



6° Congreso Argentino de Pediatría General Ambulatoria

19, 20 y 21 de noviembre de 2014

Sede: Sheraton Buenos Aires Hotel & Convention Center
Ciudad de Buenos Aires



Coqueluche Aspectos Clínicos en Pediatría



Dr. Marcelo Juan Ravassi
Médico Pediatra
Responsable Inmunizaciones
Región Sanitaria II
Ministerio de Salud Bs. As.

COQUELUCHE

Enfermedad bacteriana aguda causada por la *Bordetella pertussis*, de vías respiratorias, de larga duración y de alta contagiosidad.

SINDROME COQUELUCHOIDE

Existe una enfermedad clínicamente similar producida por *Bordetella parapertussis*, *B. bronchiseptica*, *Mycoplasma pneumoniae*, *Clamidia trachomatis*, *Clamidia pneumoniae*, virus sincicial respiratorio y adenovirus.

SINONIMOS

- ❖ QUINTA TUSSIS (Baillou la describe en 1578 para caracterizar los accesos de tos)
- ❖ PERTUSSIS (en latín “Per” intensa y “tussis” tos) propuesta en 1679 por Sydenham.
- ❖ TOS FERINA (por tos que producen las fieras) o TOSFERINA (nueva denominación adoptada por los CDC)
- ❖ WHOOPING COUGH (en ingles, Whoop: dar alaridos)
- ❖ COQUELUCHE (entre las más aceptadas esta la interpretación que se conocía como *Canto de Gallo* “Chant du Coq”)
Revista Chil Infect 2004; 21 (3): 241-246
- ❖ PERTOSSE o TOSSE CANINA (en Italia)
- ❖ TOS CONVULSA (por su relación en provocar convulsiones)
- ❖ TOS DE LOS 100 DIAS (en China)

EPIDEMIOLOGIA

En los últimos veinte años además de los casos detectados en la población pediátrica se reportaron casos en la población adolescente y adulta joven, siendo este uno de los factores que podría ser responsable del resurgimiento de Coqueluche y a su vez el que contribuye significativamente al incremento de casos en lactantes menores de un año de edad.

Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) Coqueluche ocupa el quinto puesto entre las causas de muerte prevenibles por vacuna.

A pesar de la amplia inmunización se estima que cada año se presentan entre 20 y 50 millones de casos en el mundo con aproximadamente 200.000 a 400.000 muertes anuales, de las cuales el 90% ocurre en países en desarrollo, la mayoría en lactantes no vacunados o con vacunación incompleta.

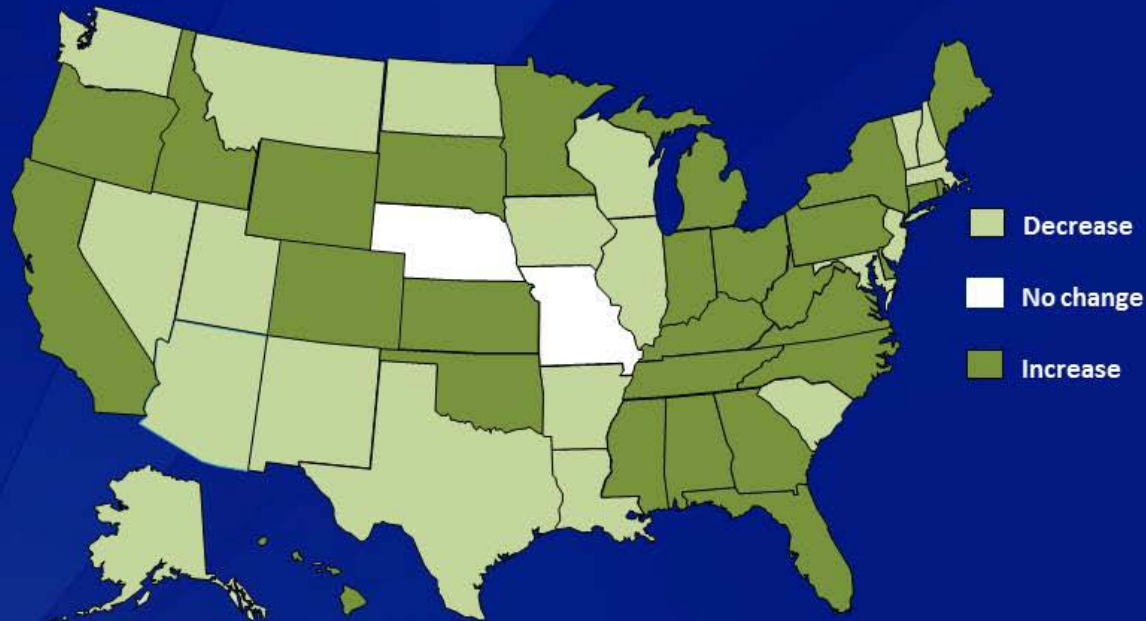
CASOS DE COQUELUCHE REPORTADOS A LOS CDC EN EEUU

- ✓ En 2010, se reportaron más de 27.550 casos.
- ✓ Este número disminuyó a 18.719 en 2011.
- ✓ En 2012, se reportaron 48.277 casos.
- ✓ La notificación disminuyó en el 2013 con 28.639 casos.
- ✓ Desde el 1 de enero hasta el 16 de agosto de 2014, reportaron 17.325 casos; esto representa un aumento del 30 % en comparación con el mismo periodo en el 2013. Estimando la incidencia en 11,6 casos por cada 100.000 personas.
- ✓ Casi el 50% de estos casos ocurrieron en adolescentes y adultos.
- ✓ Las tasas de letalidad se mantienen más altas entre los niños menores de 3 meses.

Cambios en la Notificación de Tosferina

Semana 33-2013 comparados Semana 33-2014

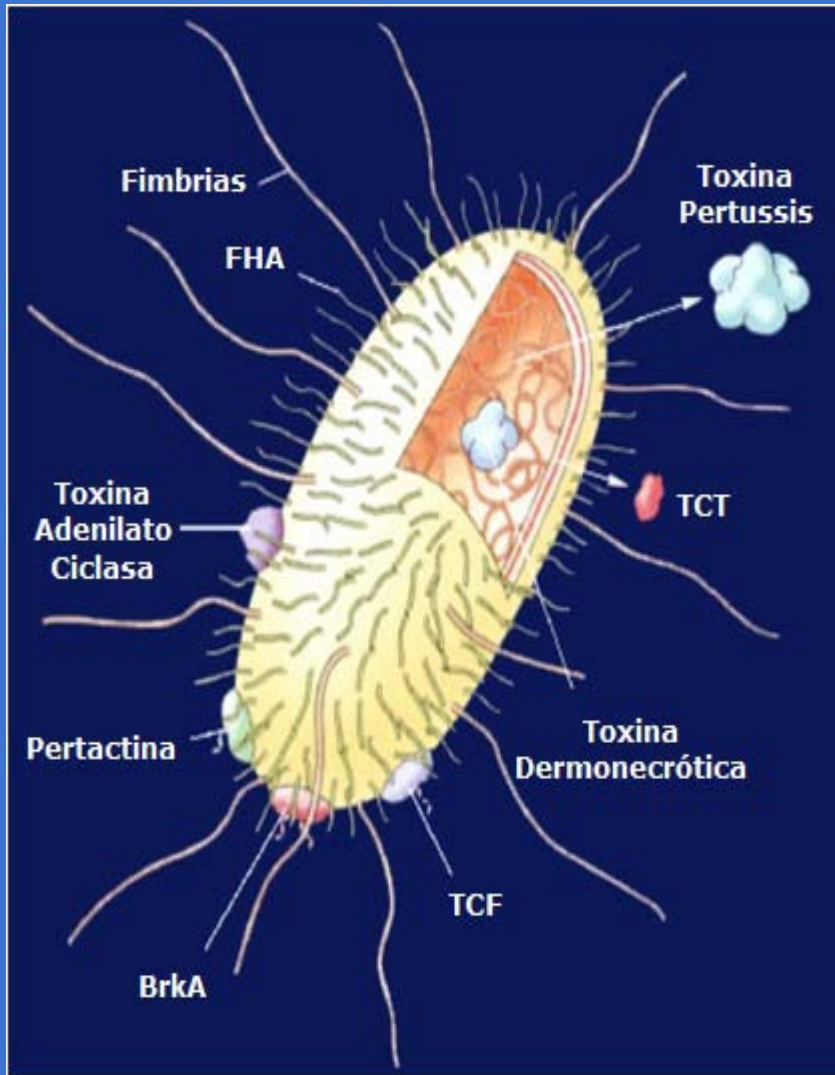
Changes in Pertussis Reporting by State from 2013 to 2014* †



*Data for 2014 are provisional and subject to change. †Cases reported through Week 33 in 2013 were compared with cases reported through Week 23 in 2014.



MICROBIOLOGIA



El género *Bordetella* está formado por nueve especies de similar morfología y tamaño.

B. pertussis es un patógeno humano obligado, aislado por primera vez en 1906 por Bordet y Gengou y es la que causa el cuadro característico de la enfermedad.

B. parapertussis, *B. holmesii*, *B. bronchiseptica* también pueden causar infecciones en humanos.

Cocobacilo Gram negativo,
inmóvil de 1-2 micrones de longitud.

TRANSMISIÓN

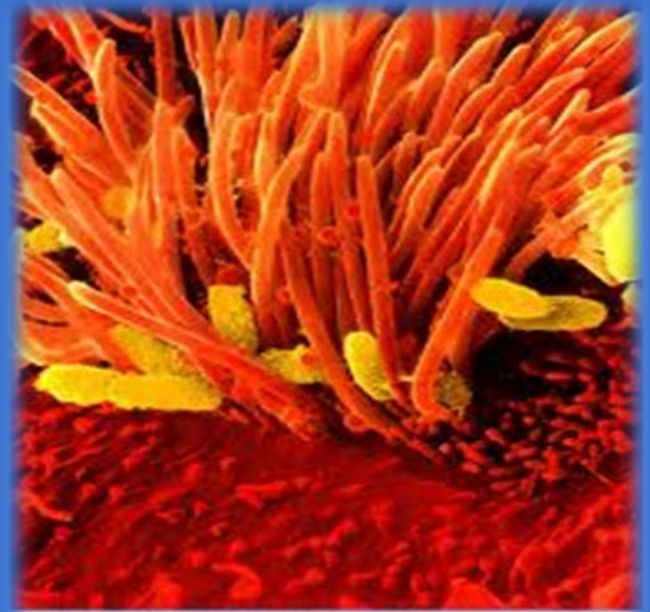
- ✓ Coqueluche se transmite de persona a persona a través de gotitas respiratorias expelidas desde un individuo infectado.
- ✓ El período de incubación es de aproximadamente 7 a 10 días.
- ✓ La transmisión es máxima en el periodo catarral, previo a la aparición de los paroxismos.
- ✓ Coqueluche es muy contagiosa y en contacto con un paciente infectado, el 90 % de los individuos susceptibles se pueden infectar. Puede contagiar por 3 o mas semanas. *Med Clin N Am 97 (2013) 537-552*
- ✓ Estudios epidemiológicos muestran que los niños con más frecuencia contraen coqueluche en el hogar.

PATOGENIA

Una vez que las gotas de *B pertussis* son inhaladas (*B pertussis* tiene un marcado tropismo por el epitelio ciliar), la infección se produce a través de un proceso de 4 pasos, mediados por factores específicos de virulencia.

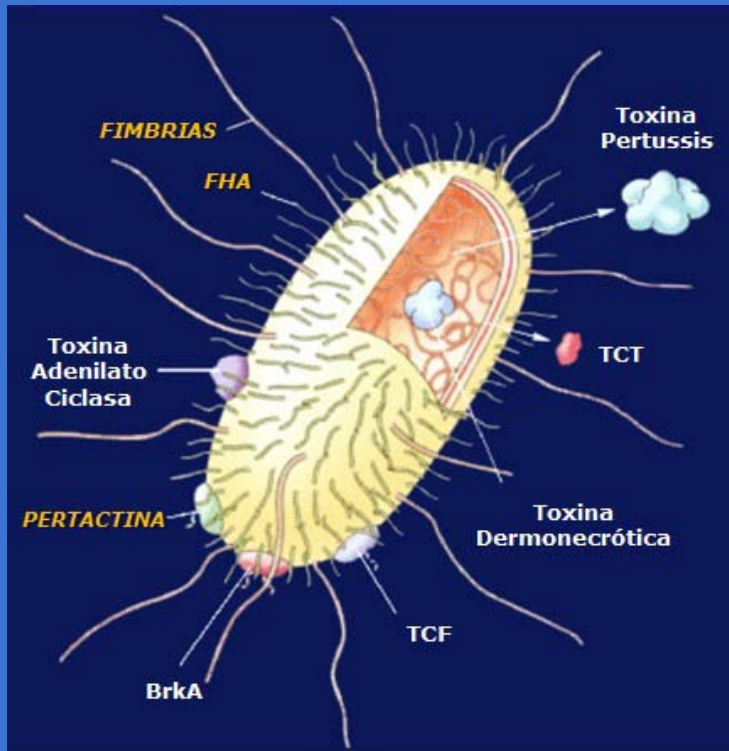
Estos pasos son:

- **APEGO o ADHESIÓN**
- **EVASION DE LAS DEFENSAS DEL HUESPED**
- **DAÑO LOCAL EN LOS TEJIDOS**
- **MANIFESTACIONES SISTÉMICAS**

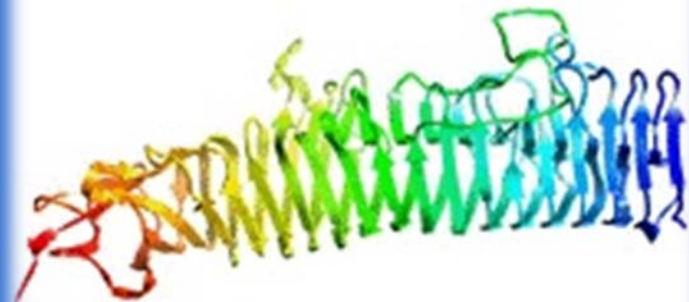


➤ APEGO o ADHESION

B Pertussis adhiere a las células epiteliales ciliadas del tracto respiratorio superior por medio de al menos 8 factores de adhesión diferentes. La más importante de estas adhesinas son filamentosas, hemaglutinina, pertactina y fimbrias, proteínas altamente inmunogénicas necesarias para la colonización de vías respiratorias e incluido en la vacuna pertussis acelular.



PERTACTINA

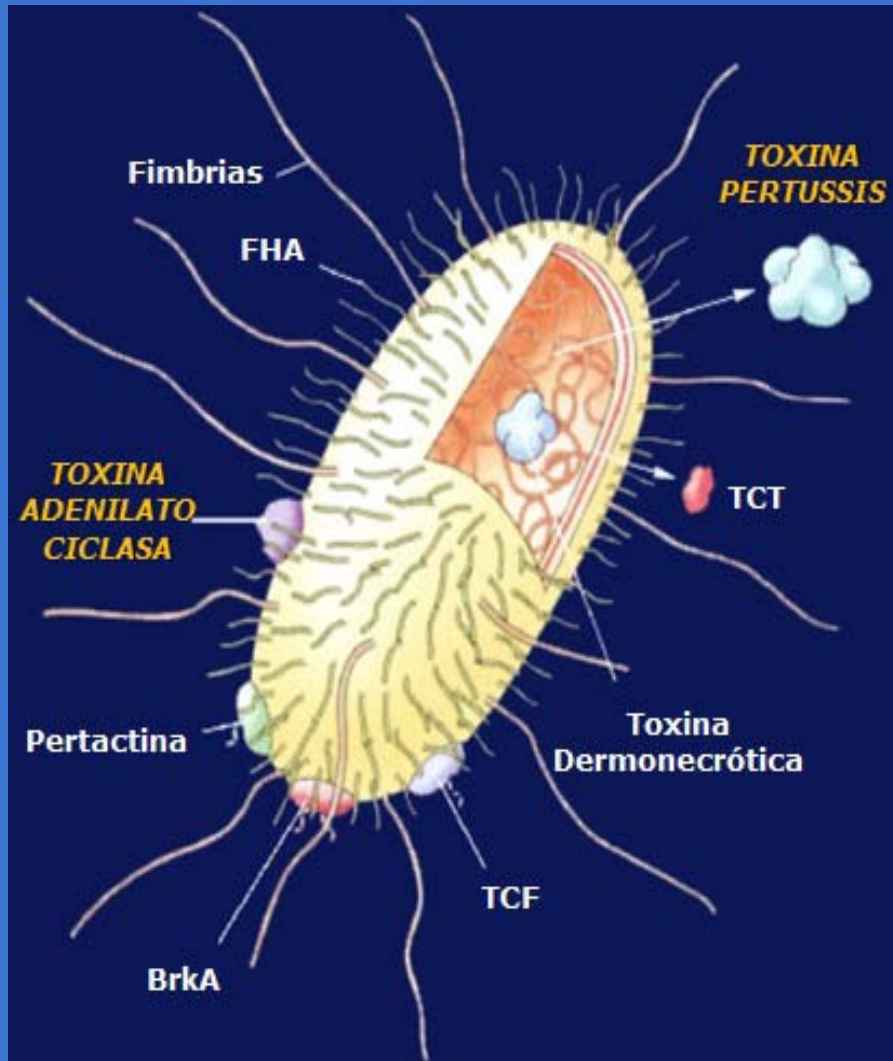


➤ EVASION DE LAS DEFENSAS DEL HUESPED

Dos factores de virulencia son los principales responsables de dicha Evasión: la Toxina Adenilato Ciclasa (ACT) y la Toxina Pertussis (PT)

- ✓ La ACT y la PT inhiben la quimiotaxis de neutrófilos y la fagocitosis de los microorganismos y además favorecen la producción de moco y fluido.
- ✓ Se produce Ciliostasis.
- ✓ La PT modula la respuesta inmune.
- ✓ Suprime la respuesta inmune adaptativa por acción sobre diferentes células (monocitos, células dendríticas)
- ✓ Bloqueo de los receptores α -2 adrenérgicos y los receptores dopaminérgicos (D2), responsables, en parte, de la resistencia a catecolaminas observadas en los casos graves.
- ✓ También participan la Hemaglutinina Filamentosa, el Aglutinoigeno Fimbrial y la Pertactina.

TOXINA PERTUSSIS (PT)

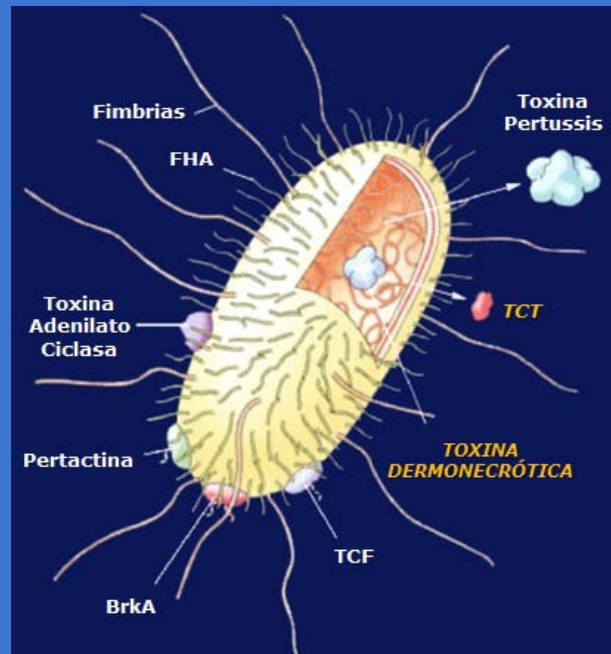


➤ DAÑO LOCAL EN LOS TEJIDOS

Este paso está mediado por varios factores de virulencia, siendo las más importantes la Citotoxina Traqueal (TCT) y la Toxina Dermonecrótica, que dañan las células epiteliales respiratorias, causando descamación epitelial.

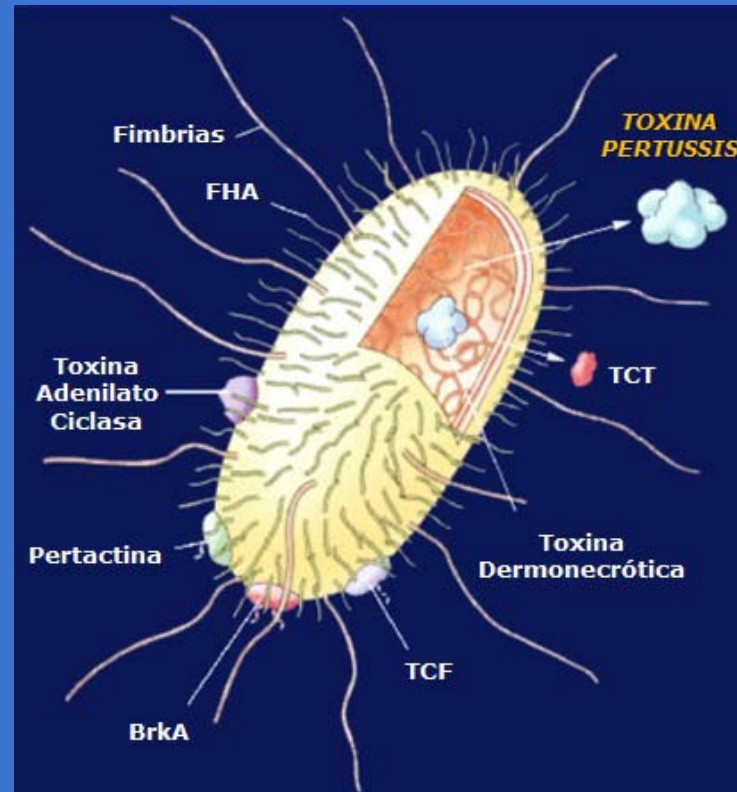
Se cree que este daño contribuye al menos en parte a la característica tos paroxística.

Además, toxinas no identificadas adicionales pueden ser responsables de estos mecanismos de daño.



➤ MANIFESTACIONES SISTÉMICAS

Aunque poco comunes, son mediadas principalmente a través de PT, que es responsable de una leucocitosis con predominio de linfocitos y la sensibilización de células de los islotes pancreáticos y la hiperinsulinemia, que puede conducir a la hipoglucemia, particularmente entre los niños mas pequeños.



HISTOPATOLOGIA

LA ACCIÓN DE LA *B. pertussis* PROVOCA:

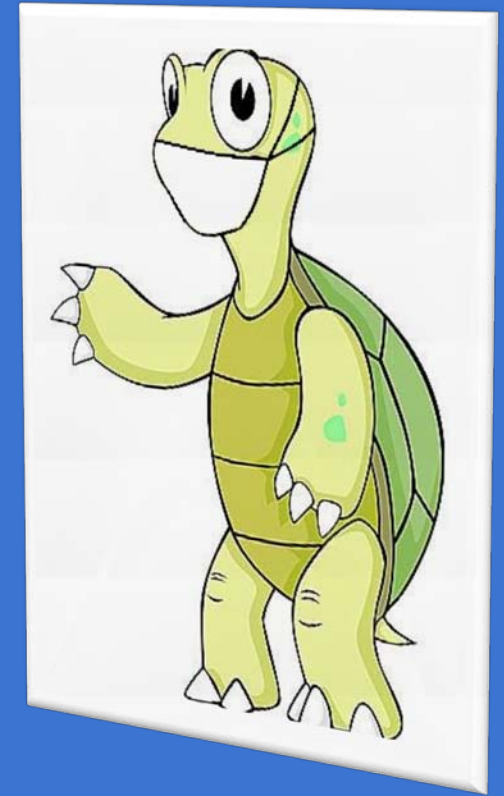
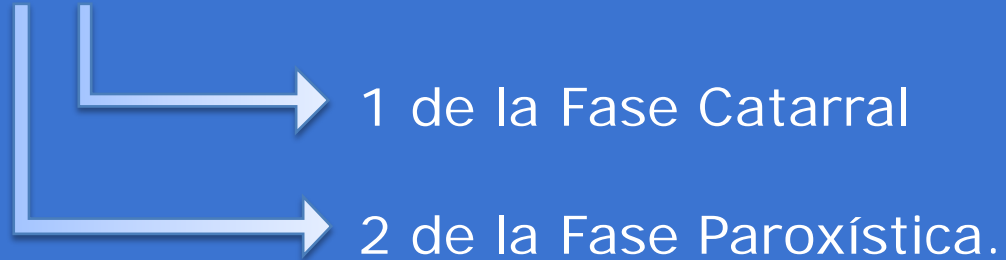
- Hiperplasia Linfoide Peribronquial.
- Necrosis e infiltración de leucocitos en bronquios, tráquea y laringe.
- Peribronquiolitis, atelectasias y enfisema.

NO BACTERIEMIA

ACTÚA COMO UNA "TOXEMIA"

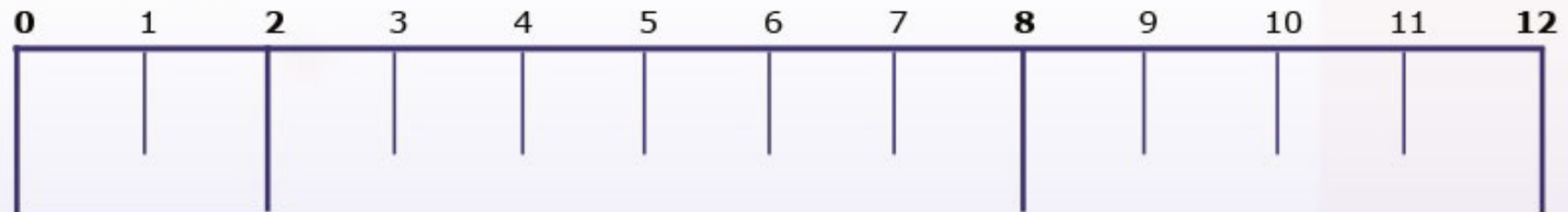
CLINICA

- ❖ Incubación: 10 días
- ❖ Fase Catarral: 10 días
- ❖ Fase Paroxística: 1 a 6 semanas
- ❖ Fase de Convalecencia: 2 a 3 semanas
- ❖ Contagiosidad: 3 semanas



Evolución de la enfermedad: tos ferina

Semanas



Fase 1: Fase Catarral

Puede durar de 1 a 2 semanas

– Síntomas: secreción nasal o moqueo, fiebre baja, tos leve ocasional -
Altamente contagiosa

Fase 2: Fase Paroxística

Dura de 1 a 6 semanas, puede extenderse hasta 10

Síntomas: numerosos accesos de tos rápida seguida de un silbido al respirar: vómito y agotamiento después de los accesos de tos (llamados paroxismos).

Fase 3: Fase Convalecencia

Dura de 2 a 3 semanas; muchas personas son susceptibles a otras infecciones respiratorias

La recuperación es gradual. Se alivia la tos, pero pueden regresar los accesos de tos.

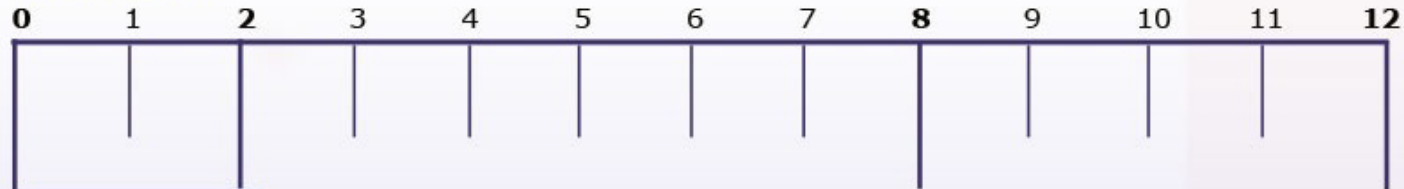
FASE CATARRAL (dura 1 o 2 semanas)

DIFICIL DIAGNOSTICO EN ESTA ETAPA

- ✓ Congestión nasal
- ✓ Tos leve o moderada no característica
- ✓ Rinorrea
- ✓ Sin fiebre o leve
- ✓ Estornudos
- ✓ Malestar general

Evolución de la enfermedad: tos ferina

Semanas



**Fase 1:
Fase Catarral**
Puede durar de 1 a 2 semanas

– Síntomas: secreción nasal o moqueo, fiebre baja, tos leve ocasional -
Altamente contagiosa

Fase 2: Fase Paroxística

Dura de 1 a 6 semanas, puede extenderse hasta 10

Síntomas: numerosos accesos de tos rápida seguida de un silbido al respirar: vómito y agotamiento después de los accesos de tos (llamados paroxismos).

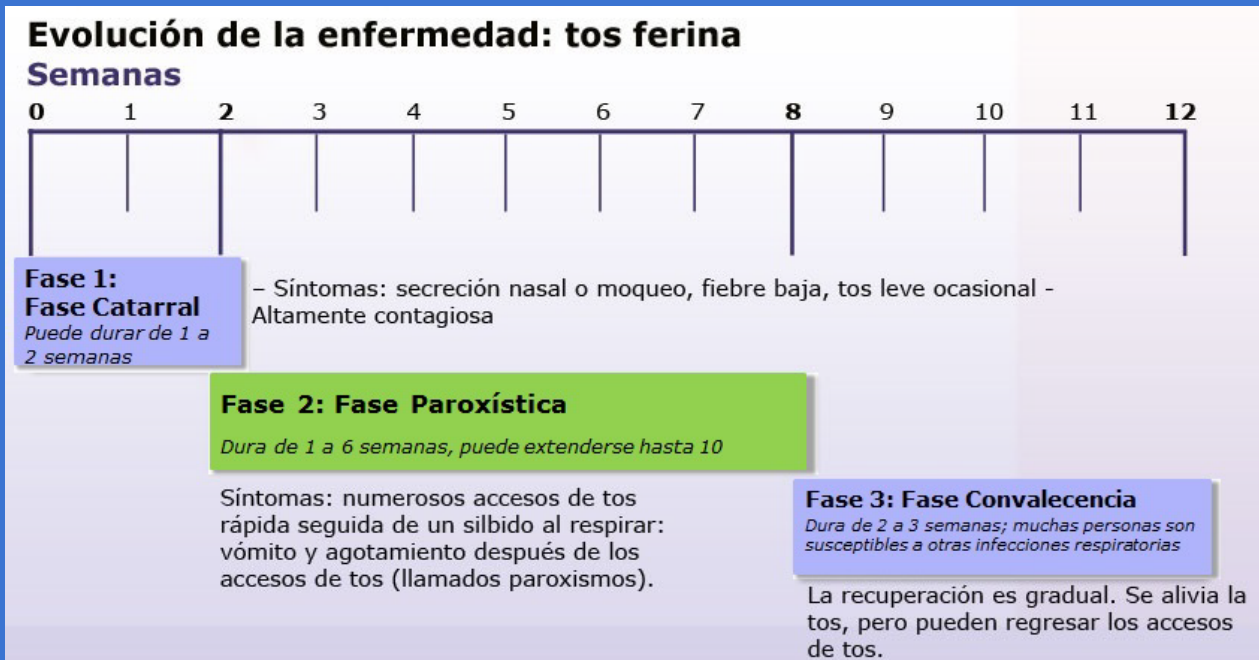
Fase 3: Fase Convalecencia

Dura de 2 a 3 semanas; muchas personas son susceptibles a otras infecciones respiratorias

La recuperación es gradual. Se alivia la tos, pero pueden regresar los accesos de tos.

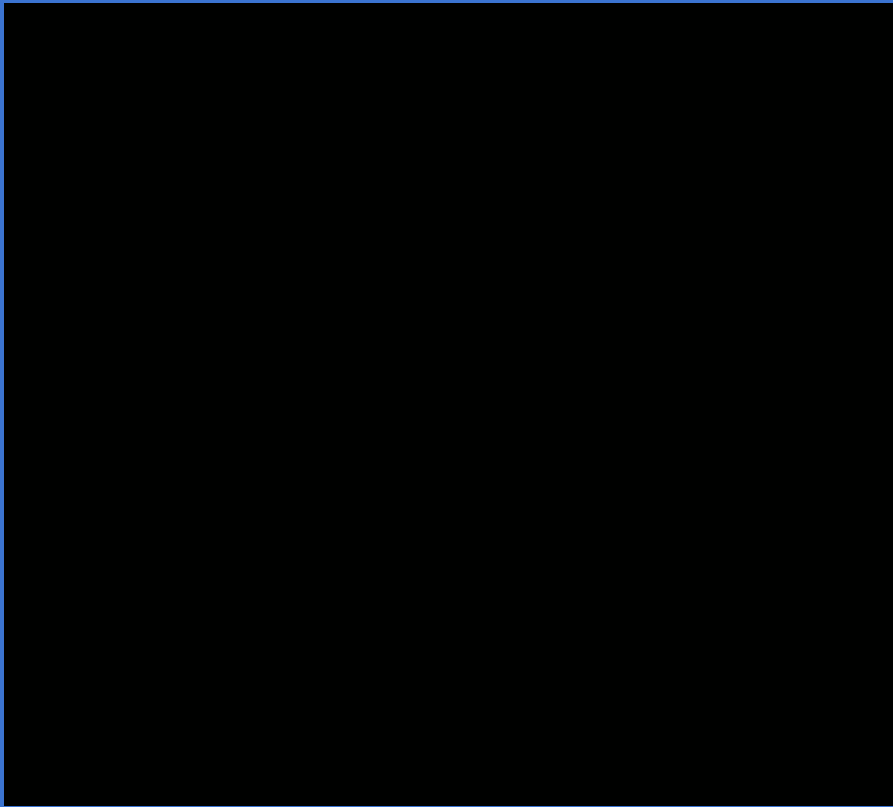
FASE PAROXISTICA (dura 1 a 6 semanas)

- ✓ Accesos o quintas de tos que se producen durante una única espiración, seguida de una inspiración profunda, a menudo con estridor (reprise)
- ✓ Son episodios de tos Disneizantes, Cianozantes, Taquicardizantes y Emetizantes.
- ✓ Los pacientes presentan entre 20-30 episodios por día.
- ✓ Es una característica que los lactantes menores de 3 meses tengan menor intensidad sonora; pero el mayor riesgo son las apneas.



Tosferina en Niño

Tosferina en Adulto



Definición de Caso Clínico Sospechoso de Coqueluche

| | |
|---|---|
| Menores de 6 meses | Toda infección respiratoria aguda, con al menos uno de los siguientes signos y síntomas: <ul style="list-style-type: none">•Apnea•Cianosis•Estridor inspiratorio•Vómitos después de toser•Tos paroxística |
| Mayores de 6 meses hasta 11 años | Tos de 14 o más días de duración acompañado de uno o más de los siguientes signos y síntomas: <ul style="list-style-type: none">•Tos paroxística•Estridor inspiratorio•Vómitos después de la tos, sin otra causa aparente. |
| Mayores de 11 años | Tos persistente de 14 o más días de duración sin otra sintomatología acompañante |

COMPLICACIONES

- NEUROLOGICAS (menos frecuentes, pero productoras de gran morbilidad)

Pueden ser convulsiones secundarias a la hipoxia cerebral, por neurotoxicidad directa mediada por la Toxina Pertussis, por hemorragias intracraneanas y debido a la encefalopatía hipoxica.

- NO NEUROLOGICAS

- Mecánicas: vómitos, hemorragias subconjuntivales, neumotorax, producción o agravamientos de hernias.
- Infeciosas: Secundariamente a la infección bacteriana (otitis media neumonía, unifocal o multifocal, supuración pleural) puede haber sobreinfección viral.

La complicación **más frecuente** es la **neumonía** (6-15% de los casos), la cual asociada a falla respiratoria, hiperleucocitosis e HTP conforman el cuadro clínico de COQUELUCHE GRAVE, el cual conlleva una mortalidad en el 75% de los casos, a pesar de las medidas terapéuticas empleadas.

Revista Chilena Infectol 2012; 29 (3): 290-306

La hipertensión pulmonar es la complicación que más se correlaciona con el shock cardiogénico, y la mortalidad de esta enfermedad.

COMPLICACIONES

❖ EN NIÑOS

Más de la mitad de los bebés menores de 1 año de edad que contraen coqueluche deben ser hospitalizados.

Mientras más pequeño sea el bebé, mayores serán las probabilidades de que necesite tratamiento en un hospital.

De los bebés que son hospitalizados por coqueluche:

- 1 de cada 5 contrae neumonía
- 1 de cada 100 tendrá convulsiones
- La mitad tendrá apnea
- 1 de cada 300 tendrá encefalopatía
- 1 de cada 100 morirá

COMPLICACIONES

❖ EN ADULTOS

En un estudio se reportó que menos del 5% de los adolescentes y adultos con la enfermedad fueron hospitalizados.

Al 2% de esos pacientes se les diagnosticó neumonía (infección de los pulmones).

Según otro estudio en la población adulta, las complicaciones más comunes fueron:

- Pérdida de peso (33%)
- Pérdida del control de la vejiga (28%)
- Desmayos (6%)
- Fracturas de costillas a causa de la tos fuerte (4%)

FACTORES DE RIESGO

- ✓ Los niños pequeños sin edad suficiente para recibir las dosis primarias de vacuna tienen mayor riesgo de presentar formas graves.
- ✓ La leucocitosis y la apnea son predictores de mal pronóstico.
- ✓ Los pacientes con riesgo de enfermedad grave deben tener acceso a centros de alta complejidad.

307 Medicina Infantil Vol. XV N° 4 Diciembre 2008

Dres. S. Ruvinsky, A. Mónaco, G. Perez, P. Della Latta, V. Verdaguer, M. Venuta, E. Motto, G.

Weller, H. Lopardo, R. Bologna

Hospital de Pediatría Juan P. Garrahan.

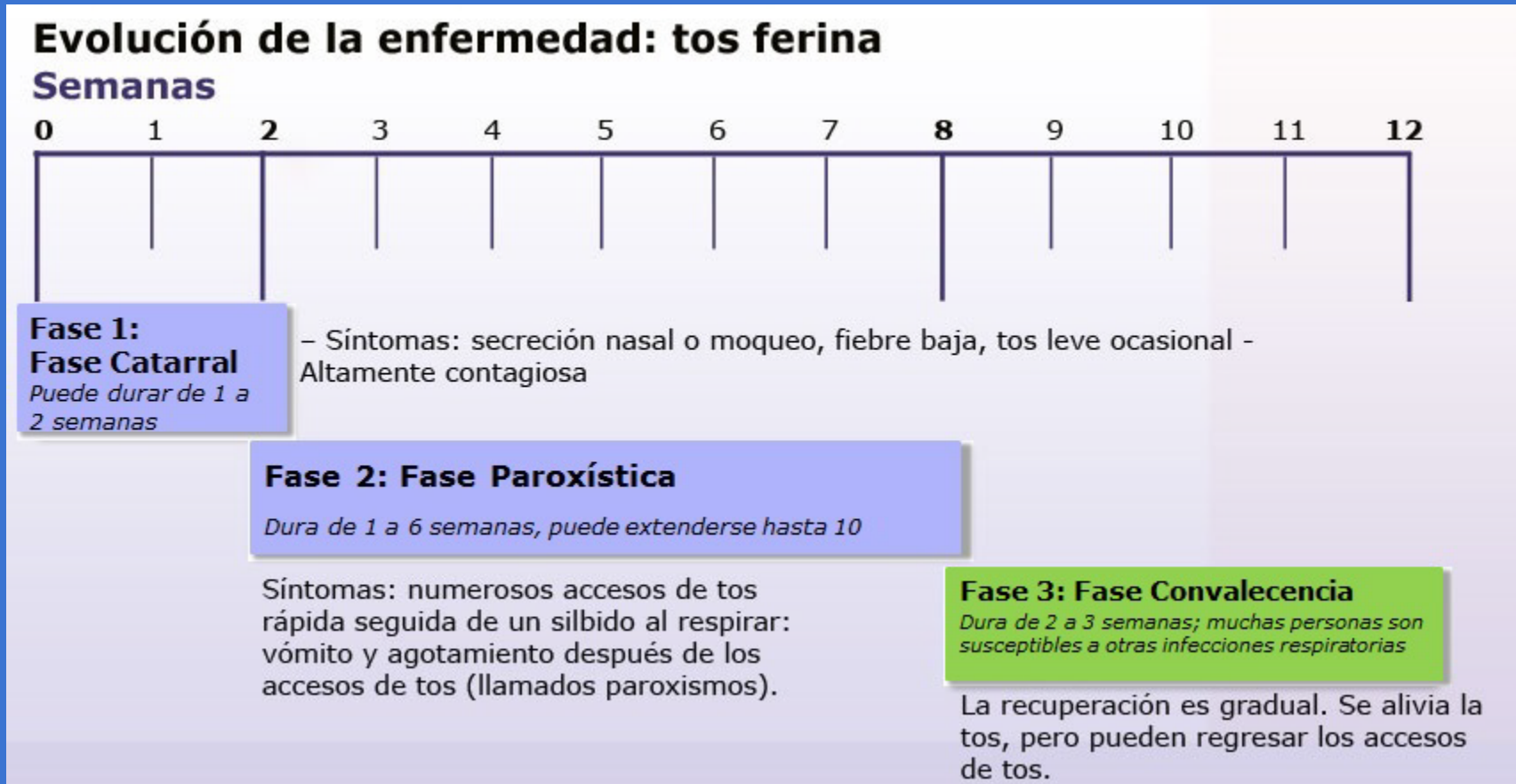
- ✓ Un signo clínico de gran importancia, muchas veces subvalorado, es la presencia de **taquicardia sinusal inexplicada**, un evento común que debiera ser considerado como un signo precoz de alarma.

Coqueluche grave: Estado del arte.

Revista Chilena Infectol 2012; 29 (3): 290-306

FASE DE CONVALECENCIA (2 a 3 semanas)

- ✓ Hay una disminución gradual y progresiva de los accesos de tos.
- ✓ Etapa donde la tos puede recurrir.



DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Organismos que causan IRAB

Virus

- Virus Syncicial Resp.
- Adenovirus
- Parainfluenza (1-2-3)
- Influenza (A-B)
- Metaneumonvirus
- Bocavirus, otros (RinoVH)

Bacterias

- Streptococcus pneumoniae
- Mycoplasma pneumoniae

Etiología Mixta

- Virus más bacterias

Otros

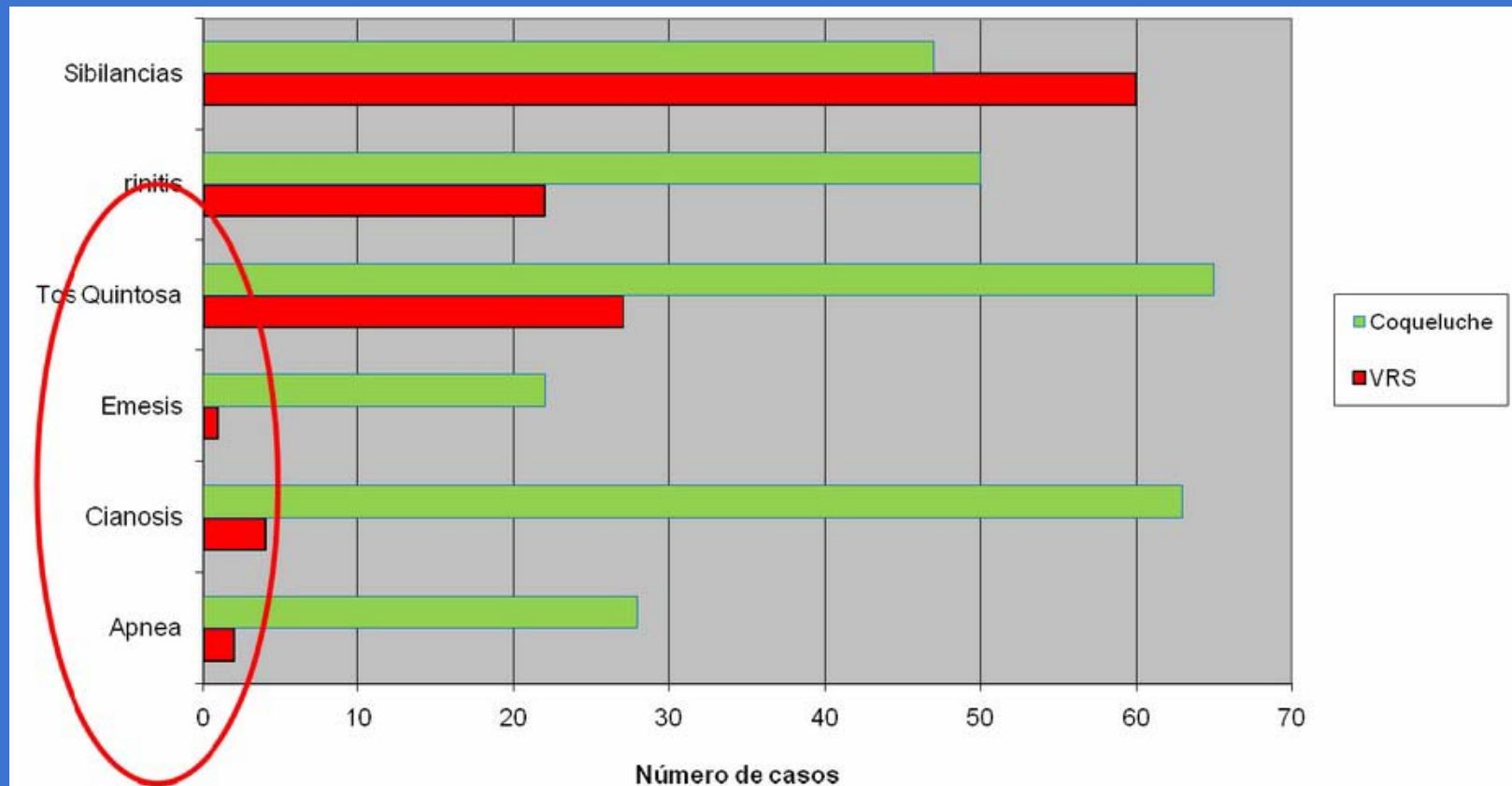
- Chlamydia Trachomatis
- **Bordetella pertusis**
- Staphilococcus aureus
- Mycobacterium tuberculosis

Dra. Laura Moreno
Sociedad Argentina de Pediatría
San Rafael 2009

DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

Distribución de signos clínicos en pacientes con identificación de VRS y Coqueluche en menores de 6 meses hospitalizados, entre 2010 – 2011 por IRA.

Hospital de Niños de Córdoba (n=134)



DIAGNOSTICO DIFERENCIAL

...Como conclusión, nuestros datos demuestran que en el caso de los recién nacidos y lactantes de corta edad el cuadro clínico producido por *B. pertussis* es similar al producido por el VRS, aunque la presencia de **crisis de cianosis, leucocitosis y mayor porcentaje de linfocitos** se asocia con mayor frecuencia a los casos de tos ferina, mientras que la presencia de **tiraje y vómitos** está más relacionada con el VRS, hallazgos que pueden sugerir el diagnóstico y la priorización de realización de test microbiológicos...

METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA

Exámenes complementarios de laboratorio de rutina

✓ Hemograma: Leucocitosis de 20.000 a 30.000/mm³.

En algunos casos se observan "Reacciones Leucemoides" mas de 30.000/mm³

Linfocitosis es de 60% a 80%.

Estos valores se mantienen por 2 a 3 semanas.

Exámenes de Laboratorio especializados

1. Cultivo del Agente causal.
2. Detección de secuencias Genómicas mediante la reacción encadena de la polimerasa (PCR)
3. Estudios serológicos.

Diagnósticos por imágenes

En algunos casos se observan imágenes hiliofugales bilaterales, otras ocupan el seno costodiafragmático (Triangulo de G"ottche) e imágenes reticulares. Corresponden a atelectasias causadas por secreciones viscosas que obstruyen bronquios y bronquiolos.

Antibióticos recomendados para el tratamiento y la profilaxis post-exposición de Pertussis en lactantes niños adolescentes y adultos

| Edad | Azitromicina | Eritromicina | Claritromicina |
|------------------------|--|---|--|
| Menor de 1 mes | 10 mg/kg/día dosis única por cinco días* | 40-50 mg/kg/día dividido en 4 dosis por 14 días | NO RECOMENDADO |
| 1 a 5 meses | Ver arriba | Ver arriba | 15 v dividido en 2 dosis por 7 días |
| 2 a 6 meses y niños | 10 mg/kg/día como dosis única e primer día (máximo 500mg) luego 5 mg/kg/día como dosis única desde el día 2 al 5 (máximo 250 mg/día) | Ver arriba (máximo 2 gramos día) | Ver arriba (máximo 1 gramo día) |
| Adolescentes y adultos | 500 mg como única dosis el primer día, luego 250mg como dosis única desde el día 2 al 5 | 2 gramos/día dividido en 4 dosis por 14 días | 1 gramo/día dividido en 2 dosis por 7 días |

*Macrólido de elección en esta edad por el riesgo de hipertrofia pilórica asociado a eritromicina.

*Fuente: Pertussis en Red Book 2006
Dirección de Epidemiología del Ministerio de Salud de la Nación*

Coqueluche: tener en cuenta que...

- ❖ La incidencia de coqueluche ha aumentado en los últimos años, sobre todo entre los adolescentes y adultos.
- ❖ Los médicos debemos tener un alto nivel de sospecha clínica y debemos intentar confirmar el diagnóstico.
- ❖ El método diagnóstico de elección (el cultivo, la PCR o serología) depende del tiempo de aparición de los síntomas para iniciar el tratamiento antibiótico.
- ❖ El inicio precoz de tratamiento con un macrólido puede disminuir la gravedad y la duración de los síntomas y la transmisibilidad.
- ❖ Adultos y adolescentes infectados sirven como reservorio para transmitir la enfermedad a los bebés y los niños.
- ❖ Tener presente que en los adolescentes y adultos las características no son la clásica tos pertussis y emesis, sino tos prolongada.
- ❖ Los lactantes pequeños tienen la tos característica con intensidad menor a los niños más grandes.
- ❖ No olvidar los factores de riesgo en lactantes: **apneas, cianosis, taquicardia y leucocitosis.**
- ❖ Los pacientes con riesgo de enfermedad severa grave deben tener acceso a centros de alta complejidad.
- ❖ Cobertura de vacunación adecuada en los distintos grupos etáreos según las *Normas Nacionales de Vacunación.*

MUCHAS GRACIAS

