



Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

ISSN: 0325-2957

ISSN: 1851-6114

actabioq@fbpba.org.ar

Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires
Argentina

Bottero, Daniela; Gabrielli, Magali; Aispuro, Pablo Martin; Regidor, Victoria; Hozbor, Daniela
Pertussis, historia, hechos y situación actual
Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana, vol. 53, núm. 3, 2019, Septiembre-, pp. 343-352
Federación Bioquímica de la Provincia de Buenos Aires
Argentina

Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=53562084014>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica Redalyc
Red de Revistas Científicas de América Latina y el Caribe, España y Portugal
Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso
abierto

Pertussis, historia, hechos y situación actual

► Daniela Bottero¹, Magali Gabrielli², Pablo Martin Aispuro³, Victoria Regidor⁴, Daniela Hozbor^{5*}

¹ Bioquímica. Doctora de la Facultad de Ciencias Exactas, UNLP. Profesora de la Facultad de Ciencias Exactas, UNLP.

² Licenciado en Biología.

³ Licenciado en Biotecnología.

⁴ Estudiante de Bioquímica.

⁵ Doctora en Ciencias Bioquímicas. Facultad de Ciencias Exactas, UNLP. Profesora de la Facultad de Ciencias Exactas, UNLP.

Laboratorio VacSal. Instituto de Biotecnología y Biología Molecular (IBBM). Facultad de Ciencias Exactas. Universidad Nacional de La Plata. CCT-CONICET La Plata. Calles 50 y 115, 1900 La Plata. Argentina.

* Autor para correspondencia.

Resumen

Pertussis, tos convulsa o coqueluche son términos que se emplean como sinónimos para referirse a una infección respiratoria inmunoprevenible grave causada por la bacteria gram negativa denominada *Bordetella pertussis*. La mejor manera de prevenir la enfermedad es a través de la vacunación. Las primeras experimentaciones con vacunas comenzaron después de que Jules Bordet y Octave Gengou del Instituto Pasteur de Bruselas identificaran el agente etiológico en 1906. Estas primeras vacunas se hicieron a partir de células enteras del agente causal muertas por calor. La historia de las vacunas contra la enfermedad continuó desde aquel entonces con vacunas combinadas y luego con vacunas de componentes o acelulares. Su uso masivo desde los años 50 permitió una reducción muy marcada de la morbimortalidad asociada a la enfermedad. Sin embargo en el año 2008, se estimó que en el mundo se producen por año 16 millones de casos de los cuales 195.000 resultan ser fatales. Para el año 2014 esta estimación sobre el número de casos creció a 24,1 millones de casos en el año. El incremento del número de casos detectado en los últimos 20 años ha estado dirigiendo la mirada de la comunidad sanitaria y científica hacia la identificación de causas de esta nueva situación epidemiológica de pertussis para revisar e implementar estrategias de control más efectivas. Se ha logrado así un mejor reconocimiento de la enfermedad no solo entre los lactantes y los niños, sino también en los adolescentes y adultos. El mayor reconocimiento de que los niños mayores, los adolescentes y los adultos están en riesgo de contraer la enfermedad y que pueden transmitirla a los más vulnerables ha resaltado la necesidad de comprender mejor la inmunidad inducida por las vacunas y su duración. El rol de las vacunas y en particular de las vacunas acelulares constituidas por pocos inmunógenos en altas dosis sobre la selección de geno/fenotipos bacterianos más resistentes a la inmunidad inducida por las vacunas ha comenzado a visualizarse más claramente. La investigación en curso que utiliza herramientas novedosas sin dudas ha mejorado el conocimiento en general sobre esta patología, sin embargo la investigación debe continuar de forma de lograr una vigilancia más oportuna con terapias y vacunas de nueva generación más eficaces.

Palabras clave: Pertussis; *Bordetella pertussis*; Vacunas; Reemergencia

Pertussis, history, facts, and current situation

Abstract

*Pertussis or whooping cough is a preventable respiratory infectious disease caused by the gram-negative microorganism known as *Bordetella pertussis*. The best strategy to prevent pertussis is to get vaccinated. Vaccine development began just after Jules Bordet and Octave Gengou at Pasteur Institute from Brussels identified the etiologic agent of the disease in 1906. The first vaccine was formulated with heat-killed *B. pertussis* bacteria, which was later*

Acta Bioquímica Clínica Latinoamericana

Incorporada al Chemical Abstract Service.

Código bibliográfico: ABCLDL.

ISSN 0325-2957 (impresa)

ISSN 1851-6114 (en línea)

ISSN 1852-396X (CD-ROM)

combined with tetanus and diphtheria toxoids (DTP). The second generation of pertussis vaccine was the acellular vaccine consisting in a few purified *B. pertussis* immunogens. The massive use of these vaccines since the 50s reduced the morbidity and mortality associated with the disease. However, in 2008 it was estimated that 16 million cases occurred by year with 195,000 deaths worldwide. For 2014, this estimation rised to 24.1 million cases per year. The increase in the number of cases detected in the last 20 years has been directing the attention of the health and scientific community towards the identification of causes of this new epidemiological situation of pertussis to review and implement more effective control strategies. This has achieved a better recognition of the disease not only among infants and children but also in adolescents and adults. The awareness that older children, adolescents and adults are at risk of contracting the disease and that they can transmit pertussis to the most vulnerable highlighted the need to better understand the immunity induced by pertussis vaccination and also the duration of such immunity. Another aspect that needs to be understood is that related to the selection pressure that the vaccines would be exerting (in particular the acellular vaccines) on the circulating bacterial population. In this sense, an increase in the prevalence of strains of *B. pertussis* that are more resistant to the immunity conferred by the vaccines has been detected. The ongoing research using innovative tools has undoubtedly improved the knowledge on pertussis; however research should continue to achieve a more timely surveillance with more effective new generation therapies and vaccines.

Keywords: Pertussis; *Bordetella pertussis*; Vaccines; Re-emergence

Pertussis, história, fatos e situação atual

Resumo

Pertussis, tosse convulsa ou coqueluche são termos que se utilizam como sinônimos para fazer referência a uma infecção respiratória imunoprevenível grave provocada pela bactéria gram negativa denominada *Bordetella pertussis*. A melhor forma de prevenir a doença é através da vacinação. As primeiras experimentações com vacinas começaram depois de que Jules Bordet e Octave Gengou do Instituto Pasteur de Bruxelas identificassem o agente etiológico em 1906. Estas primeiras vacinas foram feitas a partir de células inteiras do agente causal mortas por calor. A história das vacinas contra a doença continuou a partir de então com vacinas combinadas e depois com vacinas de componentes ou acelulares. O uso generalizado delas desde os anos 50 permitiu uma redução muito importante da morbimortalidade associada à doença. Entretanto, no ano 2008, a estimativa foi de 16 milhões de casos produzidos no mundo por ano dos quais 195.000 resultaram fatais. Para o ano 2014, essa estimativa sobre o número de casos cresceu a 24,1 milhões de casos no ano. O aumento do número de casos detectado nos últimos 20 anos dirigiu e dirige o foco da comunidade sanitária e científica para a identificação de causas dessa nova situação epidemiológica de coqueluche de forma de revisar e implementar estratégias de controle mais efetivas. Um melhor reconhecimento da doença foi assim possível, não só entre bebês e meninos, mas também nos adolescentes e adultos. O maior reconhecimento de que as crianças mais velhas, os adolescentes e os adultos estão em risco de contrair a doença e que pode transmiti-la aos mais vulneráveis tem salientado a necessidade de compreender melhor a imunidade induzida pelas vacinas e a duração delas. O papel das vacinas e, em particular, das vacinas acelulares constituídas por poucos imunógenos em altas doses sobre a seleção de genótipos/fenótipos bacterianos mais resistentes à imunidade induzida pelas vacinas tem começado a ser visualizado mais claramente. A pesquisa em andamento que utiliza ferramentas novas, sem dúvidas, tem melhorado o conhecimento em geral sobre essa patologia, contudo a pesquisa deve continuar de maneira de alcançar uma vigilância mais oportuna com terapias e vacinas de nova geração mais eficazes.

Palavras chave: Pertussis; *Bordetella pertussis*; Vacinas; Ressurgimento

Introducción

A pesar del reconocimiento de la enfermedad clínica de pertussis hace más de 1.500 años (1), la misma sigue siendo un problema grave para la salud pública. Las vacunas que se desarrollaron en la década del cuarenta (vacunas a células enteras o celulares) y las mejoras de las mismas (vacunas a componentes o acelulares) que se realizaron en los años setenta lograron reducir la morbimortalidad de la enfermedad, pero desafortunadamente la enfermedad persiste con brotes cada 3-5 años que en la actualidad son de mayor

magnitud que en décadas pasadas. El objetivo de esta revisión en el año en que se conmemoran los 100 años en que galardonaron a Jules Bordet con el premio Nobel de Medicina, es proporcionar información actualizada sobre esta patología que aún requiere de atención no sólo en la Argentina sino en todo el mundo.

Historia de pertussis

En el siglo VII, durante la dinastía Sui, una enfermedad con sintomatología compatible con pertussis

fue descrita por el médico chino Yuanfang Chao como “la tos de 100 días” (1). Este relato, hallado en un tratado de origen chino que consiste en un extenso catálogo de enfermedades, describe la tos de los 100 días en la categoría de enfermedades pediátricas y no en la categoría de enfermedades de la tos. Allí se menciona que si la espalda del niño enfermo estaba fría y clínicamente su tos no se resolvía dentro del mes y perduraba por 100 días, sólo 1 o 2 de cada 10 niños enfermos se recuperaban.

La denominación de “tos de los 100 días” resulta de la adaptación de la traducción del texto original descripta para la evolución de la enfermedad en un niño. Otras observaciones tempranas de una enfermedad compatible con los signos y síntomas de la enfermedad que hoy conocemos como pertussis fueron las realizadas por Bahaoddin-bin-Ghasem-Bahaoddin Razi. Este médico iraní, en un manuscrito compilado en 28 capítulos informó sobre dos epidemias, una en Harat y otra en Rey (antigua Persia) en donde dio detalles sobre el pronóstico, los síntomas, la etiología y los factores predisponentes de una enfermedad compatible con pertussis (2). En 1578, el médico francés Guillaume De Baillou (1538-1616) describió una epidemia de pertussis en París (3). En aquel momento a la enfermedad se la llamó “quinta” debido a la periodicidad observada para los paroxismos (episodios agudos de enfermedad) los cuales ocurrían cada 5 horas. La sintomatología y los brotes de la enfermedad se pudieron así describir y detectar muchos años antes de la identificación del agente causal. En sí, más de trescientos años transcurrieron hasta que en 1883 el científico alemán Carl Burger detectara por primera vez bacterias en una muestra de esputo obtenida de un paciente con manifestaciones clínicas compatibles con pertussis. Diecisiete años después, el científico belga Jules Bordet visualizó pequeños bacilos gram negativos en el esputo obtenido de su hija de 5 meses quien sufría de violentos ataques de tos pero lamentablemente en aquel momento Bordet no pudo cultivarlos. Seis años después, el hijo de Bordet, sufrió también de pertussis y en esta oportunidad Bordet y Octave Gengou lograron exitosamente aislar al agente causal... “La pululación –dijeron Jules Bordet y Octave Gengou al describir su hallazgo– era de una abundancia tal y de una pureza tan perfecta, que era imposible rehusarse a admitir una relación de causalidad directa entre esta infección y la aparición de la coqueluche”.

Los estudios sobre el agente causal de la enfermedad fueron continuados por estos investigadores quienes lograron diseñar un medio de cultivo para el desarrollo de aquel microorganismo exigente sensible a muchos factores. Este medio de cultivo conocido como medio Bordet-Gengou aún se sigue empleando en la actualidad. Pero éstos no fueron sus únicos logros en el campo de la enfermedad y su control. En 1912 estos investiga-

dores desarrollaron la primera vacuna contra pertussis, enfermedad que en aquellos tiempos era la principal causa de muerte infantil. Los trabajos sobre pertussis fueron realizados en paralelo con sus investigaciones sobre la acción bactericida del suero cuyos hallazgos fueron motivo del otorgamiento del premio Nobel de Medicina en 1919 a Jules Bordet. Después de los trabajos en la vacuna contra pertussis, Bordet y Gengou siguieron caminos distintos. Bordet descubrió el bacilo de la difteria aviar, para sumirse luego en estudios de la coagulación y de las reacciones anafilácticas. La sombra de Gengou se esfumó por un tiempo, para reaparecer más tarde adhiriendo a las campañas humanitarias de Bordet. En 1924, Gengou se unió a un grupo de científicos, quienes espantados por las secuelas de los soldados gaseados en la Primera Guerra Mundial, redactaron un manifiesto a la Liga de las Naciones advirtiéndole sobre el peligro de usar gases tóxicos en futuras guerras y, en 1958, Bordet adhirió a la petición de Linus Pauling para suspender los ensayos con bombas nucleares. Esta fue una petición controversial, pero Pauling obtuvo las firmas de 36 galardonados con el Premio Nobel, entre ellos Bordet, y de otros 9.000 científicos. Lamentablemente, esta petición no fue bien acogida y muchos de sus adherentes fueron ignorados en ámbitos académicos. Bordet por su parte siguió trabajando y publicando. Su obra capital es el “Tratado de la Inmunidad en las Enfermedades Infecciosas”. Gengou murió el 27 de abril de 1957 y Bordet el 6 de abril de 1961 en Bruselas, próximo a cumplir 91 años.

La enfermedad

Hoy la enfermedad se describe como una infección bacteriana causada principalmente por la bacteria gram negativa *Bordetella pertussis* cuya manifestación clínica más saliente es la tos prolongada que puede acompañarse de los característicos accesos de tos (paroxismos) que a menudo terminan en una inspiración ruidosa o “grito”, cianosis, apnea y/o vómitos después de toser. Aunque los signos y síntomas de la enfermedad varían con la edad del paciente, el estado de vacunación, la existencia de una infección previa con *B. pertussis*, el tratamiento con antibióticos y la coinfección con otros microorganismos (4) (5), el curso clínico de la misma puede dividirse en tres etapas o fases: catarral, paroxística y convaleciente. El período de incubación asintomático dura 5-10 días, con un límite máximo de 21 días. La fase catarral es la primera etapa sintomática de la enfermedad que suele tener una duración de 1-2 semanas y por lo general se caracteriza por la presencia de rinorrea, estornudos y tos progresiva. Al final de esta fase suele observarse una leucocitosis con linfocitosis absoluta. La siguiente fase, se denomina fase paroxística. Esta fase suele tener una duración de varias semanas y se caracte-

riza por presentar tos severa con paroxismos o ataques de tos violenta, estridor inspiratorio y a menudo cianosis y vómitos. Entre ataque y ataque de tos, el paciente suele no presentar manifestaciones. Los ataques paroxísticos ocurren con más frecuencia por la noche. Durante la primera o segunda semana, la frecuencia de los ataques de tos va en aumento y luego se mantiene para ir disminuyendo gradualmente. La fase paroxística suele durar 1-6 semanas, pero puede persistir hasta 10 semanas. Los niños pequeños menores de 6 meses de edad pueden no tener la fuerza para hacer el sonido característico de la enfermedad. En ellos los paroxismos pueden estar ausentes y los períodos de apnea presentes (6). La fase de convalecencia, que generalmente dura 1-3 semanas, se caracteriza por una disminución gradual y continua de la tos. La fiebre en general está ausente o es mínima.

Aunque pertussis puede ocurrir a cualquier edad, la mayoría de los casos de enfermedad grave y las muertes se observan en la primera infancia (7). Pertussis se encuentra dentro de las 6 principales causas de muerte en niños menores de 5 años de edad. En 2002, la Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó que 1,4 millones de muertes de niños menores de 5 años se deben a enfermedades que podrían haberse evitado mediante la vacunación de rutina. Esto representa el 14% de la mortalidad total en los niños menores de 5 años de edad.

Las complicaciones más importantes son la hospitalización (72,2% en niños menores de 6 meses y 3,9% para los mayores de 20 años de edad), bronconeumonía (17,3 frente a 3,4%), convulsiones (2,1 *vs.* 0,5%), encefalopatía aguda (0,5 frente a 0,1%), daño cerebral permanente y muerte. En países como Alemania se ha informado que las complicaciones aparecían con una tasa del 5,8%, y que la neumonía era la complicación más frecuente (29%). En general se estima que 1 de cada 10 niños con pertussis desarrollan neumonía, 1 de cada 50 padecen convulsiones, 1 de cada 250 personas que se infectan desarrollarán encefalopatía y que en los casos de peor evolución ocurrirá el fallecimiento del paciente.

Los adultos y adolescentes con alguna inmunidad pueden presentar tanto síntomas leves como la típica tos paroxística prolongada. En todas las personas, la tos puede persistir durante meses.

Transmisión, prevención y tratamiento de la enfermedad

La transmisión de la enfermedad ocurre de persona a persona, por contacto directo con las secreciones respiratorias de las personas infectadas principalmente expelidas por vía aérea a través de aerosoles. El paciente es más contagioso durante la fase catarral, cuando

los síntomas clínicos son inespecíficos. Las infecciones subclínicas tienen un rol decisivo también en la transmisión y epidemiología de la enfermedad.

Para reducir la transmisión de la enfermedad y proteger a los contactos cercanos se recomienda el tratamiento antimicrobiano temprano (8). Los pacientes con pertussis son contagiosos desde el comienzo del período catarral hasta las primeras semanas después de la aparición de los paroxismos y también hasta el día 5 después del inicio de un tratamiento antimicrobiano efectivo.

La eritromicina ha sido el antimicrobiano de elección para el tratamiento o la profilaxis post-exposición de pertussis (9). Por lo general, se administra en 4 dosis diarias durante 14 días. Desafortunadamente, la eritromicina se acompaña de efectos secundarios incómodos y angustiantes que resultan en una mala adherencia al tratamiento. Se ha demostrado que otros dos agentes macrólidos, azitromicina y claritromicina, son eficaces contra pertussis. La azitromicina y la claritromicina son más resistentes al ácido gástrico, alcanzan concentraciones tisulares más altas y tienen una vida media más larga que la eritromicina, lo que permite una administración menos frecuente (1 a 2 dosis por día) y regímenes de tratamiento más cortos (5 a 7 días) (10). La azitromicina es el antimicrobiano preferido para usar en lactantes menores de 1 mes de edad. Las dosis de antibióticos recomendadas para lactantes menores de 6 meses consisten en un régimen de 10 mg/kg por día durante 5 días. Para pacientes mayores de 6 meses, se recomiendan 10 mg/kg en el día 1, seguidos de 5 mg/kg por día durante los próximos 4 días. Para adultos, se recomiendan 500 mg el día 1, seguidos de 250 mg por día en los siguientes 4 días. El régimen recomendado de claritromicina para lactantes y niños mayores de 1 mes es de 15 mg/kg por día en 2 dosis divididas cada día por 7 días. Para adultos se recomienda 1 g por día en dos dosis durante 7 días. La claritromicina no se prescribe en niños menores de un mes. Como alternativa para pacientes > 2 meses puede emplearse trimetoprima-sulfametoxazol (TMP-SMZ) en dos dosis diarias durante 14 días. La resistencia de *B. pertussis* a los macrólidos es rara. Las pruebas de sensibilidad a los antimicrobianos se recomiendan sólo cuando se sospecha un fracaso del tratamiento (8).

Vacunación

Dado que pertussis es una enfermedad con alta contagiosidad y mortalidad la medida de control más importante para la enfermedad es la vacunación. Las primeras experimentaciones con vacunas comenzaron después de que Jules Bordet y Octave Gengou del Instituto Pasteur de Bruselas identificaron el agente etiológico en 1906; estas vacunas se formularon a partir

de células enteras muertas de *B. pertussis*. En los años siguientes, este tipo de vacuna (vacuna de células enteras, del inglés wP *whole pertussis*) se utilizó en niños de diferentes países. Thorvald Madsen fue el primero en describir el uso de una vacuna wP a gran escala. La vacuna de Madsen logró controlar dos brotes en las Islas Feroe, sin embargo, se informaron algunas muertes dentro de las 48 horas posteriores a la vacunación. En ese momento, los médicos utilizaron la vacuna como fórmula terapéutica o profiláctica y en ambos casos la vacuna se administró en tres inyecciones intramusculares o subcutáneas con intervalos de tres a cuatro días. Madsen en su trabajo resumió algunos informes que concluyeron (sic) "... Si la vacuna se administra en una etapa temprana en la fase catarral, la vacuna tendrá un buen efecto; Cuanto más tarde se administre la vacuna en la etapa convulsiva, menor será el efecto esperado." En los Estados Unidos, Louis Sauer, de la Escuela de Medicina de la *Northwestern University* (Chicago) describió el uso de una vacuna de células completas contra pertussis formulada con adyuvante para la que se detectaron reacciones adversas menores (11).

Pearl Kendrick, del Departamento de Salud del Estado de Michigan, perfeccionó aún más estas vacunas. Ella y Grace Eldering combinaron esta vacuna mejorada con toxoides tetánicos y diftérico para formular la hoy conocida vacuna triple bacteriana (DTP, Difteria Tétanos y Pertussis) (12). El Comité de Enfermedades Infecciosas de la Academia Americana de Pediatría sugirió en 1944 y recomendó en 1947 el uso rutinario de esta vacuna que luego se expandió a otros países. Las coberturas de vacunación mejoraron cuando se estableció el Programa Ampliado de Inmunización (EPI) en 1974. La misión del EPI es desarrollar y ampliar los programas de inmunización en todo el mundo. En particular, en 1977, el objetivo del EPI fue establecer y ampliar la inmunización no sólo contra pertussis sino también contra difteria, tétanos, poliomiелitis, sarampión y tuberculosis para todos los niños del mundo para 1990. La vacunación masiva contra pertussis redujo drásticamente la morbilidad y la mortalidad asociada a la enfermedad. Después de este importante logro en el control de la enfermedad, desafortunadamente, comenzaron a surgir dudas sobre la seguridad de las vacunas wP, lo que llevó a una disminución en la aceptación de este tipo de formulación por parte de la población e incluso en algunos países se rechazó su uso (13). En Gran Bretaña, las preocupaciones sobre la seguridad de esta vacuna se diseminaron ampliamente por la prensa popular y, debido a esto las coberturas disminuyeron (14). Las reacciones adversas iban desde reacciones locales (enrojecimiento, hinchazón y dolor en el lugar de la inyección) a reacciones sistémicas (fiebre, llanto persistente y, en casos raros, encefalopatía). Las preocupaciones sobre la seguridad finalmente condujeron al desarrollo de nuevas vacunas contra pertussis basadas

en componentes proteicos purificados de *B. pertussis* (15). Estas formulaciones de componentes o acelulares resultaron ser seguras y ello devolvió confianza a la población sobre la vacunación contra pertussis. Las primeras vacunas acelulares (aP) se comenzaron a utilizar en 1981 en Japón. Su composición luego fue modificada incrementando el número de inmunógenos. Estas formulaciones comenzaron a reemplazar las vacunas celulares sobre todo en los países industrializados.

La asociación de reacciones adversas severas con el uso de la vacuna wP nunca pudo ser demostrada y así la Organización Mundial de la Salud (OMS) publicó su posición respecto del uso de estas vacunas. En particular se difundió que la vacuna a células enteras puede emplearse para cubrir las dosis primarias y los primeros refuerzos en niños menores de 7 años ya que no existe ninguna evidencia que contraindique su uso.

Así, para la población menor de 7 años de edad pueden emplearse vacunas celulares y vacunas acelulares de presentación pediátrica. Las vacunas acelulares pediátricas al igual que las vacunas celulares pueden presentarse combinadas con otras vacunas además del componente tetánico y diftérico, por ejemplo *Haemophilus influenzae* serotipo b (Hib) o polio inactivada (IPV). Para la población mayor de 7 años no se recomienda el uso de vacunas celulares para el componente pertussis; sólo se indica el uso de vacunas acelulares las cuales nuevamente se presentan combinadas con tétanos y difteria. Es importante destacar que las formulaciones acelulares para adolescentes y adultos contienen una dosificación menor tanto del componente pertussis (específicamente de la toxina pertussis) como del componente diftérico, comparadas con las formulaciones acelulares pediátricas. Por ello, y para diferenciarlas de las pediátricas, se las designa con letras minúsculas. Es así que las vacunas en sus componentes diftérico y pertussis en dosificación adulto se designa d y aP respectivamente, y las combinadas con tétanos se designan dTAp.

El uso de estas vacunas, como se ha mencionado, ha permitido reducir la morbilidad y mortalidad asociada a la enfermedad. Lamentablemente hace más de dos décadas los casos de pertussis se han incrementado en varios países (16-18). Este incremento se ha detectado en vías de desarrollo pero también en los industrializados, en países que emplean vacunas celulares o aquellos que emplean vacunas acelulares (17). Las razones esgrimidas para este incremento son varias y el peso de las mismas parece variar de país en país. Entre otras razones se pueden mencionar la escasa cobertura de vacunación en niveles más bajos que los recomendados por la OMS (>90%), la corta duración de la inmunidad conferidas por las vacunas (menor duración en el caso de las vacunas aP), la evolución del agente causal y la adaptación a la inmunidad conferida por las vacunas (más claramente detectado en los países que emplean las vacunas acelulares en las dosis primarias). Más allá de estas causas es

claro que se deben desarrollar nuevas vacunas y mientras ello ocurra se debe plantear el mejor uso de las existentes. La reciente incorporación de la inmunización maternal parece ser ejemplo de una estrategia superadora tendiente a mejorar el control de la enfermedad en los niños menores de 6 meses de edad (19-22).

Epidemiología

Antes de la introducción de la vacunación masiva en la población, pertussis o coqueluche era la primera causa de muerte por infecciones en niños. Con la vacunación se redujo significativamente la tasa de morbilidad y mortalidad de la enfermedad. Así por ejemplo, en los Estados Unidos la disminución en el número de casos de pertussis comparando las eras pre- y posvacunales fue de 92,2% y la merma en las muertes del 99,3% (23). Datos similares se observaron en nuestro país (24-27).

Pertussis hoy se sigue describiendo en países en vías de desarrollo y en países industrializados como una enfermedad endémica con brotes cada 3-5 años. Las últimas estimaciones indican que por año en el mundo se producen 24,1 millones de casos de los cuales 160.000 resultan ser fatales. Es importante resaltar aquí que existen muchos desafíos para estimar la carga global de la enfermedad, en particular porque los consensos para definición de caso, la estandarización de protocolos laborales, la infraestructura y el entrenamiento de los profesionales para la vigilancia continua y la sospecha del caso clínico en todas las edades son limitados.

En el año 2014, el Grupo de expertos en asesoramiento estratégico (SAGE) sobre inmunizaciones revisó el panorama actual de pertussis en el mundo (28). Para esta revisión recopilamos datos de 21 países mediante un cuestionario estandarizado. Este grupo constató la diversidad de los sistemas de vigilancia: en algunos países los datos están sobreestimados y en otros subestimados. La notificación incompleta o subregistro es de particular importancia en los niños mayores, adolescentes y adultos, para quienes el cuadro clínico de pertussis puede ser atípico. Las presentaciones clínicas con tos atípica pueden ocasionar retrasos significativos en la consulta médica (29) (30). En el pasado, pertussis era principalmente una enfermedad que afectaba a niños menores de 6 años, sin embargo, en los últimos 20 años ha habido un cambio en la epidemiología de la enfermedad ya que afecta también a adolescentes y adultos (18). En los Estados Unidos, pertussis es considerada la enfermedad inmunoprevenible más común. El número de casos anuales notificados durante el período 1990-1999 varió entre 4.570 y 7.298; pero ya en el año 2005 se registraron 25.619 casos y en 2012, 48.277 casos. En ese año ocurrieron 20 fallecimientos de lactantes de menos de 3 meses de edad debidos a pertussis. La tasa de incidencia de la enfermedad en lactantes superó a la de

todos los otros grupos de edad. Se observaron tasas también altas en niños de 7 a 10 años y en adolescentes de 13 y 14 años (31). En el año 2013 los casos notificados para el total del país se redujeron prácticamente a la mitad (24.231), pero en varios estados como en Washington, D.C. se comunicó un aumento con respecto a 2012. Este aumento continuó en 2014 en varios estados de Estados Unidos. Estados Unidos emplea desde 1996 una vacuna acelular para complementar todas las dosis establecidas en el calendario nacional de vacunación. Una situación epidemiológica similar y por demás preocupante también se detectó en Australia (32). En 2009, las tasas más altas se registraron en lactantes, mientras que en 2011, 2015 y en 2016, las tasas fueron más altas en niños de 1 a 14 años.

En la Argentina, por su parte, se detectó un aumento sostenido de casos a partir del año 2003. La mayor tasa se registró en el año 2011: 6,9/100.000 habitantes. En dicho año también se registró el mayor número de fallecimientos asociados a la enfermedad (76 fallecimientos). Todas las muertes ocurrieron en el grupo de menores de 1 año, excepto cinco casos que ocurrieron en niños, mayores y adultos: en el grupo de 1-4 años (n: 3), 25 a 34 años (n: 1) y mayores de 75 años (n: 1). Entre 2002 y 2011 las coberturas de vacunación anti-pertussis a nivel nacional para la tercera dosis de la serie primaria y para la correspondiente al ingreso escolar estuvieron por encima del 90%, mientras que el refuerzo de los 18 meses presentó coberturas entre 80 y 90%. El refuerzo de los 11 años, incluido en el Calendario Nacional desde 2009, tuvo una cobertura del 54,6% y 72,8% en los años 2010 y 2011 respectivamente. Como consecuencia de esta situación el Ministerio de Salud de la Nación incorporó un refuerzo durante el embarazo. Esta estrategia parece tener efectos positivos ya que en el brote de 2016, la incidencia y el índice de letalidad fueron de 3,9% y 0,6%, respectivamente. Estos datos son sustancialmente menores a los detectados en 2011: incidencia de 6,9/100.000 habitantes con una letalidad de 2,6/100.000. Nuestro laboratorio, como laboratorio de referencia ahora para la provincia de Buenos Aires (la provincia más poblada de la Argentina) ha recopilado y analizado datos epidemiológicos de casos de pertussis detectados en esta provincia. En Buenos Aires, al igual que en todo el país, el calendario de vacunación contra pertussis consiste en 7 dosis, 5 cubiertas con wP y aplicadas durante la infancia hasta los 6 años y 2 refuerzos adicionales con la vacuna aP en adolescentes (introducida en 2009 en el Calendario Nacional de Vacunación) y durante el embarazo (introducido en 2012). Además, la vacuna aP se administra a los trabajadores de la salud que están en contacto con niños pequeños y para los individuos que son contactos cercanos de recién nacidos que pesan menos de 1.500 g. Las coberturas de vacunación se han mejorado en los últimos años, tal como se visualizó para la DTP3 (tercera dosis de vacuna DTP) (33).

Durante el período 2000-2017 nuestro laboratorio recibió el 75% del total de muestras clínicas (muestras nasofaríngeas) de casos sospechosos de pertussis detectados en la provincia de Buenos Aires e informados al Ministerio de Salud. Incluyó un total de 16.151 muestras, de las cuales 3.220 (19,9%) fueron casos confirmados por laboratorio. La distribución de casos por año reflejó el patrón de todo el país con los tres brotes detectados, en 2008, 2011 y 2016 (Tabla I). En cada año del período analizado, la mayoría de los casos se detectaron en el grupo de lactantes de 0 a 4 meses de edad.

Los datos sobre los síntomas del paciente y la edad estaban disponibles en el 85% del total de casos confirmados. La Figura 1 ilustra las diversas manifestaciones clínicas. La tos con apnea y cianosis se produjo con mayor frecuencia en lactantes menores de 6 meses, mientras que los paroxismos o vómitos después de la tos fueron más comunes en niños mayores de 6 meses. Como era de esperar, los niños pequeños no vacunados tenían más probabilidades de tener una enfermedad grave, sufrir complicaciones, requerir hospitalización o morir que los niños mayores y los adultos. Con respecto a la distribución de casos confirmados de pertussis según la edad del paciente y el estado de vacunación, de los casos confirmados, en el 72,6%

(2.338/3.220) esos datos estaban completos, con un 26,5% (619/2.338) no vacunados debido a una edad inferior a 2 meses. Del total de lactantes con menos de 6 meses, el 45,3% y el 54,7% recibieron programas de vacunación completos e incompletos para la edad, respectivamente (Fig. 2). El porcentaje de pacientes con esquemas incompletos para niños mayores de 6 años fue del 46,3% y para adolescentes mayores de 11 años aumentó hasta el 93,6%. Aunque este último porcentaje es alto, este grupo de edad contenía considerablemente menos individuos que los menores de 6 meses (44 individuos frente a 1.590).

Los datos aquí presentados muestran que aunque los programas de vacunación han sido altamente efectivos para reducir la incidencia de la enfermedad (pertussis) en Buenos Aires y en la Argentina todavía es endémica y ocurre cíclicamente, con picos epidémicos generalmente cada 2 a 5 años como se informó en otros países (17)(34). La mayoría de los casos se detectaron en niños menores de seis meses con esquemas de vacunación incompletos pero también con esquemas completos como se esperaba, ya que la efectividad de las vacunas contra la tos ferina es inferior al 100%. En este grupo de edad, la cianosis y las apneas son los síntomas más frecuentes, en contraste, la tos paroxística se hace más evidente en los adultos. Todos

Tabla I. Distribución de casos con sospecha de pertussis y casos con resultado positivo para *Bordetella pertussis* en el laboratorio.

Año	Número de casos con sospecha de pertussis	Número de casos con resultado positivo en el laboratorio
2000	8	8
2001	8	8
2002	5	5
2003	38	27
2004	248	73
2005	139	58
2006	178	58
2007	816	209
2008	1.138	272
2009	958	262
2010	1.428	382
2011	1.894	471
2012	1.817	244
2013	1.548	265
2014	1.257	103
2015	1.371	185
2016	1.678	359
2017	1.622	231

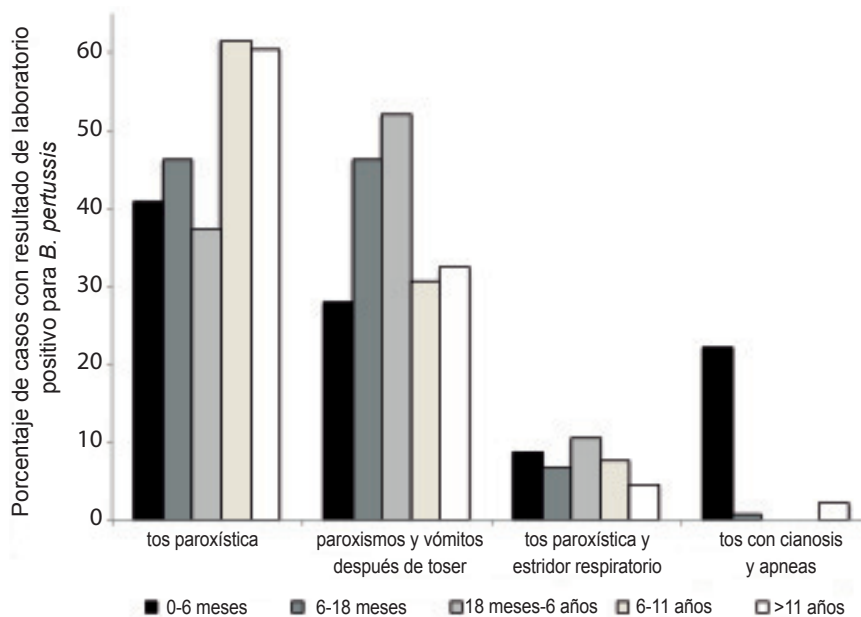


Figura 1. Porcentajes de casos según sintomatología y edad de los pacientes con pertussis.

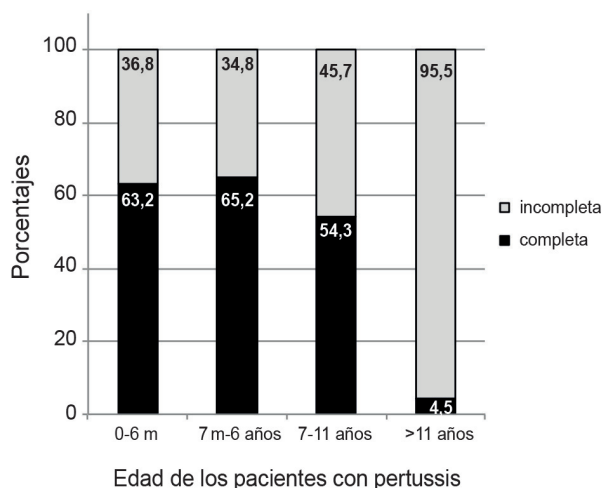


Figura 2. Distribución en porcentajes de casos según la edad y estado de vacunación de los pacientes con pertussis. Buenos Aires 2000-2017.

estos datos son similares a los observados en otros países como los Estados Unidos, Canadá, el Reino Unido y Australia (32) (35) (36). El bajo número de casos detectados en las poblaciones de adolescentes y adultos podría ser evidente como consecuencia de la débil vigilancia realizada en este grupo de edad, ya sea porque los pacientes no acuden a los médicos o porque los médicos no sospechan la presencia de tos ferina en los adultos adolescentes. Si bien el número de individuos en los grupos con >6 años es bajo, cabe destacar que la mayoría de los individuos de este grupo no completa-

ron su calendario de vacunación. Estos datos señalan la necesidad de continuar mejorando la cobertura de vacunación no solo en el grupo de los más vulnerables, sino en los niños, adolescentes y adultos, que constituyen la principal fuente de infección para los lactantes (37) (38). La distribución de los casos de tos ferina por edad parece mantenerse año tras año durante el período estudiado, pero cuando se compararon los brotes antes y después de la introducción de la vacunación materna (2012), se observó una disminución en el número de casos en niños menores de 2 meses, detectada después de la incorporación de la inmunización materna, como se ha informado anteriormente (39). Más importante fue la reducción de la tasa de letalidad detectada en lactantes con menos de 2 meses después de la introducción de la inmunización materna. Estos datos y los que se están recopilando en otros países muestran que la inmunización materna es una estrategia eficaz para la reducción de casos en niños menores de 2 meses (21) (22). La cobertura de vacunación materna en la Argentina durante el año pasado fue del 67%, cifra que es aceptable considerando que se incorporó recientemente. Para aumentar su beneficio es importante aumentar el esfuerzo para alcanzar una mayor cobertura de vacunación.

Correspondencia

Dra. DANIELA HOZBOR

Tel: +54-221-422-9777

Correo electrónico: hozbor.daniela@gmail.com,

hozbor@biol.unlp.edu.ar

Referencias bibliográficas

- Liang Y, Salim AM, Wu W, Kilgore PE. Chao Yuanfang: imperial physician of the Sui Dynasty and an early pertussis observer? *Open Forum Infect Dis* 2016; 3 (1):ofw017. doi:10.1093/ofid/ofw017.
- Yarmohammadi H, Bahmani Kazeruni MH, Soofi A, Zargar A. The first report of epidemic pertussis by Bahaodowle Razi from the 15th Century Anno Domini. *Iranian Red Crescent Med J* 2015; 17:e13454.
- Bloch H. Guillaume de Baillou, M.D. (1538-1616): portrait of a sixteenth-century Renaissance pathfinder. *New York state journal of medicine N Y State J Med* 1979; 79: 406-7.
- Tozzi AE, Rava L, Ciofi degli Atti ML, Salmaso S. Clinical presentation of pertussis in unvaccinated and vaccinated children in the first six years of life. *Pediatrics* 2003; 112: 1069-75.
- Harvard Health Publishing. Whooping cough is back: and it's targeting adults. *Harvard Men's Health Watch* 2003; 7: 6-8.
- Christie CD, Baltimore RS. Pertussis in neonates. *Am J Dis Child* 1989; 143: 1199-202.
- Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18: 326-82.
- Tiwari T, Murphy TV, Moran J. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC Guidelines. *MMWR Recommendations and reports. Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54 (RR-14): 1-16.
- Bergquist SO, Bernander S, Dahnsjo H, Sundelof B. Erythromycin in the treatment of pertussis: a study of bacteriologic and clinical effects. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 458-61.
- Aoyama T, Sunakawa K, Iwata S, Takeuchi Y, Fujii R. Efficacy of short-term treatment of pertussis with clarithromycin and azithromycin. *J Pediatr* 1996; 129: 761-4.
- Sauer LW. Simultaneous immunization against diphtheria, tetanus and pertussis; a preliminary report. *Q Bull Northwest Univ Med Sch* 1948; 22: 281-5.
- Kendrick PL. Use of alum-treated pertussis vaccine, and of alum-precipitated combined pertussis vaccine and diphtheria toxoid, for active immunization. *Am J Public Health Nations Health* 1942; 32: 615-26.
- Romanus V, Jonsell R, Bergquist SO. Pertussis in Sweden after the cessation of general immunization in 1979. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 364-71.
- Kulenkampff M, Schwartzman JS, Wilson J. Neurological complications of pertussis inoculation. *Arch Dis Child* 1974; 49: 46-9.
- Sato Y, Kimura M, Fukumi H. Development of a pertussis component vaccine in Japan. *Lancet* 1984; 1: 122-6.
- Zhang Y, Bambrick H, Mengersen K, Tong S, Feng L, Zhang L, *et al.* Resurgence of pertussis infections in Shandong, China: space-time cluster and trend analysis. *Am J Tropical Med Hyg* 2019; 100: 1342-54.
- Tan T, Dalby T, Forsyth K, Halperin SA, Heininger U, Hozbor D, *et al.* Pertussis across the Globe: recent epidemiologic trends from 2000 to 2013. *Pediatr Infect Dis J* 2015; 34: e222-32.
- Clark TA. Changing pertussis epidemiology: everything old is new again. *J Infect Dis* 2014; 209: 978-81.
- Vizzotti C, Juarez MV, Bergel E, Romanin V, Califano G, Sagradini S, *et al.* Impact of a maternal immunization program against pertussis in a developing country. *Vaccine* 34: 6223-8.
- Leuridan E. Pertussis vaccination in pregnancy: state of the art. *Vaccine* 2017;35 (35 Pt A): 4453-6.
- Amirthalingam G, Campbell H, Ribeiro S, Fry NK, Ramsay M, Miller E, *et al.* Sustained effectiveness of the maternal pertussis immunization program in England 3 years following introduction. *Clin Infect Dis* 2016; 63 (Suppl 4): S236-S43.
- Baxter R, Bartlett J, Fireman B, Lewis E, Klein NP. Effectiveness of vaccination during pregnancy to prevent infant pertussis. *Pediatrics* 2017; 139 (5). doi:10.1542/peds. 2016-4091.
- Roush SW, Murphy TV. Historical comparisons of morbidity and mortality for vaccine-preventable diseases in the United States. *JAMA* 2007; 298: 2155-63.
- Ministerio de Salud de la Nación. Argentina MdSdIN Integrated Surveillance Bulletin. Sanitary and Promotion Secretary. Argentina. Disponible en: <http://www.msal.gov.ar/index.php/home/boletin-integrado-de-vigilancia> (Fecha de acceso: 1 de junio de 2019).
- Flores D, Sorhouet C, Fioriti A, Fiori S, Bottero D, Barbero P, *et al.* Epidemiology of pertussis in Argentina during the 2006-2010 period: trends by age group and status of vaccination. Possible source of infection. Ninth International *Bordetella* Symposium, Baltimore, September 30-October 3, 2010.
- Gentile A. Infección por *Bordetella pertussis*. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108: 78-81.
- Hozbor D, Mooi F, Flores D, Weltman G, Bottero D, Fosati S, *et al.* Pertussis epidemiology in Argentina: trends over 2004-2007. *J Infect* 2009; 59: 225-31.
- WHO. SAGE Pertussis Working Group. Background paper. World Health Organization, Geneva, Switzerland. World Health Organization. 2014. Disponible en: http://www.who.int/immunization/sage/meetings/2014/april/1_Pertussis_background_FINAL4_web.pdf (Fecha de acceso: 1 de mayo de 2019).
- Wright SW, Edwards KM, Decker MD, Zeldin MH. Pertussis infection in adults with persistent cough. *JAMA* 1995; 273: 1044-6.
- Pimentel AM, Baptista PN, Ximenes RA, Rodrigues LC, Magalhaes V, Silva AR, *et al.* Pertussis may be the cause of prolonged cough in adolescents and adults in the interepidemic period. *Braz J Infect Dis* 2015; 19: 43-6.
- Centers for Disease Control and Prevention. Disponible en: <https://www.cdc.gov/pertussis/surv-reporting/cases-by-year.html> (Fecha de acceso: 2 de mayo de 2019).

32. Pillsbury A, Quinn HE, McIntyre PB. Australian vaccine preventable disease epidemiological review series: pertussis, 2006-2012. *Commun Dis Intell Q Rep* 2014; 38: E179-94.
33. de Figueiredo A, Johnston IG, Smith DM, Agarwal S, Larson HJ, Jones NS. Forecasted trends in vaccination coverage and correlations with socioeconomic factors: a global time-series analysis over 30 years. *Lancet Glob Health* 2016; 4: e726-35.
34. Zeng Q, Li D, Huang G, Xia J, Wang X, Zhang Y, *et al.* Time series analysis of temporal trends in the pertussis incidence in Mainland China from 2005 to 2016. *Sci Rep* 2016; 6: 32367.
35. Zamir CS, Dahan DB, Shoob H. Pertussis in infants under one year old: risk markers and vaccination status - a case-control study. *Vaccine* 2015; 33: 2073-8.
36. Desai S, Schanzer DL, Silva A, Rotondo J, Squires SG. Trends in Canadian infant pertussis hospitalizations in the pre- and post-acellular vaccine era, 1981-2016. *Vaccine* 2018; 36: 7568-73.
37. Wiley KE, Zuo Y, Macartney KK, McIntyre PB. Sources of pertussis infection in young infants: a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. *Vaccine* 2013; 31: 618-25.
38. Perret C, Viviani T, Pena A, Abarca K, Ferres M. Fuente de infección de *Bordetella pertussis* en lactantes hospitalizados por coqueluche. *Rev Med Chile* 2011; 139: 448-54.
39. Fabricius G, Martin Aispuro P, Bergero P, Bottero D, Gabrielli M, Hozbor D. Pertussis epidemiology in Argentina: TRENDS after the introduction of maternal immunisation. *Epidemiol Infect* 2018; 146: 858-66.

Recibido: 6 de junio de 2019

Aceptado: 17 de julio de 2019