además, se observó que la tos es el síntoma más prevalente reportado por los estudios seleccionados con un 100% en el análisis; los cuales fueron sometidos para determinar el porcentaje de presencia del síntoma en pacientes coinfectados; seguido de la tos paroxística con un 80,29%.

La evaluación del riesgo de sesgos usando la escala de NOS para esta revisión sistemática, se pudo observar que 20 artículos presentan bajo riesgo para los ítems de: Selección, Comparabilidad y Desenlace. Cinco presentan alto riesgo de sesgo, los cuales son los estudios de Frassanito et al. 2017,

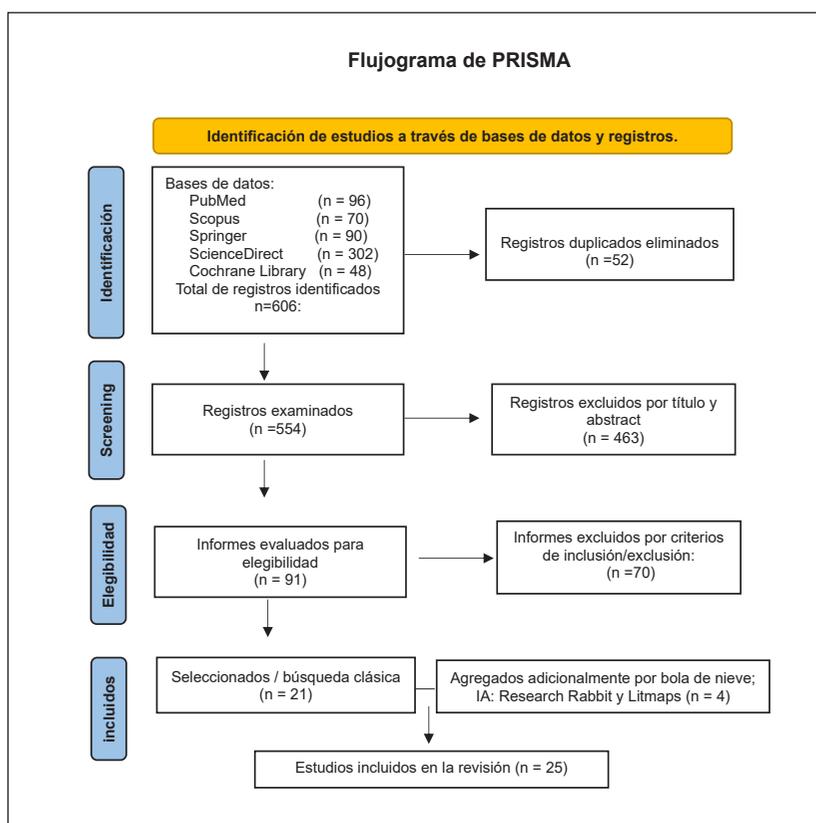


Figura 1. Diagrama de flujo PRISMA para la selección de artículos. Fuente: Elaboración propia del equipo investigador.

Mihara et al. 2021, Pandolfi et al. 2021, Jiang et al. 2022 y Greenberg et al. 2007. Se observó que el riesgo de sesgo acumulado por artículo, para los sesgos de selección, comparabilidad y desenlace, el riesgo bajo es del 80% y el 20% pertenece a un riesgo alto. Lo que genera una variabilidad moderada y presencia de un riesgo de sesgo del 20% para la calidad metodológica en los estudios seleccionados para esta revisión sistemática.

Análisis para el desenlace de hospitalización

La estancia hospitalaria en lactantes es de gran importancia por su impacto en salud pública. En esta revisión sistemática se evidenció que 19 estudios no presentan datos de hospitalización. Se generó un subanálisis de seis estudios que reportaron el desenlace: requirió hospitalización en coinfección e infecciones simples. Donde se evidencia la gran variabilidad en los datos extraídos. En los estudios de Frassanito et al. y Nuolivirta et al., todos los pacientes reportados ingresaron a hospitalización independientemente de sus hallazgos (Coinfectados vs infecciones simples). Quedando solo para el análisis cuatro estudios; en el de Zhang et al., Jiang et al. (2022) y Tao et al., los pacientes coinfectados presentan mayor porcentaje de ingreso a hospitalización que los pacientes con infecciones simples. A diferencia del estudio de Van der Brink et al. el cual reporta 73% de pacientes con infecciones simples ingresados a hospitalización a diferencia de los coinfectados con el 67%. Se generó un subanálisis de seis estudios que reportaron el desenlace: requirió hospitalización en

coinfección e infecciones simples. Donde se evidencia la gran variabilidad en los datos extraídos. En los estudios de Frassanito et al. y Nuolivirta et al., todos los pacientes reportados ingresaron a hospitalización independientemente de sus hallazgos (Coinfectados vs infecciones simples). Quedando solo para el análisis cuatro estudios; en el de Zhang et al., Jiang et al. (2022) y Tao et al., los pacientes coinfectados presentan mayor porcentaje de ingreso a hospitalización que los pacientes con infecciones simples. A diferencia del estudio de Van der Brink et al. el cual reporta 73% de pacientes con infecciones simples ingresados a hospitalización a diferencia de los coinfectados con el 67%. Se obtuvieron los datos de la media de días hospitalización para los cinco artículos en las dos poblaciones (Niños coinfectados vs Niños con infecciones simples).

En la figura 2 se pudo observar que los estudios de Zhang et al. y Nuolivirta et al., están a favor de la hipótesis relacionada al aumento de la estancia hospitalaria cuando los pacientes presentan coinfección; pero en la gráfica también se evidencia otros dos estudios que presentan lo contrario, como son los de Jiang et al. y Tao et al. los cuales predicen que las infecciones simples estudiadas en sus investigaciones, presentan una estancia en días de hospitalización prolongada a diferencia de los grupos coinfectado. Además, un artículo no evidencia diferencias significativas para determinar esta hipótesis el cual es el estudio de Frassanito et al. Lo que se concluye que no hay diferencia estadística entre los grupos

Tabla 2. Descripción de las variables generales y análisis de riesgo de sesgos.

Autores y año	Lugar del estudio	Tamaño de muestra	% de coinfección (<i>Bordetella spp.</i> + Virus respiratorios)	Método diagnóstico de identificación de los microorganismos, con y sin sospecha clínica	Virus detectados en la coinfección	Análisis de riesgo de sesgos con la Escala de NOS			
						1 a 6 estrellas indica alto riesgo de Sesgo 7 a 9 estrellas bajo riesgo de Sesgo			
						Selección	Comparabilidad	Desenlace	Riesgo de sesgo
PIEDRA ET AL. 2016 ¹¹	Estados Unidos	1405	3,56	rtPCR, con y sin sospecha clínica	VSR, RV y HCoV-HKU1	****	*	***	Bajo
VAN DEN BRINK ET AL. 2014 ¹²	Países bajos	582	7,90	rtPCR, con y sin sospecha clínica	Virus de la Influenza A, VSR B, RV y BoV	***	**	***	Bajo
FRASSANITO ET AL. 2017 ¹³	Italia	53	47,17	rtPCR, con y sin sospecha clínica	RV, HCoV, VSR, Virus de la influenza A/B, PIV, AdV, hMPV y BoV	**	*	**	Alto
IGLESIAS ET AL. 2018 ¹⁴	España	1040	1,73	rtPCR, con y sin sospecha clínica	RV, PIV-3, VSR, AdV, Virus de la influenza C, CMV y EV	***	*	***	Bajo
GÖKÇE ET AL. 2018 ¹⁵	Turquía	172	15,70	rtPCR, con y sin sospecha clínica	VSR, RV, PIV, Virus de la influenza, AdV, hMPV, BoV y HCoV	****	*	***	Bajo
ZHANG ET AL. 2021 ¹⁶	China	80	53,75	rtPCR, con y sin sospecha clínica e inmunofluorescencia para virus	VSR	****	*	***	Bajo
MARCONE ET AL. 2021 ¹⁷	Argentina	137	0,73	FilmArray	RV y EV	****	**	***	Bajo
JIANG ET AL. 2021 ¹⁸	China	4287	1,89	rtPCR, con y sin sospecha clínica	VSR, RV, BoV, hMPV, Virus de la Influenza A/B, AdV y PIV-1/2/3	****	**	***	Bajo
MIHARA ET AL. 2021 ¹⁹	Japón	49	16,33	rtPCR, con y sin sospecha clínica + LAMP	VSR, RV y hMPV	**	*	***	Alto
SAMOS ET AL. 2015 ⁶	España	34	50,00	rtPCR, con y sin sospecha clínica + RSV Card letitest + FilmArray	VSR	***	*	***	Bajo
NUOLIVIRTA ET AL. 2010 ²⁰	Finlandia	142	7,75	rtPCR, con y sin sospecha clínica	VSR, RV, Virus de la Influenza A y PIV-3	****	**	***	Bajo
EFENDIYEVA ET AL. 2022 ²¹	Turquía	380	1,05	rtPCR, con y sin sospecha	RV, VSR A/B, Virus de la Influenza A y HCoV-OC43	***	*	***	Bajo
TAO ET AL. 2019 ²²	China	140	25,00	rtPCR, con y sin sospecha clínica + FilmArray	RV, EV, VSR, PIV-3/4, HCoV-OC43/HKU1/229E, AdV y hMPV	****	**	***	Bajo
PANDOLFI ET AL. 2021 ²³	Italia	58	34,48	rtPCR, con y sin sospecha	RV	**	*	**	Alto
KORPPI ET AL. 2007 ²⁴	Finlandia	126	5,56	rtPCR, con y sin sospecha clínica + inmunofluorescencia directa	VSR	****	**	**	Bajo
COSNES-LAMBE ET AL. 2008 ²⁵	Francia	90	15,56	rtPCR, con y sin sospecha clínica + inmunofluorescencia directa	VSR	***	*	***	Bajo
SELBUZ ET AL. 2019 ²⁶	Turquía	85	35,29	rtPCR, con y sin sospecha	Virus de la Influenza A/B, VSR A/B, RV A/B/C, BoV, PIV y AdV A/B/C/D/E	***	*	***	Bajo
JIANG ET AL. 2022 ²⁷	China	190	20,00	rtPCR, con y sin sospecha + CMV plasma PCR	CMV	**	*	*	Alto
ABU RAYA ET AL. 2013 ²⁸	Israel	309	5,18	rtPCR, con y sin sospecha + PCR semi anidada	VSR	****	**	***	Bajo
FERRONATO ET AL. 2021 ²⁹	Brasil	59	6,78	rtPCR, con y sin sospecha + IFI	RV y VSR	****	*	**	Bajo
GREENBERG ET AL. 2007 ³⁰	Israel	74	8,11	PCR semianidada + IFD	VSR	**	*	*	Alto
NICOLAI ET AL. 2013 ³¹	Italia	19	15,79	rtPCR, con y sin sospecha	VSR y RV	****	*	***	Bajo
PAVIC-ESPINOZA ET AL. 2015 ³²	Perú	596	2,35	rtPCR, con y sin sospecha	VSR A/B	***	*	***	Bajo
VITTUCCI ET AL. 2016 ³³	Italia	215	8,37	rtPCR, con y sin sospecha	RV, HCoV, VSR, hMPV, Virus de la influenza y PIV	****	**	**	Bajo
SHALABI ET AL. 2019 ³⁴	Israel	168	22,02	rtPCR, con y sin sospecha + Anyplex (RV-16)	RV y AdV	***	*	***	Bajo

Fuente: Elaboración propia del equipo investigador.

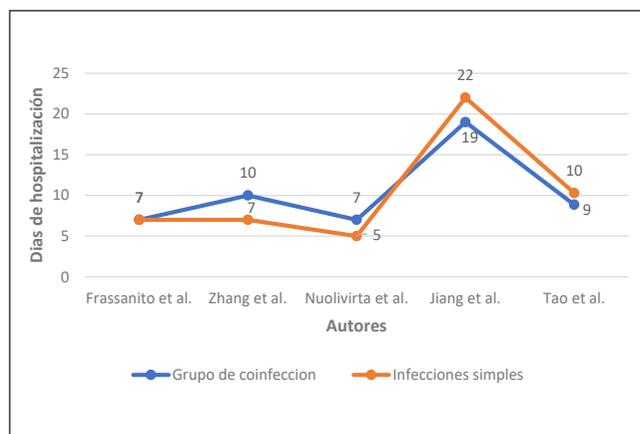


Figura 2. Comparación días de hospitalización entre el grupo coinfectado vs el grupo con infecciones simples. Fuente: Elaboración propia del equipo investigador.

coinfectados y el grupo de infecciones simples relacionados al aumento de la estancia hospitalaria. Se sugiere realizar estudios clínicos y por laboratorio para medir de una mejor forma este desenlace y como este se relaciona con el deterioro en la salud de los menos de 18 años cuando presentan coinfección.

Metaanálisis

Se realizó una serie de análisis usando el programa estadístico JAMOVI 2.3.16 donde se procedió a aplicar la extensión de proporciones aplicando el Metaanálisis.

A continuación, se evidencia los análisis y subanálisis aplicados en este software para determinar los tamaños de efecto en los estudios individuales y cómo se comportan estadísticamente cuando se agrupan y se plasman en un metaanálisis de proporciones.

Metaanálisis de proporciones en coinfecciones por *Bordetella spp.* y virus respiratorios en todos los estudios seleccionados

Para el modelo de efectos aleatorios; contiene un estimado de 0,155 el cual es la proporción estimada agrupada por el total de estudios (n=25), donde se evidencia que esta proporción es estadísticamente significativa con un valor de $p < 0,001$ con un intervalo de confianza del 95% (0,096-0,214).

La heterogeneidad de los estudios, muestra un valor $I^2=99,63\%$ lo cual indica que existe una alta heterogeneidad entre los resultados de cada estudio y con un valor $p < 0,001$ el cual muestra una diferencia entre los estudios; es decir que son heterogéneos. En el Funnel plot se visualiza una distribución no equitativa; concluyendo que hay presencia de sesgo.

Metaanálisis secundario de proporciones en coinfecciones por *Bordetella spp.* y virus respiratorios para disminuir el índice de heterogeneidad

Para el modelo de efectos aleatorios; contiene un estimado de 0,0754, el cual es la proporción estimada agrupada por el total de estudios (n=10), donde se evidencia que esta

proporción es estadísticamente significativa con un valor de $p < .001$ con un intervalo de confianza del 95% (0,060-0,091). La heterogeneidad de los estudios, muestra un valor $I^2=18,9\%$ lo cual indica que no existe heterogeneidad entre los resultados de cada estudio seleccionado y con un valor $p=0,166$; el cual no muestra diferencia entre los estudios; es decir, que son homogéneos. En el Funnel plot se visualizó una distribución equitativa; concluyendo que no hay presencia de sesgo en este subanálisis realizado.

Metaanálisis de proporciones de apnea en pacientes con coinfección por *Bordetella spp.* y virus respiratorios

Para el modelo de efectos aleatorios; contiene un estimado de 0.265 el cual es la proporción estimada agrupada por el total de estudios (n=9), donde se evidencia que esta proporción es estadísticamente significativa con un valor de $p=0.006$ con un intervalo de confianza del 95% (0,076-0,454). La heterogeneidad de los estudios, muestra un valor $I^2=98,33\%$ lo cual indica que existe heterogeneidad entre los resultados de cada estudio seleccionado y con un valor $p < 0,01$; el cual muestra diferencia entre los estudios; es decir que son heterogéneos. En el Funnel plot se visualizó una distribución no equitativa; concluyendo que hay presencia de sesgo en este subanálisis realizado.

El subanálisis realizado con apnea se fundamentó en la presencia de este síntoma en los pacientes que presentaban coinfección por los dos eventos estudiados en esta revisión; debido a que la apnea no hace parte de la definición de caso de IRA viral en la vigilancia de Colombia; pero sí está muy relacionada según la literatura con tosferina y presencia de VSR.

Metaanálisis con el desenlace hospitalización en RevMan

A continuación, se procedió a generar algunas estimaciones de diferencia de medias con los dos únicos estudios que contaban con los datos necesarios para generar una comparación por días de hospitalización.

Los estudios de Jiang et al. 2022 y Tao et al. 2019 son los únicos estudios que tienen datos para días de hospitalización para los grupos de coinfección e infecciones simples; su diferencia de medias para ambos estudios cruza el valor 0; que sería un valor nulo; es decir según la figura 4 no habría diferencia entre coinfecciones e infecciones simples con el aumento en días de hospitalización. Se sugiere realizar estudios posteriores específicos para medir días de hospitalización en las dos poblaciones.

Discusion

Los resultados de esta revisión sistemática demuestran una relación entre las coinfecciones por *Bordetella spp.* y virus respiratorios en menores de 18 años, asociados al aumento de patógenos virales respiratorios presentes con tosferina y agrupados por su sintomatología y posibles desenlaces en la población infantil. En los estudios analizados en esta revisión, los virus respiratorios que tuvieron un alto porcentaje

de coinfección con *Bordetella* spp., fueron el Virus Sincitial Respiratorio y Rinovirus; estos son comunes en la población pediátrica y se transmiten de persona a persona por medio de gotas que tienen contacto con la mucosa conjuntival, nasal u orofaríngea, las manifestaciones clínicas más comunes de estos virus son: tos, congestión nasal y rinorrea³⁵.

Estudios demuestran que en las infecciones respiratorias es recurrente que esté presente más de un microorganismo, aunque no haya claridad de cuál de ellos fue el primer agente causal o si esta compañía se le atribuya la gravedad de la enfermedad¹². En esta investigación, la presencia de virus respiratorios en pacientes con tosferina, demuestran la relevancia en detectarlos a tiempo en la población infantil. Se ha reportado un incremento en las coinfecciones entre *Bordetella* spp. y virus respiratorios, principalmente en lactantes, resultando un desafío para el personal médico diferenciar casos de pacientes con tosferina, debido a las similitudes de

la sintomatología con otros virus respiratorios. Actualmente, existen distintas herramientas diagnósticas, capaces de diferenciar e identificar de forma simultánea, bacterias y virus causantes de enfermedades respiratorias.

La revisión de la literatura reporta variación en la frecuencia de coinfección en estudios con lactantes, cómo en las investigaciones realizadas en Argentina por Ferronato et al. y en Brasil por Marcone et al.^{17,29}. Además, en el estudio realizado por Cosnes-Lambe C. et. al, donde se examinaron muestras de pacientes pediátricos con bronquiolitis o infección respiratoria aguda, se encontró la relación VSR y *B. pertussis* en el 16% de los casos que habían sido confirmados inicialmente solo para VSR, además de encontrar sintomatología similar en los casos con y sin coinfección²⁵. La literatura ha relacionado la importancia de las variables apnea, sibilancias y estertores, por su aporte al diagnóstico temprano en las coinfecciones entre *B. pertussis* y VSR³⁶.

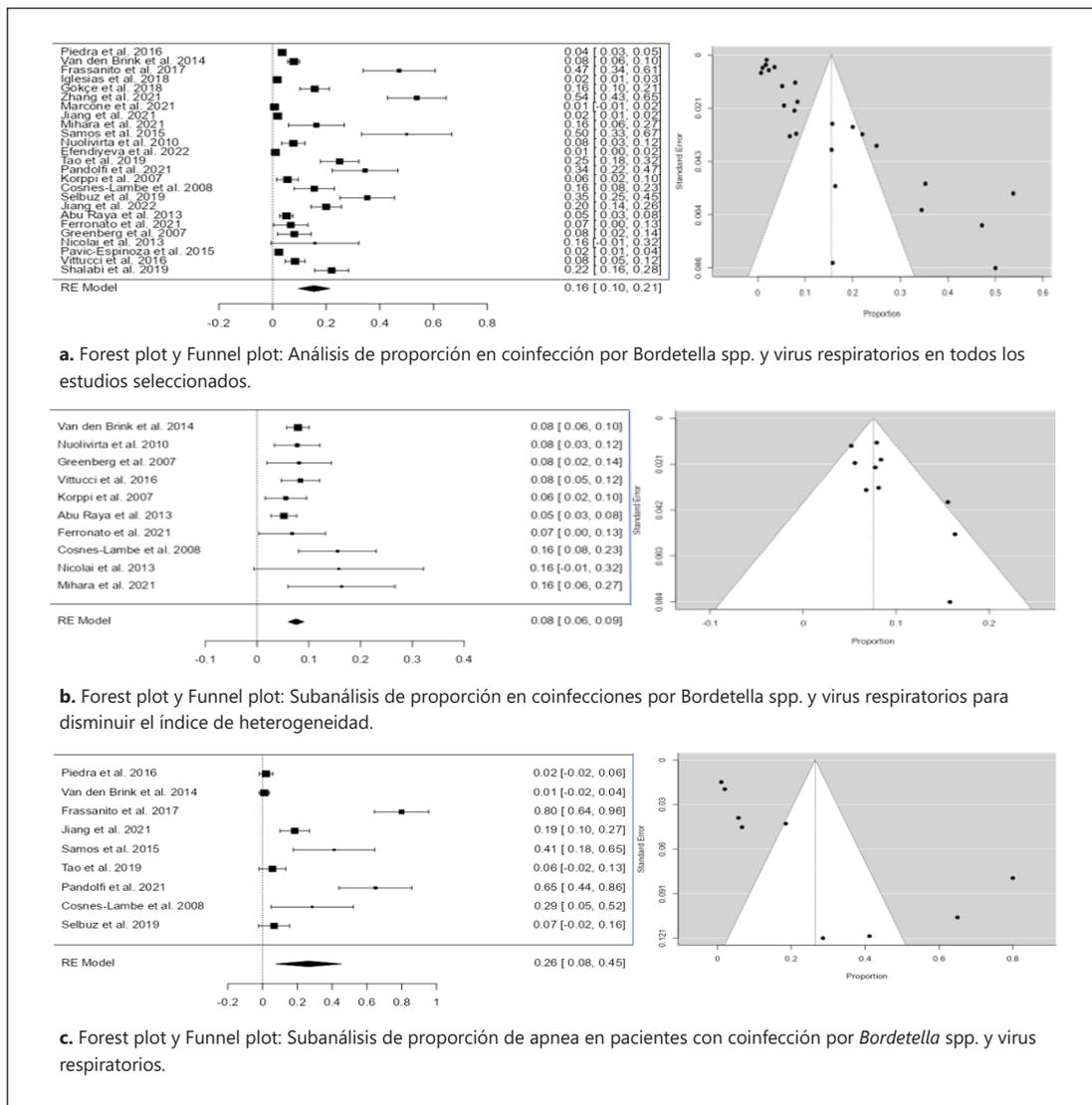


Figura 3. Metaanálisis de proporciones en coinfecciones por *Bordetella* spp. y virus respiratorios. Fuente: Elaboración propia del equipo investigador.

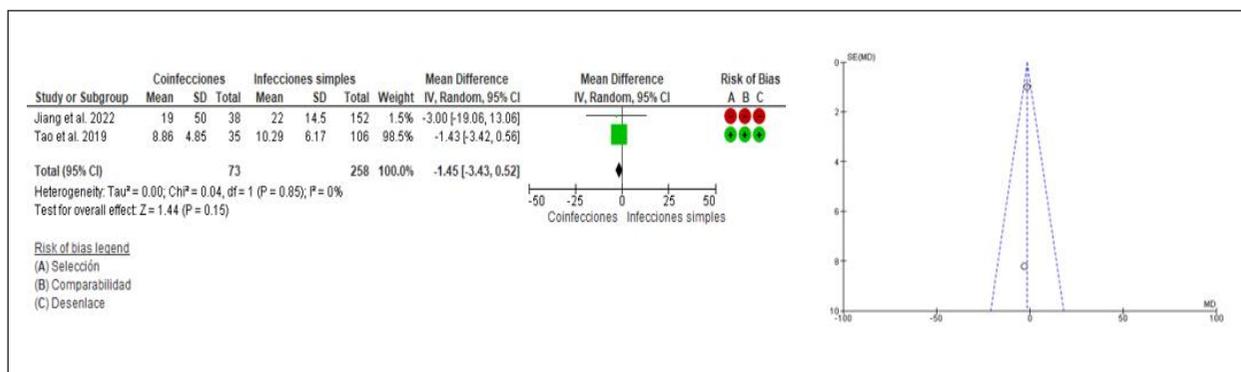


Figura 4. Metaanálisis en RevMan: Diferencia de medias para días de hospitalización en los grupos de coinfección e infecciones simples.
 Fuente: Elaboración propia del equipo investigador.

Esta investigación generó un acercamiento para detectar un porcentaje estimado entre *Bordetella spp.* y virus respiratorios, donde se evaluaron 25 artículos seleccionados por criterios de inclusión y exclusión; de los cuales se evidencia una alta heterogeneidad en sus resultados. El porcentaje definido para los estudios seleccionados, fue de una frecuencia acumulada y detallada en porcentaje del 16,5% en la población infantil estudiada para cada investigación. No sin antes resaltar la importancia de detectar este tipo de coinfecciones independientemente del número encontrado por cada artículo, debido a que se pretende potenciar el diagnóstico diferencial para estos dos eventos de importancia en salud pública.

Las características clínicas de los pacientes con tosferina con coinfecciones para IRA viral fueron similares entre ellas, al relacionar la presencia de VSR con apnea se encontró que el 20,13% de casos las presentaban en conjunto.

La sintomatología juega un papel importante en las coinfecciones, resaltamos la importancia de generar estudios clínicos y microbiológicos que detecten este tipo de coinfecciones y se extraigan variables sociodemográficas, clínicas y epidemiológicas para apuntarle a la creación de estudios que demuestren la asociación de la sintomatología presentada en los niños menores de 18 años cuando estos presentan coinfección. Este estudio demostró que hay sintomatología clínica clásica de tosferina incluida en la definición de caso de este evento, pero que debe estudiarse a fondo cuando hay coinfección viral; para delimitar un diagnóstico diferencial para cada infante que padezca una infección respiratoria aguda. Lo que demuestra que en la definición de caso por parte de los clínicos no es posible de distinguir entre un agente a otro.

La coinfección entre *Bordetella spp.* y virus respiratorios debe seguir siendo estudiada para definir la verdadera gravedad de estos dos eventos cuando están presentes en la población infantil; con los datos obtenidos en esta revisión sistemática y metaanálisis fue imposible deducir si la unión de dos o más virus respiratorios con tosferina aumenta la gravedad de la

enfermedad. Algunas de las razones son la baja información reportada en los estudios seleccionados para las variables generales de sintomatología y desenlaces. No obstante, los subanálisis realizados por sintomatología nos generan un panorama del estado de la salud de los pacientes cuando padecen coinfección. Las combinaciones entre grupos coinfectados y grupos con infecciones simples para determinar si hay aumento en la estancia hospitalaria; también carece de peso estadístico por la alta heterogeneidad de los estudios; además de los análisis por días de hospitalización, los cuales a nuestro concepto deben ser aplicados a menudo en este tipo de investigaciones.

Los análisis de riesgo de sesgos de los 25 artículos, representaban que los estudios se comportaban de manera heterogénea. Además, cabe mencionar que la mayoría de los estudios eran observacionales, lo que generó la poca cantidad de datos necesarios para generar un metaanálisis robusto en los 25 artículos. Esto se debe a que a nivel mundial por la pandemia COVID-19 los dos eventos aquí relacionados, presentaron una pérdida de información durante los años 2020, 2021 y 2022; por ende, son pocos los estudios que se encuentran en este rango de años y que no se evidenciaron en la búsqueda sistematizada de esta investigación; concluyendo que los 25 estudios tienen un tiempo de seguimiento (pacientes estudiados en un rango de años) hasta el 2019 como se evidenció al extraer la información. Nuestro estudio presenta limitaciones para la creación de metaanálisis coherentes con la problemática planteada en este estudio.

El metaanálisis aquí planteado surgió de un subanálisis de los artículos que presentaban datos necesarios para generar este tipo de análisis, usando artículos que de por sí ya presentaban riesgos de sesgos desde el inicio de la investigación. La conclusión para el metaanálisis en esta investigación enlaza la necesidad de seguir creando estudios que consoliden una mayor cantidad de información y comparabilidad entre las dos poblaciones (Coinfecciones e Infecciones simples); con el fin de dar un acercamiento a un diagnóstico diferencial oportuno y la creación de vigilancias conjuntas a nivel país.

En conclusión, esta revisión sistemática brindará herramientas para ajustar la vigilancia epidemiológica en el país.

Existe una alta probabilidad que los pacientes con infección respiratoria aguda con apnea tengan VSR, se plantea de manera prudente considerar la descripción de la apnea y tener en cuenta sus episodios para la interpretación de la posible infección. Esta variable debe estar presente en la definición de caso del programa IRA para ser una guía en el diagnóstico diferencial por parte de los entes de salud.

Esta revisión sistemática contiene 25 estudios seleccionados procedentes de diversos continentes (América del Norte, América del Sur, Europa y Asia). Se identificaron que todos los estudios presentaron coinfecciones entre *Bordetella spp.* y virus respiratorios con diversas pruebas confirmatorias para su diagnóstico, se generó un promedio en los 25 artículos para determinar la frecuencia de coinfección entre los dos eventos, la cual fue del 16,5%. Cabe mencionar que estos artículos cuentan con poblaciones muy heterogéneas en cantidad, perfil clínico y epidemiológico.

Los hallazgos mostraron que las coinfecciones generan diversas manifestaciones clínicas que se comparten entre los dos eventos y pueden generar una mayor frecuencia a padecer enfermedad grave y de mortalidad, por otro lado, la heterogeneidad de los resultados conlleva a la necesidad de estudios más específicos.

Se sugiere realizar estudios por laboratorio para la identificación de *Bordetella spp.* como diagnóstico diferencial en muestras orofaríngeas de la vigilancia de virus respiratorios y búsqueda de virus respiratorios en muestras nasofaríngeas que hacen parte de la vigilancia de Tos ferina en Colombia. Estos estudios se deben enfocar en recolectar este tipo de información, para permitir un análisis más preciso con respecto al estado de las coinfecciones a nivel país, con el fin de mitigar consecuencias desfavorables en la población infantil, donde se requiere confirmar la relación e interacciones de virus respiratorios y *Bordetella spp.*

Responsabilidades éticas

Protección de personas y animales. Los autores declaran que, para la elaboración de este estudio, no se realizaron experimentos con humanos o animales.

Protección de población vulnerable. No aplica

Confidencialidad de los datos. Los autores declaran que en el documento no aparecen datos que permitan identificar pacientes.

Privacidad. No aplica

Financiación. Los autores declaran no haber recibido financiamiento.

“Este artículo se deriva de la tesis de maestría de los Autores Yeison Stid Torres y Paula Andrea Moreno Arboleda, titulada ‘Coinfecciones entre *Bordetella spp.* y virus respiratorios asociados al impacto en la salud en menores de 18 años: revisión sistemática de la literatura y metaanálisis’, presentada como requisito parcial para la obtención del grado de Magister en Epidemiología, en la Fundación Universitaria del Área Andina – 2024”

Conflicto de intereses. Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Agradecimientos. A nuestras familias por su infinito apoyo, motivación, confianza y acompañamiento en este proceso.

Contribución de autores. Conceptualización del proyecto: YT. Ejecución de la Revisión sistemática: YT, PM. Análisis estadísticos y Metaanálisis: YT. Redacción de manuscrito: YT, PM, JT. Todos los autores contribuyeron, leyeron y aprobaron la versión del manuscrito enviado.

Referencias

1. Aguas R, Goncalves G, Gomes MG. Pertussis: increasing disease as a consequence of reducing transmission. *The Lancet Infectious diseases*. 2006;6(2):112-7. DOI: 10.1016/S1473-3099(06)70384-X
2. Dotres Martínez C, Vega Mendoza D, Toraño Peraza G, Álvarez Carmenate M, Broche Morera A. Síndrome coqueluchoide y tos ferina Revista Cubana de Medicina General Integral. 2012;28:725-34. DOI: Sin dato, se adiciona URL: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252012000400015
3. Wintars AL, Baggett DW, Benjamin WR, Brown HK, Klein TW. Resistance to adenovirus infection after administration of Bordetella pertussis vaccine in mice. *Infection and immunity*. 1985;47(3):587-91. DOI: 10.1128/iai.47.3.587-591.1985
4. Barenfanger J, Drake C, Leon N, Mueller T, Trout T. Clinical and financial benefits of rapid detection of respiratory viruses: an outcomes study. *Journal of clinical microbiology*. 2000;38(8):2824-8. DOI: 10.1128/JCM.38.8.2824-2828.2000
5. Navarro-Marí JM, Del Valle EP, Pérez-Ruiz M, De La Rosa M. The impact of influenza viruses on hospitalizations in infants younger than two years old during epidemics of respiratory syncytial virus infection. *Clinical Microbiology and Infection*. 2003;9(9):959-63. DOI: 10.1046/j.1469-0691.2003.00672.x
6. Moreno Samos M, Amores Torres M, Pradillo Martín MC, Moreno-Pérez D, Cerdón Martínez A, Urda Cardona A, et al. Incidencia y gravedad de la tosferina en lactantes coinfectados por el virus respiratorio sincitial. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*. 2015;33(7):476-9. DOI: 10.1016/j.eimc.2014.09.009
7. Li R, Lim A, Phoon MC, Narasaraaju T, Ng JKW, Poh WP, et al. Attenuated Bordetella pertussis protects against highly pathogenic influenza A viruses by dampening the cytokine storm. *Journal of virology*. 2010;84(14):7105-13. DOI: 10.1128/JVI.02542-09
8. Andrade AM, G.; Colsa, A. Aspectos genómicos de Bordetella pertussis y el camino hacia el nuevo estándar de oro en el diagnóstico de tos ferina. *Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría*. 2011;139-46. DOI: Sin dato, se adiciona URL: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=42983>
9. Wells G, Shea B, O'Connell D, Peterson J, Welch V, Losos M, et al. The Newcastle-Ottawa Scale (NOS) for Assessing the Quality of Non-Randomized Studies in Meta-Analysis. . 2000; . DOI: Sin dato, se adiciona URL: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/oxford.asp
10. Muñoz ÓM, Ruiz Morales ÁJ. Revisiones sistemáticas para la evaluación de intervenciones que incluyen estudios no aleatorizados. *Consideraciones metodológicas*. *Acta Médica Colombiana*. 2018;43(2):100-6. DOI: Sin dato, se adiciona URL: http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-24482018000200100

11. Piedra PA, Mansbach JM, Jewell AM, Thakar SD, Grant CC, Sullivan AF, et al. Bordetella pertussis is an uncommon pathogen in children hospitalized with bronchiolitis during the winter season. *The Pediatric infectious disease journal*. 2015;34(6):566-70. DOI: 10.1097/INF.0000000000000596
12. Van den Brink G, Wishaupt JO, Douma JC, Hartwig NG, Versteegh FGA. Bordetella pertussis: an underreported pathogen in pediatric respiratory infections, a prospective cohort study. *BMC infectious diseases*. 2014;14:526-. DOI: 10.1186/1471-2334-14-526
13. Frassanito A, Nenna R, Nicolai A, Pierangeli A, Tozzi AE, Stefanelli P, et al. Infants hospitalized for Bordetella pertussis infection commonly have respiratory viral coinfections. *BMC infectious diseases*. 2017;17(1):492. DOI: 10.1186/s12879-017-2567-6
14. Iglesias L, Casabella Pernas A, Hernández Febles M, Colino Gil E, Eisman Maraver A, Pena López MJ. Estudio clínico-epidemiológico de la infección por Bordetella pertussis en la isla de Gran Canaria en el período 2008-2016. *Revista de pediatría*. 2018;89(3):170-5. DOI: 10.1016/j.anpedi.2017.10.013
15. Gökçe Ş, Kurugöl Z, Şöhret Aydemir S, Çiçek C, Aslan A, Koturoğlu G. Bordetella Pertussis Infection in Hospitalized Infants with Acute Bronchiolitis. *Indian journal of pediatrics*. 2018;85(3):189-93. DOI: 10.1007/s12098-017-2480-4
16. Zhang R, Deng J. Clinical impact of respiratory syncytial virus infection on children hospitalized for pertussis. *BMC infectious diseases*. 2021;21(1):161. DOI: 10.1186/s12879-021-05863-9
17. Marcone DN, Carballal G, Reyes N, Ellis A, Rubies Y, Vidaurreta S, et al. Respiratory pathogens in infants less than two months old hospitalized with acute respiratory infection. *Revista Argentina de Microbiología*. 2021;53(1):20-6. DOI: 10.1016/j.ram.2020.05.001
18. Jiang W, Wu M, Chen S, Li A, Wang K, Wang Y, et al. Virus Coinfection is a Predictor of Radiologically Confirmed Pneumonia in Children with Bordetella pertussis Infection. *Infectious diseases and therapy*. 2021;10(1):335-46. DOI: 10.1007/s40121-020-00376-5
19. Mihara Y, Yoshino S, Nakatani K, Nishimura T, Kan H, Yamamura Y, et al. Bordetella pertussis is a common pathogen in infants hospitalized for acute lower respiratory tract infection during the winter season. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 2021;27(3):497-502. DOI: 10.1016/j.jiac.2020.11.002
20. 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. *The Pediatric infectious disease journal*. 2010;29(11):1013-5. DOI: 10.1097/INF.0b013e3181f537c6
21. Efendiyeva E, Kara TT, Erat T, Yahşi A, Karbuz A, Kocabaş BA, et al. The incidence and clinical effects of Bordetella pertussis in children hospitalized with acute bronchiolitis. *The Turkish journal of pediatrics*. 2020;62(5):726-33. DOI: 10.24953/turkjped.2020.05.003
22. Tao Y, Tang M, Luo L, Xiang L, Xia Y, Li B, et al. Identification of etiologic agents and clinical characteristics for patients suspected of having pertussis in a large Children's Hospital in China. *Annals of translational medicine*. 2019;7(18):443. DOI: 10.21037/atm.2019.08.85
23. Pandolfi E, Panera N, Alisi A, Carloni E, Russo L, Campagna I, et al. Cytokine expression patterns in hospitalized children with Bordetella pertussis, Rhinovirus or co-infection. *Sci Rep*. 2021;11(1):10948. DOI: 10.1038/s41598-021-89538-0
24. Korppi M, Hiltunen J. Pertussis is common in nonvaccinated infants hospitalized for respiratory syncytial virus infection. *The Pediatric infectious disease journal*. 2007;26(4):316-8. DOI: 10.1097/01.inf.0000258690.06349.91
25. Cosnes-Lambe C, Raymond J, Chalumeau M, Pons-Catalano C, Moulin F, Suremain Nd, et al. Pertussis and respiratory syncytial virus infections. *European Journal of Pediatrics*. 2008;167(9):1017-9. DOI: 10.1007/s00431-007-0633-6
26. Selbuz S, Çiftçi E, Özdemir H, Güriz H, İnce E. Comparison of the clinical and laboratory characteristics of pertussis or viral lower respiratory tract infections. *Journal of infection in developing countries*. 2019;13(9):823-30. DOI: 10.3855/jdc.10558
27. Jiang W, Chen S, Xu L, Xu X, Huang L, Wang Y, et al. Presence of Cytomegalovirus Infection Is Associated With an Unfavorable Outcome in Immunocompetent Infants With Pertussis. *Frontiers in cellular and infection microbiology*. 2022;12:800452. DOI: 10.3389/fcimb.2022.800452
28. Abu Raya B, Bamberger E, Kassis I, Kugelman A, Srugo I, Miron D. Bordetella pertussis infection attenuates clinical course of acute bronchiolitis. *The Pediatric infectious disease journal*. 2013;32(6):619-21. DOI: 10.1097/INF.0b013e3182877973
29. Ferronato AE, Leite D, Vieira SE. The role of respiratory virus infection in suspected pertussis: A prospective study. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi*. 2021;54(3):379-84. DOI: 10.1016/j.jmii.2019.06.009
30. Greenberg D, Bamberger E, Ben-Shimol S, Gershtein R, Golan D, Srugo I. Pertussis is under diagnosed in infants hospitalized with lower respiratory tract infection in the pediatric intensive care unit. *Medical science monitor : international medical journal of experimental and clinical research*. 2007;13(11):Cr475-80. DOI: Sin dato, se adiciona URL: <https://medscimonit.com/index.php/abstract/metrics/idArt/512897>
31. Nicolai A, Nenna R, Stefanelli P, Carannante A, Schiavariello C, Pierangeli A, et al. Bordetella pertussis in infants hospitalized for acute respiratory symptoms remains a concern. *BMC infectious diseases*. 2013;13:526. DOI: 10.1186/1471-2334-13-526
32. Pavic-Espinoza I, Bendezú-Medina S, Herrera-Alzamora A, Weigl P, Pons MJ, Aguilar-Luis MA, et al. High prevalence of Bordetella pertussis in children under 5 years old hospitalized with acute respiratory infections in Lima, Peru. *BMC infectious diseases*. 2015;15:554. DOI: 10.1186/s12879-015-1287-z
33. Vittucci AC, Spuri Vennarucci V, Grandin A, Russo C, Lancella L, Tozzi AE, et al. Pertussis in infants: an underestimated disease. *BMC infectious diseases*. 2016;16(1):414. DOI: 10.1186/s12879-016-1710-0
34. Damouni Shalabi R, Srugo I, Golan-Shany O, Kugelman A, Bamberger E. Respiratory Viruses Frequently Mimic Pertussis in Young Infants. *The Pediatric infectious disease journal*. 2019;38(5). DOI: 10.1097/INF.0000000000002223
35. Palencia J, Coronado J, Echeverry-Raad J. Enfermedad por virus sincitial respiratorio en pediatría: más allá del compromiso respiratorio. 2023. DOI: <https://doi.org/10.31260/RepertMedCir.01217372.1408>
36. Iglesias L, Casabella Pernas A, Hernandez Febles M, Colino Gil E, Eisman Maraver A, Pena Lopez MJ. [Clinical-epidemiological study of Bordetella pertussis infection in the Gran Canaria island in the period, 2008-2016]. *Anales de pediatría (Barcelona, Spain : 2003)*. 2018;89(3):170-5. DOI: 10.1016/j.anpede.2017.10.007