

Tos ferina: vieja enfermedad, nuevos desafíos

Jorge Quian *

Resumen

La tos convulsa, coqueluche, tos ferina o tos de los 100 días constituye una enfermedad re-emergente que puede afectar en forma grave a los lactantes pequeños y que, de estar prácticamente controlada a través de la vacunación, se ha convertido en preocupación para la comunidad médica y para las autoridades sanitarias. En este artículo, hacemos una revisión del tema y referimos la situación de Uruguay.

Palabras claves: tos convulsa, revisión.

Abstract

Whooping cough, pertussis or '100-day cough' is a re-emerging disease that can seriously affect infants. Although vaccination had practically brought it under control, it is again causing concern among the medical community and the health authorities. In this article we provide an overview of the subject and refer to the situation in Uruguay.

Key words: whooping cough, review.

Fecha de recibido: 11/agosto/2012

Fecha de aceptado: 10/setiembre/2012

Correspondencia. Dr. Jorge Quian | •jquian@asesp.com.uy

1. Introducción.

A diferencia de otras enfermedades clásicas hay pocas referencias históricas de tos convulsa. Es recién en el año 1578 que se relata la primera epidemia de la enfermedad en París. En

1679 Sydenham la denominó "pertussis" que significa tos violenta.

En 1906 Bordet y Gengou reportan el aislamiento del microorganismo responsable.

Las epidemias de la enfermedad comenzaron a ponerse bajo control en los EEUU en las décadas de 1940 y 1950 con el uso de la vacuna de células enteras (wP) y su uso se expandió a muchos países en los años siguientes.

2. Etiología.

La enfermedad es producida por *Bordetella pertussis*, (BP) organismo cocobacilo pequeño, gram negativo, que se presenta aislado o en pares, aerobio. BP produce un número de sustancias biológicamente activas que se postula tienen diferentes roles en la enfermedad y que explican su virulencia. Entre estas sustancias se encuentran toxina pertussis (que tiene un rol fundamental), hemaglutininas, fimbria, pertactina, adenilato-ciclase, citotoxina traqueal, toxina dermonecrotica y otras. Alguna de estas sustancias se encuentran en diferentes concentraciones en las diferentes vacunas acelulares.

3. Epidemiología.

La enfermedad por BP continúa siendo un problema mundial y se ha visto un aumento de casos en los últimos años.

En la era pre-vacunal la enfermedad era considerada como endémica con picos epidémicos cada 2 a 5 años y afectaba fundamentalmente a niños de entre 1 y 5 años. En un importante estudio realizado en esa época, 60% de los casos de enfermedad eran niños de 1 a 5 años y solamente 19% menores de 12 meses probablemente protegidos por defensas maternas transmitidas.

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que la enfermedad por BP ocupa actualmente el 5º lugar entre las causas de

muerte prevenibles por vacuna. Pese al amplio uso de estas inmunizaciones se siguen reportando muertes por la enfermedad y más del 90% de las mismas en países en desarrollo en lactantes no vacunados o con el esquema incompleto.

El aumento del número de casos se debe en gran parte al diagnóstico de la enfermedad en adolescentes y adultos, pero no es claro si hay un verdadero incremento o existe un mayor reconocimiento en estos grupos de edad.

En momentos epidémicos, 10 a 20% de los contactos de los casos índice tienen en su faringe *Bordetella pertussis* de manera asintomática lo que es interpretado como portación, de cuya duración e importancia epidemiológica no hay datos concretos. Esto tiene importancia sanitaria. El personal de salud que atiende adolescentes y adultos tiene poca información y puede no investigar esta etiología frente a un paciente con tos persistente con el pensamiento clásico de que pertussis es una enfermedad pediátrica. Por otra parte la tos en estas edades puede no tener las características clásicas.

En la mayoría de las poblaciones la enfermedad es endémica, con ciclos epidémicos regulares. La transmisión ocurre de infectados a susceptibles.

La vacuna de células enteras ha sido responsable del gran descenso en la incidencia de la

enfermedad, pero esto ha causado un cambio en la presentación de la misma. La inmunidad de esta vacuna así como de la enfermedad es limitada, menor a 12 años. Los niños luego de vacunados están protegidos, pero dicha protección se pierde a lo largo de los años y los adultos se tornan susceptibles.

4. Vacunas.

Hay disponible en el mercado dos tipos de vacunas. La primera que se comercializó generalmente asociada con los toxoides diftérico y tetánico, es la denominada “de células enteras”. Esta vacuna ha sido altamente efectiva y es la que ha provocado en el transcurso de los años el gran descenso del número de casos y el control de la epidemia.

Pero tiene como factor negativo el ser reactogénica, provocando en oportunidades fiebre elevada, dolor y ha sido asociada con reacciones de llanto prolongado o inconsolable, y con episodios de hipotonía hiporreactiva.

Estas características han llevado a la industria a la preparación de un nuevo tipo de vacunas denominadas “acelulares” que parecen ser tan efectivas como la anterior pero menos reactogénicas y aprobadas para su uso en todas las edades.

*Profesor Agregado de Pediatría. Ex Director del Programa de Salud de la Niñez del Ministerio de Salud Pública.

Existen en fase de investigación otro tipo de vacunas, de uso por vía nasal, que protegerían de la colonización nasofaríngea por BP.

4. Inmunidad.

La enfermedad natural así como la inmunización desencadenan inmunidad, tanto humoral como celular. Lo que se ha observado en la evolución es que esta inmunidad se pierde, sea porque disminuye el contacto con el germen salvaje, sea porque se necesitan efectos booster para mantenerla. Esto explica en gran parte porque se afectan más los adolescentes y adultos jóvenes que hace años no reciben la inmunización y porqué los lactantes pequeños no están protegidos por anticuerpos transmitidos por las madres. A su vez ha hecho necesario revisar los planes de vacunación.

5. Patología y Patogénesis.

Se producen cuatro escalones en el desarrollo de la enfermedad: a) unión de la *Bordetella* al aparato respiratorio, sobre todo a las cilias de las células epiteliales del tracto respiratorio superior; b) evasión de las defensas del huésped; c) daño local; e) manifestaciones sistémicas.

La mayor parte de los enfermos con casos mortales de pertusis tienen una bronconeumonía; esto puede ser debido a la propia *Bordetella* o a infección secundaria.

La lesión inicial consiste en una hiperplasia linfoide de los nódulos linfáticos peribronquiales y traqueobronquiales. Se producen fenómenos necróticos, con numerosas áreas de atelectasia, acompañados de hemorragias.

Es de importancia como hecho de inicio la adhesión de BP al epitelio respiratorio, principalmente a las células ciliadas. Esta adhesión es seguida de destrucción de las células principalmente por acción de la citotoxina traqueal.

La toxina pertussis, principal toxina producida por BP es responsable de muchas de las manifestaciones sistémicas de la enfermedad como hiperleucocitosis y en ocasiones hipoglucemia.

En el cerebro se puede ver cambios patológicos debidos a las toxinas o a la hipoxia.

6. Cuadro Clínico.

La enfermedad por BP se puede definir como una infección respiratoria que progresa a un cuadro con tos paroxística con reprise y frecuentemente apneas.

La forma de presentación depende de varios factores: edad del paciente, vacunación o antecedente de enfermedad previa. Esto es de suma importancia sobre todo para el diagnóstico en lactantes pequeños y en adolescentes y adultos. En estos dos grupos de edades el diagnóstico puede ser difícil por no tener la

tos las características clásicas de la enfermedad.

Clásicamente la tos convulsa se presenta en un niño con tos que tiene como particularidades ser en accesos, que en general produce cianosis durante los mismos, muchas veces acompañada de vómitos y disnea. Puede tener el sonido inspiratorio característico conocido como reprise (o gallo) y protrusión lingual durante los mismos. Este cuadro clínico puede no ser tan característico en los más pequeños, y presentarse con otras modalidades como apneas y/o bradicardia. También en adolescentes y adultos la tos puede no ser característica.

Muchas veces entre los accesos el aspecto del niño es normal y la fiebre puede o no estar presente.

7. Diagnóstico.

Es fundamental la sospecha clínica en menores de 6 meses incompletamente o no vacunados. El diagnóstico se establece por el aspecto clínico, el antecedente de tosedores en el ambiente y en el laboratorio tiene valor la hiperleucocitosis, mayor de 15000 glóbulos blancos a predominio linfocitario que además puede tener valor pronóstico ya que los elevados niveles de glóbulos blancos se relacionan con mayor gravedad.

El hallazgo del germen confirma el diagnóstico; el cultivo debe realizarse en medios especiales

y si bien es específico, su sensibilidad es baja.

El método que ha permitido hacer diagnóstico más fácilmente es la PCR (reacción en cadena de polimerasa) que se realiza a través de un hisopado nasal y permite el diagnóstico en 72 horas.

Las técnicas de ELISA permiten investigar IgM e IgG de toxina pertussis, u otras toxinas y ver su aumento en el seguimiento luego de la infección. Es un buen método de diagnóstico pero en general requiere más de una extracción de sangre y contar con el seguimiento.

8. Pertussis Grave.

BP puede producir en los lactantes no o incompletamente inmunizados cuadros severos, que pueden causar la muerte. La mayor frecuencia es en menores de 1 año, principalmente en menores de 6 meses.

Las complicaciones mas graves de la enfermedad son la neumonía y el desarrollo de hipoxemia severa, hipertensión pulmonar y fallo cardíaco.

Son elementos de sospecha la leucocitosis elevada, a veces con verdaderas reacciones leucemoides, con cifras mayores a 50000 leucocitos. El rápido aumento de la leucocitosis es un índice que debe conducir al lactante a una unidad de cuidados intensivos para su estricto control.

La hipoxemia mantenida fuera de los accesos de tos es otro de los elementos de gravedad.

Se debe monitorizar la presión del circuito pulmonar, a través de la ecografía y en muchos casos es necesaria la monitorización invasiva. El aumento de la presión pulmonar y la hiperleucocitosis son elementos que deben hacer plantear la Asistencia Ventilatoria Mecánica y la exsangüinotransfusión en forma precoz, ya que una vez constituida la hipertensión pulmonar es difícil revertirla.

En la bibliografía se describen otros métodos para el tratamiento de esta severa complicación. El uso de otros modos ventilatorios (Ventilación de alta frecuencia, ECMO), el uso de vasodilatadores pulmonares (sildenafil, alcalinización, óxido nítrico, etc.) que por lo analizado no se acompaña de resultados alentadores.

El tratamiento con macrólidos, eritromicina, claritromicina, azitromicina, tiene como rol fundamental evitar la diseminación de la enfermedad. Aún hay polémica sobre si el tratamiento antibiótico muy precoz, sobre todo antes de la fase paroxística puede acortar la enfermedad.

En suma, con respecto al tratamiento de un lactante menor de 6 meses en quien se sospecha enfermedad por Bordetella pertussis, se debe ser muy cuidadoso y ante la mínima sospecha debe ser

hospitalizado para control estricto.

Son indicaciones de ingreso a unidad de cuidados intensivos: a) leucocitosis rápidamente progresiva; b) apneas; c) hipoxemia mantenida luego de los accesos de tos que debe orientar al desarrollo de hipertensión pulmonar y fallo cardíaco y d) convulsiones.

9. Situación en el Uruguay.

Nuestro país se caracterizó siempre por su actualizado esquema de vacunación y las altas tasas de cobertura logradas, superiores siempre al 90%. En efecto las vacunas son obligatorias y gratuitas y no es posible la escolarización de los niños de cualquier edad sin la presentación del Certificado Esquema de Vacunación.

Desde la introducción de la vacuna triple bacteriana (difteria, tétanos, tos convulsa) los casos de la enfermedad fueron cada vez menores y las publicaciones sobre el tema prácticamente estaban ausentes desde 1985.

Estudios realizados a partir del año 2000 en colaboración internacional demostraron que la presencia de la enfermedad era una realidad en general sub-diagnosticada y esta presencia se reiteró luego en estudios nacionales. Congresos en el país y publicaciones latinoamericanas también hacían llamados de atención sobre el tema.

En Uruguay en el año 2011 se notificaron 636 casos de pertussis lo que significa 10.6 casos por 100000 habitantes; hubo al menos 8 lactantes muertos por la enfermedad, lo que entre otras causas contribuye a explicar el aumento de la mortalidad infantil de 7.7‰ en el año 2010 a 8.9‰ en el ya que todos los fallecidos fueron menores de 1 año. Frente a esta situación las autoridades sanitarias del MSP acentuaron la importancia de la vacunación habitual (la vacuna pentavalente compuesta por toxoides diftérico y tetánico, antihaemophyllus B y pertussis de células enteras, se aplica a los 2, 4, 6 y 12 meses con una dosis de recuerdo a la entrada escolar con triple bacteriana) y se incorporó la vacuna acelular. Esta úl-

tima fue indicada para el equipo de salud, los cuidadores de niños pequeños, se incorporó al calendario de los adolescentes a los 12 años de edad y se indicó también a las mujeres embarazadas a partir de la 20ª semana de gestación. Sin embargo esta medida que parece ser muy adecuada, ya que la madre transferiría anticuerpos al recién nacido no se mantuvo en el tiempo y quedó acotada al mes de enero de 2012.

Para el control adecuado de esta enfermedad se plantean al menos cuatro estrategias:

a) vacunar a todos los adolescentes a la edad de 12-13 años con exigencia del certificado de vacunación; b) vacunar a toda la

población cada 10 años con tétanos y pertussis acelular; c) vacunación a todas las embarazadas a partir de la semana 20 con pertussis acelular; d) estrategia capullo que consiste en vacunar a todos los que cuidan del recién nacido durante los primeros meses de vida (padres, abuelos, personal de salud).

Discutir y decidir estas estrategias basados en la mejor evidencia disponible es tarea fundamental de las autoridades sanitarias y del conjunto de la comunidad médica ya que por lo analizado si bien los casos graves se observan en lactantes pequeños, los adolescentes y adultos jóvenes son los principales transmisores de la enfermedad.

Bibliografía.

- QUIAN J, CERISOLA A, RUSSOMANO F, FERNANDEZ A, CAPPETA M, URIARTE R et al. Infecciones por Bordetella Pertussis en niños menores de 1 año hospitalizados y sus contactos en el hogar. Arch Pediatr Urug 2006, 77(3): 229-236
- GONZALEZ M, DALL'ORSO P, CANTIRAN E, VERÓN A, QUIAN J. Tos convulsa: estudio clínico y de laboratorio de una enfermedad reemergente en lactantes pequeños y adolescentes. Rev Med Urug 2010, 26: 154-160
- www.msp.gub.uy/epidemiología
- KOWALZIK F, PRATA A, FERNÁNDEZ V, CARVALHO P, AVILA M, GOH D et al. Prosepective multinational study of pertussis infection in hospitalized infants and their household contacts. Pediatr Infect Dis J 2007, 26: 238-242
- DONOSO A, DIAZ F. Coqueluche grave: puesta al día. Rev Neumol Pediatr 2006, 1(3): 111-119

- TAFFAREL P, BONETTO G, HAIMOVICH A. Coqueluche grave, evolución y exanguinotransfusión como tratamiento alternative. Serie de casos. Arch Argent Pediatr 2012, 110(4): 327-330
- FALCON M, RAFAEL M, GARCÍA C, FERGIE J, PURCELL K. Increasing infant pertussis and mortality in South Texas, 1996 to 2006. Pediatr Infect Dis J 2010, 29(3); 265-267
- PADDOCK C, SANDEN G, CHERRY J, GAL A, LANGSTON C, TATTI K et al. Pathology and pathogenesis of fatal bordetella pertussis infection in infants. Clin Infect Dis 2008, 47: 328-336
- PIERCE C, KLEIN N, PETERS M. Is leukocytosis a predictor of mortality in severe pertussis infection? Int Care Med 2000, 26: 1512-1514
- ULLOA R, HERNANDEZ M, AVILA M. Bordetella pertussis em latinoamérica; ¿Estamos reconociendo el problema? An Pediatr (Barc), 2008; 69(3): 197-199
- SURRIDGE J, SEGEDIN E, GRANT C. Pertussis requiring intensive care. Arch Dis Child 2007, 92: 970-975
- TOZZI A, RAVÀ L, CIOFI M, SALMASO S. Clinical presentation of pertussis in unvaccinated and vaccinated children in the first Six years of life. Pediatrics 2003, 112: 1069-1075
- SAWAL M, COHEN M, IRAZUTA J, KUMAR R, KIRTON C, BRUNDLER MA et al. Fulminant Pertussis: a multi-center study with new insights into the clinico-pathological mechanisms. Pediatr Pulmonol 2009, 44: 970-980