

Infección por *Bordetella pertussis*

Bordetella pertussis infection

Dra. Ángela Gentile^a

RESUMEN

Se describen los aspectos fisiopatológicos, clínicos y epidemiológicos de la coqueluche, infección respiratoria aguda producida por *Bordetella pertussis*, altamente contagiosa. Se hace mención a los diferentes esquemas de vacunación desde la introducción de la vacuna, hace más de 40 años, hasta nuestros días, y los brotes ocurridos en la Argentina en diversos períodos. Asimismo, se destaca el recrudescimiento de la enfermedad observado en varios países en los últimos años, en especial en preescolares y más aun en adolescentes y adultos jóvenes.

ABSTRACT

Physiopathological, clinical, and epidemiological aspects of whooping cough, an acute highly contagious respiratory infection caused by *Bordetella pertussis*, are described. Different vaccination schedules are mentioned, since the vaccine was introduced, more than 40 years ago, until present; and the outbreaks occurred in Argentina during different periods. Moreover, the recrudescence of the disease observed in several countries during last years is highlighted, particularly in preschool children, and even more in adolescents, and young adults.

La coqueluche o tos ferina es una infección aguda de las vías respiratorias, más grave en niños pequeños, causada por la bacteria *Bordetella pertussis*. Existe una enfermedad clínicamente similar, denominada síndrome coqueluchoide producida por *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Clamidia trachomatis*, *Clamidia pneumoniae*, virus sincicial respiratorio y adenovirus.

Bordetella pertussis es un cocobacilo gramnegativo inmóvil, patógeno humano obligado, que se presenta solo o en pares. Su cultivo exige condiciones especiales. Produce factores biológicamente activos, responsables de los signos y síntomas de la enfermedad, cuya clara capacidad inmunogénica es la base de las vacunas acelulares: toxina *pertussis* (TP), hemaglutinina filamentosa, adenilciclase, citotoxina traqueal, aglutinógeno fimbrial, toxina dermonecrótica, pertactina. Como otras bacterias gramnegativas, posee una endotoxina que, probablemente, es responsable de la fiebre.

Después de la exposición a *Bordetella pertussis*, la patogenia de la enfermedad depende de cuatro etapas: fijación, evasión de defensas del huésped, daño local y enfermedad sistémica. La aparición de la enfermedad, que implica la unión al epitelio respiratorio, la existencia de lesiones locales y la absorción sistémica de toxinas depende de la alteración y desaparición de los mecanismos de defensa del huésped (cilios y neutrófilos). En realidad, la bacteria no atraviesa las capas epiteliales, es la toxina la que ingresa al torrente sanguíneo y produce los efectos locales o sistémicos propios de esta patología. La enfermedad *pertussis* sería una infección mediada por toxina.

A partir de la introducción en la década del sesenta de la vacuna contra tos convulsa a células muertas en el calendario oficial, se produjo un marcado descenso en el número de casos notificados a nivel nacional. Hasta el año 1984, el esquema básico consistió en 3 dosis (aplicadas a los 2, 4 y 6 meses), más un refuerzo a los 18 meses. Pese a este esquema implementado, se registraron brotes en los años 1972, 1976, 1980 y 1984. Para superar este problema, en 1985 se agregó al esquema oficial previo, un segundo refuerzo al ingreso escolar, situación que cambió el patrón cíclico de los brotes de coqueluche.

Con dicha intervención, la incidencia de casos de coqueluche notificados se redujo en forma constante hasta el año 2003 (639 casos; 1,8/100 000), año en el que comienza la reemergencia, hasta llegar al 2005, donde los casos ascendieron a 2060 con una tasa de notificación de 5,7/100 000 habitantes. Si bien la mayor tasa se mantiene en menores de 1 año, cabe destacar que el mayor incremento desde 2005, se observó en preescolares (2-4 años), adolescentes y adultos jóvenes (15-49 años). Se registraron brotes en localidades de 11 provincias. Esta situación de reemergencia de la enfermedad no es privativa de la Argentina, ya que se ha registrado en varios lugares del mundo desde 1990.

Bordetella pertussis es de distribución universal y el ser humano es el único reservorio. Produce una enfermedad altamente contagiosa que se transmite por secreciones respiratorias, con una tasa de ataque secundaria que puede alcanzar el 100% en convivientes susceptibles. La transmisión

a. Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez". División Epidemiología.

Correspondencia: Dra. Ángela Gentile
angelagentile@fibertel.com.ar

Recibido: 28-6-09

Aceptado: 8-9-09

del agente es máxima en el período catarral y durante las dos primeras semanas desde el inicio de la tos; el período de transmisibilidad se abrevia a 5 días si se administran macrólidos. El contagio sería por contacto con individuos sintomáticos; la diseminación de la enfermedad a través de personas asintomáticas sería de escasa importancia. El período de incubación es generalmente de 7-10 días, con un intervalo de 5-21 días.

De todas las enfermedades inmunoprevenibles, la coqueluche es la que demanda mayores esfuerzos para su control. Globalmente, ocurren 20-40 millones de casos de *pertussis* cada año, de los cuales el 90% se observa en países en desarrollo. Sin embargo, en los últimos años, varios países con altos niveles de vacunación (Australia, Canadá, Italia, Japón, Países Bajos, Suiza y Estados Unidos) han comunicado un aumento en la incidencia de *pertussis*.

La mayoría de los casos se describe en menores de 6 meses, quienes presentan mayor frecuencia de hospitalización, complicaciones y óbito por esta enfermedad. Se registran 400 000 muertes cada año, fundamentalmente en niños pequeños. El uso de vacuna antipertussis ha descendido significativamente la tasa de incidencia global de la enfermedad y las grandes epidemias han sido superadas. Adicionalmente, la reemergencia es más notoria en adolescentes y en adultos (reconocidos como reservorio y agentes de transmisión para los niños de menor edad), lo cual revela un cambio en el perfil clínico-epidemiológico de la enfermedad.

Las manifestaciones clínicas dependen, en alguna medida, de la edad y del estado de inmunización del huésped. La evolución clínica de la enfermedad tiene una duración clásica de 4-6 semanas y se divide, tradicionalmente, en 3 etapas sucesivas: catarral, paroxística y de convalecencia. En general, los pacientes no presentan fiebre o ésta es de bajo grado.

La complicación más frecuente es la neumonía, responsable de más de 90% de los óbitos en niños menores de 3 años, que puede ser causada por *Bordetella* o por sobreinfección por otras bacterias (lo más frecuente). También puede producirse: otitis media, atelectasias, rotura alveolar (con enfisema o neumotórax), alteraciones del sueño o de la nutrición, deshidratación, alcalosis metabólica, hemorragias (como epistaxis, melena, hematoma subdural), convulsiones, encefalopatía, coma y muerte.

El pronóstico de esta enfermedad guarda relación directa con la edad del paciente. En niños mayores, el pronóstico es bueno. En lactantes existe un riesgo significativo de muerte (6-9%) o de

daño cerebral por encefalopatía. La enfermedad es más grave en los menores de 6 meses, particularmente en niños prematuros, no inmunizados o con inmunización incompleta.

En relación al diagnóstico etiológico, el cultivo se considera aún el método de referencia (“gold standard”) en el diagnóstico de laboratorio de *Bordetella pertussis*. Requiere una técnica adecuada con obtención de la muestra de nasofaringe por aspiración o con hisopo (de dacrón o alginato-calcio), transporte en medio de cultivo (Regan-Lowe modificado) y medio de cultivo especial (Bordet y Gengou o agar Regan-Lowe modificado). La especificidad es del 100%; puede ser negativo en pacientes inmunizados, en los que han comenzado tratamiento antibiótico o en los que llevan más de 3 semanas de evolución de la tos. La negatividad del cultivo no excluye el diagnóstico.

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por su sigla en inglés) para diagnóstico de *Bordetella pertussis* se utiliza cada vez más como método de diagnóstico, debido a su rapidez y mayor sensibilidad. Requiere que se tome la muestra de nasofaringe por lavado nasal o con hisopo de dacrón; deben evitarse los hisopos de alginato-calcio ya que inhiben la PCR. La desventaja es que algunos laboratorios tienen altas tasas de resultados falsos positivos.

Serología: es posible establecer un diagnóstico serológico de tos ferina si se demuestra un aumento del título de anticuerpos específicos entre el suero de la fase aguda y el de la fase de convalecencia (par serológico). Tiene las desventajas de requerir dos muestras de sangre y de que el diagnóstico no es temprano.

En cuanto al tratamiento, los agentes antimicrobianos administrados en la etapa catarral pueden mejorar la enfermedad. En la fase paroxística no tendrían efecto discernible sobre la evolución de la enfermedad; sin embargo, están indicados para limitar la diseminación del agente. El tratamiento antibiótico como la profilaxis posexposición erradican a Bp de la nasofaringe de personas infectadas (sintomáticas o asintomáticas).

Los macrólidos (eritromicina, claritromicina y azitromicina) son el tratamiento de elección para la coqueluche en mayores de 1 mes de vida. Para los menores de 1 mes se prefiere azitromicina.

Trimetoprima-sulfametoxazol (TMS) es una alternativa cuando los macrólidos están contraindicados o existe intolerancia o los gérmenes son resistentes (raro). TMS está contraindicado en menores de 2 meses o debe administrarse en neonatos que no presenten ictericia (riesgo de *kernicterus*). La dosis es

de 8 mg/kg/día de trimetoprima y 40 mg/kg/día de sulfametoxazol, dividido en 2 dosis, por 14 días.

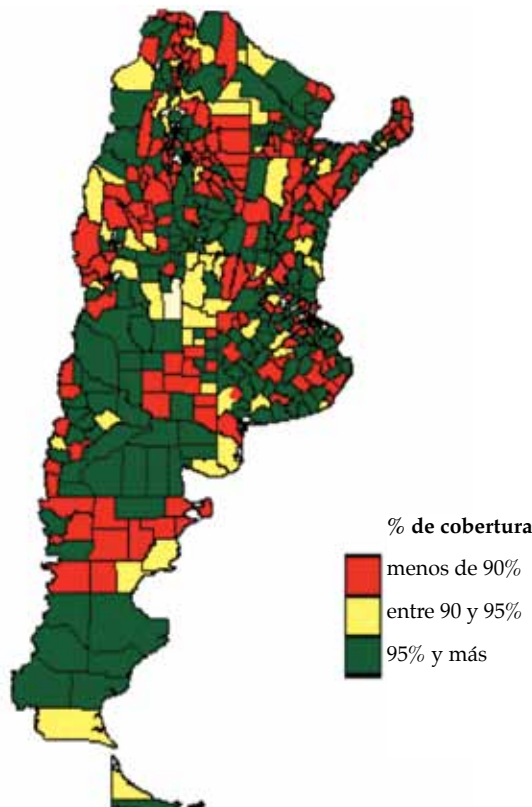
En el Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez" se atendieron 369 pacientes en el período 2003-2008, 51% mujeres, 78% provenía del Gran Buenos Aires, mediana de edad: 3 meses (10 días-16 años). El estado de vacunación fue documentado en el 98% de los pacientes: < 3 dosis el 90% y ninguna dosis el 50%. La PCR fue realizada en el 92% (341/369) y fue positiva en el 41%.

Requirieron hospitalización el 84% (310/369), la mediana del tiempo de internación fue de 6 días (1-104). De los 310 internados, el 97% era eutrófico, el 99% inmunocompetente, el 89% fue nacido de término, el 93% no tenía antecedente de patología respiratoria perinatal y el 85% no presentaba enfermedad de base. La mortalidad fue del 5%.

Cobertura de vacunación

En 1997, la vacuna se incorpora al calendario y las coberturas fueron aumentando a partir de 1998, cuando se une a la triple bacteriana para constituir la cuádruple, desde el 85% (en 1999) hasta el 93,5% (en 2006). El número de casos descendió significativamente desde su introducción.

FIGURA 1. Cobertura con 3^{ra} dosis de vacuna DPT-Hib en Argentina, 2007



La cobertura con vacuna cuádruple (3^{ra} dosis), en el año 2001, fue del 84%, y en el año 2002 ascendió al 92,5%; aunque con una distribución no homogénea en el país, ya que existen provincias donde la cobertura es menor de 85%, como Santa Fe, y otras con coberturas del 85-90%, como San Juan y Salta. La cobertura del refuerzo de los 18 meses, durante el año 2002, alcanzó sólo el 80%. Estos niveles de cobertura provocan el acúmulo de susceptibles y favorecen la aparición de brotes en el caso de *Bordetella pertussis*.

La cobertura de vacunación en el primer año de vida, según fuentes de la Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud, fue en los años 2003, 2004, 2005 y 2006, de 94,8, 94%, 92% y 91%, respectivamente.

En el año 2007, según datos del Ministerio de Salud, las coberturas de vacunación con DPT-Hib alcanzan más del 90%, pero cuando se desagrega la información por departamento se observan coberturas por debajo del 80% (ver Figura 1).

El Calendario Nacional contempla en la actualidad el uso de vacunas celulares combinadas, vacuna pentavalente, (DPT-Hib-HB); esta vacuna se incorpora al Calendario este año y permitirá aumentar las coberturas de vacunación en el país.

Otras vacunas, las acelulares (Pa), pueden contener algunos de los siguientes componentes de *Bordetella pertussis*: TP (toxina *pertussis*), HAF (hemaglutinina filamentosa), Pn (pertactina) y aglutinógenos de, por lo menos, dos tipos de fimbrias.

Existen vacunas acelulares ya aprobadas que se pueden administrar a partir de los siete años de edad, contienen un menor tenor de toxoide diftérico que la dosis pediátrica.

Todos los niños menores de 7 años se hallan expuestos y deben ser vacunados a partir de los 2 meses de edad.

Se vacunará a niños menores de 7 años, inclusive a los que hayan padecido difteria o tétanos, pues estas enfermedades no dejan inmunidad permanente. En quienes presentaron síndrome coqueluchoso, aún con pruebas de laboratorio que demostraran la presencia de *Bordetella pertussis* o nexo epidemiológico con un caso con identificación etiológica, si bien presentan inmunidad para la enfermedad, su duración se desconoce y, por ende, se recomienda continuar con la vacuna anticoqueluchosa según edad.

Las vacunas triples acelulares se indican, a partir de los 7 años de edad, en todos aquellos que han recibido un esquema básico con DPT; se administran sólo como dosis de refuerzo.

Nuevas estrategias en el uso de vacunas acelulares

A. Vacunación de las madres en el posparto inmediato o de ambos padres, llamada también estrategia "capullo".

Dado que en muchos países la madre, padres o incluso abuelos pueden ser fuente de transmisión para el neonato, algunos países (como Costa Rica) han comenzado a vacunar con vacuna triple acelular a las mujeres en el posparto inmediato. Esta estrategia exige diferir la vacunación con doble adultos durante el embarazo y, en lo posible, tratar que haya un intervalo de dos años entre la última vacuna de la serie doble adultos y las nuevas triples acelulares.

B. Vacunación de adolescentes de 11-12 años: como en muchos países se ha observado un aumento de casos de infección por *Bordetella pertussis* en niños mayores y adolescentes, se está recomendando una dosis adicional de una vacuna triple acelular en la preadolescencia, es decir a los 11-12 años.

En la Argentina se ha aprobado la entrada a Calendario de una dosis de vacuna DPT acelular a los 11 años, como dosis única, a partir del segundo semestre del año 2009.

C. Vacunación del equipo de salud: el equipo de salud puede ser fuente de contagio para niños hospitalizados; de hecho, es una vacuna que también se da en el país gratuitamente a partir de julio de 2009.

La vacuna *pertussis*, tanto celular como acelular, protege contra la coqueluche por un período de tres años, aproximadamente; el componente anti-coqueluchoso provoca la formación de anticuerpos en una proporción menor y el tiempo de permanencia de esos anticuerpos es más corto. De hecho, aparecen cuadros de enfermedad *pertussis* en niños bien vacunados. Se registró una eficacia clínica del 70%-90% en los primeros 3 años luego de cuatro dosis y para las formas graves fue mayor al 91,4%.

La inmunogenicidad de las vacunas acelulares es comparable a la de la de células enteras. La respuesta de anticuerpos es mayor para la hemaglutinina filamentosa. El componente TP modificaría la calidad de la respuesta a otros componentes en las diferentes combinaciones o asociaciones.

En las vacunas combinadas con *Haemophilus influenzae* de tipo b, se ha observado que disminuye el tenor de anticuerpos PRP, pero esta situación no se traduce en una disminución de la eficacia clínica.

La eficacia clínica de la vacuna DPaT es mayor al 84% y comparable con la DPT celular.

Quizás, de todo lo mencionado, vale la pena remarcar en relación a *Bordetella pertussis*:

Las razones para la reemergencia de *B. pertussis*, más marcada en adolescentes y adultos, aun en países con alta cobertura de vacunación parecen ser complejas. Entre los factores que podrían influenciar la situación actual se destacan:

- Las coberturas de vacunación subóptimas.
- La eficacia de la vacuna, luego de la 3^{ra} dosis, se estima en un 70-90%.
- La inmunidad, tanto por la enfermedad natural como por la vacuna, se perdería considerablemente tras 5-8 años posteriores al último refuerzo de vacunación. Dado que el último refuerzo antigénico es a los 5-6 años (vacuna DPT) queda un número de niños susceptibles, que son el real reservorio de la enfermedad y fuente de transmisión para los no vacunados.
- Cambios en la edad de afectación de casos, con cuadros clínicos atípicos, sin diagnóstico o con diagnóstico tardío.
- Nuevas variantes de *pertussis*: los aislamientos en población europea y algunos estudios en el país (Universidad de La Plata) detectaron la circulación de cepas de *Bordetella pertussis* antigénicamente diferentes a las cepas vacunales.

La primera estrategia es mantener altas coberturas de vacunación en lactantes y niños, mayores del 95%, en todos los departamentos del país. ■

BIBLIOGRAFÍA

- American Academy of Pediatrics. *Pertussis*. En: Pickering LK ed. 2006 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 25th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006. Págs. 498-520.
- Feigin R, Cherry JD. Tos ferina. En: Feigin R, Cherry JD Tratado de infecciones en pediatría, 3^{ra} edición. México: Mc Graw-Hill Interamericana; 2005. Págs. 1343-1353.
- Hewlett E. Especies de *Bordetella*. En: Mandell G., Bennet J., Dolin R. Principles and practice of infectious diseases, 5^a ed. Filadelfia: Churchill Livingstone; 2005. Págs. 2932-2943.
- *Bordetella Pertussis*. Libro Azul de Infectología Pediátrica. Comité Nacional de Infectología. Buenos Aires: FUNDA-SAP; 2007. Págs. 556-562.
- Tos ferina. Boletín Epidemiológico Periódico. Ministerio de Salud de la Argentina; Dic 2006: Págs. 4-6.
- Center for Disease Control and Prevention. Preventing Tetanus, Diphtheria, and *Pertussis* Among Adults: Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular *Pertussis* Vaccine. MMWR, December 15, 2006/55(RR17);1-33.
- Center for Disease Control and Prevention. Recommendation of the Advisory Committee on Immunization Practice (ACIP): General Recommendation on Immunization. MMWR, December 1/2006/Vol.55/NºRR-15 (1-56).
- Salleras L. Vacunas preventivas. Principios y aplicaciones, 2^a ed. Barcelona: Masson; 2004.
- Center for Disease Control and Prevention. Prevention among *Pertussis*, Tetanus and Diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants. MMWR, May 30th, 2008.