

es aproximadamente del 1% para la septicemia meningocócica sin compromiso meníngeo, de un 12%. Durante la epidemia, la letalidad por meningitis oscila entre el 2 y el 10% de los casos y la debida a septicemia aumenta en forma significativa (70% en países en desarrollo). Los agentes antimicrobianos desempeñan un papel decisivo en la reducción de la letalidad.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Brandt BL, Aronson MS, Smith CD. Antibody response to meningococcal polysaccharide vaccines. *Infect Immun* 1973; 8:590-96.
- Bruome CV. The carrier state. *Neisseria meningitidis*. *J Antimicrob Chemother* 1986; 18 (Suppl. A) 25-34.
- Hoepfich PD. Prediction of antimeningococcal chemoprophylactic efficacy. *J Infect Dis* 1974; 133:25-33.
- Patzold H. Meningococcal disease: Still with us. *Rev Infect Dis* 1983; 5:71-81.
- Pizzi M. A severe epidemic of *Meningococcus meningitis* in Chile, 1941 and 1942. *Am J Public Health* 1944; 34:281-38.

COQUELUCHE

JOSE COFRE

Enfermedad toxintóxica ocasionada por *Bordetella pertussis*, que produce accesos de tos en quintas y efectos sistémicos. Sinónimos: tos ferina, tos convulsiva.

Conceptos relacionados: *síndrome coqueluche hoiden*, conjunto de infecciones que remedian a la coqueluche por sus manifestaciones respiratorias, de corta evolución y sin efectos sistémicos; etiologías involucradas: virus respiratorio sincicial, adenovirus, *Chlamydia trachomatis*, *Bordetellosis*, afección respiratoria alta ocasionada por *Bordetella pertussis* en ausencia de manifestaciones sistémicas o totalmente asintomática; se describe en individuos con inmunidad parcial a la *B. pertussis*.

Etiología. *Bordetella pertussis* es un bacilo gramnegativo de pequeño tamaño (coccobacilo), capsulado, de crecimiento lento y exigente en nutrientes. Se conocen varios serotipos con inmunidad cruzada. Se han descrito los siguientes factores de virulencia:

- Aglutinógenos, proteínas antigénicas que favorecen su adherencia al epitelio respiratorio, son empleadas como criterio de serotipificación.
- Hemaglutinina filamentosas, proteína antigénica que por su carácter de fimbria actúa como adhesina bacteriana.
- Pertactina, proteína de membrana externa de alto peso molecular, antigénica y con carácter de adhesina como la anterior.
- Citotoxina, forma parte de la estructura bacteriana y es liberada al ser destruida la *Bordetella*, causando la parálisis de los cilios respiratorios y posteriormente la necrosis e inflamación de la mucosa bronquial.
- Pertusinógeno, proteína fibrilar de alto peso molecular, soluble y altamente antigénica. Actúa como adhesina y exotoxina, provocando en el modelo experimental efectos sistémicos como leucocitosis, linfocitosis, hiperinsulinismo, lipogénesis, elevación del GMP cíclico, daño del sistema excitoconductor miocárdico, deterioro de la capacidad fagocítica de macrófagos y de la inmunidad celular, todos por interacción con los receptores de membranas citoplasmáticas. Algunos de estos efectos han sido observados en enfermos con coqueluche.

- Adenilicelastas, que intervienen en la conversión de adenosin trifosfato -ATP- en adenosin monofosfato -AMP- en la superficie de membranas.

B. parapertussis y *B. bronchiseptica* se han aislado ocasionalmente en pacientes con una coqueluche de curso atenuado; su papel patógeno es discutido porque carecen de una parte importante de los factores de virulencia que explican la enfermedad ocasionada por *B. pertussis*.

Patogenia. Período de incubación habitual: siete a diez días con rangos entre seis y veinte días. Se describen dos fases patogénicas:

- Respiratoria. Comienza con la colonización del epitelio ciliado nasal y luego bronquial mediante los factores de adherencia descritos: hemaglutinina filamentosas, aglutinógenos, pertusinógeno y pertactina. La citotoxina produce localmente ciliostasia, descamación ciliar y necrosis del epitelio bronquial estimulando la inflamación de su pared, tejidos linfoides peribronquiales e intersticio pulmonar; la secreción de un mucus espeso y el debilitamiento del árbol bronquial favorecen la formación de atelectasias y bronquiectasias.

- Sistémica. Debida a la absorción y fijación irreversible de pertusinógeno y del complejo de adenilicelastas sobre diversos parénquimas, sustancias probablemente responsables de la leucocitosis, linfocitosis, deterioro de la fagocitosis, adiposis hepática y desnutrición, hiperinsulinismo con hipoglicemia secundaria, encefalopatía y trastornos del ritmo cardíaco.

Respuesta inmune específica. A partir de la segunda a tercera semana de enfermedad, el paciente desarrolla inmunidad local y humoral mediada por anticuerpos logrando erradicar la *Bordetella* y neutralizar los efectos sistémicos; las adhesinas bacterianas, hemaglutinina filamentosas principalmente y otras estimulan la respuesta inmune local respiratoria y el pertusinógeno activa la inmunidad humoral. Ambas respuestas impiden la reinfección y nueva enfermedad por *B. pertussis* a largo plazo.

Epidemiología. Infección exclusiva del ser humano, es propia de la infancia aunque puede afectar a individuos susceptibles de cualquier edad. En comunidades con coberturas insuficientes de vacuna antipertussis produce epidemias que duran varios meses, habitualmente al cabo de cuatro a cinco años de acumulación de susceptibles. La infección proviene de las secreciones respiratorias de los casos índices en sus estados iniciales de enfermedad o de adultos y niños mayores con Bordetellosis; este último estado parece constituir además el reservorio que mantiene la endemia entre brotes epidémicos.

Manifestaciones clínicas:

Período catarral o prepatógeno. Se define como una etapa de síntomas y signos respiratorios altos, inespecíficos y de curso afebril. Es breve, dura cinco a siete días, puede ser inaparente en lactantes bajo dos meses de edad y en neonatos. Es la etapa de máximo contagio.

Período de estado o paroxístico. Es llamativa la tos, aparecen signos y

síntomas sistémicos y las complicaciones. Dura habitualmente cuatro a seis semanas pudiendo extenderse por un plazo mayor. **Síntomas:** tos en accesos o "quintas" finalizados con una espiración compensatoria ruidosa denominada en francés *reprise*. Es una tos productiva que intenta movilizar con poco éxito una mucosidad filante y adherente resultando angustiosa y extenuante para el enfermo, muchas veces emetizante y en lactantes ocasiona períodos de hipoxemia por obstrucción de la vía aérea. La alimentación, el llanto, la muda, el dolor y el estrés en general desencadenan estas crisis de tos; bajo los dos meses de edad estos accesos son reemplazados por apneas. **Signos:** enfermedad de curso afebril o con febrículas. En momentos intercrisis el paciente está eupneico y presenta signo- logía bronquial gruesa, excepcionalmente semiología obstructiva. Pueden observarse petequias en el rostro, cuello y hemorragias de la conjuntiva bulbar. Pese a un aporte nutricional adecuado e incluso forzado, se detiene el progreso ponderal. Un porcentaje no despreciable cursa en forma atípica.

Período de convalecencia. Paulatinamente cesan la tos y las secreciones, se resuelven las complicaciones y se inicia la recuperación nutricional. Durante meses el convaleciente está expuesto a la exacerbación de su tos por nuevas infecciones respiratorias.

Complicaciones. Otitis media aguda, cuya naturaleza etiológica es poco clara. Atelectasia(s), frecuente(s) en lactantes. Bronconeumonía atribuible a la *Bordetella* o a las sobreinfecciones por patógenos habituales de la vía respiratoria. Neumotórax. Encefalopatía coqueluchosa, casi exclusiva del lactante bajo tres meses de edad. Miocardiopatía, infrecuente, acompaña a los cuadros más severos de coqueluche.

Diagnóstico:

a) Clínico. Fácilmente reconocible durante el período de estado, desgraciadamente tardío para una terapia específica y un oportuno control epidemiológico. Puede sospecharse precozmente durante brotes epidémicos.

b) Laboratorio. El hemograma arroja signos característicos durante el período de estado; hallazgos principales son leucocitosis superior a 20 ó 30.000 por mm³ con linfocitosis absoluta sobre 15.000 por mm³ en lactantes y 10.000 por mm³ en niños de mayor edad. La sensibilidad y valor predictivo negativo de este examen son bajos. Radiografía de tórax: signos inespecíficos de compromiso intersticial hiliotugal (en "alas de mariposa") y atelectasia(s) de tamaño y ubicación variable(s).

c) Diagnóstico etiológico. Detección de *B. pertussis* con técnicas inmunológicas o cultivo de secreciones respiratorias obtenidas por aspiración nasofaríngea.

- Cultivo. En medios enriquecidos y selectivos que permiten su desarrollo e inhiben el crecimiento de la flora faríngea residente (medio de Regan Lowe); es una técnica costosa, lenta, laboriosa y requiere personal altamente entrenado, por lo que se concentra su implementación en laboratorios de referencia.

- Métodos inmunológicos: inmunofluorescencia directa y ensayo inmunoenzimático, altamente sensibles y específicos, por su rapidez son de gran apoyo clínico. La reacción de polimerasa en cadena (RPC) es un avance reciente.

Tratamiento:

Sintomático. Los cuidados generales deben evitar estímulos apremiantes como son la kinesiterapia, las punciones venosas, los cambios bruscos de temperatura, etc., y procurar delicadeza en los procedimientos necesarios, por ejemplo, administrar la alimentación en forma fraccionada o mediante sonda nasogástrica en lactantes pequeños, aspirar con suavidad las secreciones durante los accesos de tos.

Debe hospitalizarse a todo paciente que presenta una enfermedad con accesos de tos severos que se acompañan de cianosis, aquéllos que presentan apneas y los que evolucionan con complicaciones pulmonares o de otros sistemas.

Específico. De elección eritromicina etilsuccinato o estolato, útiles ampicilina, amoxicilina y cloramfenicol. Los nuevos macrólidos son activos *in vitro* pero no han sido evaluados en forma acabada en clínica. Duración: 14 días. Los antibióticos señalados controlan la excreción respiratoria en el plazo de dos a cinco días, efecto que revierte si se suspende precozmente el antimicrobiano. Su empleo durante el período paroxístico no modifica el curso clínico ni previene las sobreinfecciones; su inicio precoz, en etapa catarral podría acortar la evolución total del cuadro.

Pronóstico. Bajo los tres meses de edad es mayor el riesgo de complicaciones, secuelas como bronquiectasias, desnutrición o daño neurológico. La letalidad está asociada a la aparición de encefalopatía, miocardiopatía y bronconeumonía. La inmunidad residual es duradera y eficiente, excepcionalmente se repite la enfermedad.

Prevención. a) Primaria: mediante vacunas que contienen *B. pertussis* íntegra y muerta o vacunas particuladas acelulares. En Chile se administra vacuna con *Bordetella* muerta, que tiene una efectividad de 80%, en conjunto con los toxoides tetánico y diftérico en 3 dosis iniciales y 2 refuerzos. (Ver esquema Capítulo 84: Vacunas).

Sus inconvenientes son el número de dosis requeridas, los bajos índices de protección enunciados y los frecuentes efectos adversos: fiebre, dolor en el sitio de la inoculación, celulitis aséptica, irritabilidad prolongada posvaccinal y excepcionalmente accidentes neurológicos o cardiovasculares; responsable de estos últimos tres efectos adversos es el pertusínógeno.

Contraindicaciones: encefalopatía progresiva y epilepsia rebelde a tratamiento farmacológico; la aparición de convulsiones y/o encefalopatía antes de setenta y dos horas de colocada la vacuna DTP constituye contraindicación para la administración de una nueva dosis. Reacciones menores a una dosis de DTP como son el llanto persistente, la anafilaxia cutánea y/o respiratoria y el síndrome

de hipotonía-hiporreactividad constituyen contraindicaciones relativas que deben ser analizadas detenidamente por el médico en cada caso, considerando el riesgo de enfermar y de una nueva reacción adversa.

Vacunas acelulares. Los productos disponibles contienen combinaciones de diversos antígenos purificados: pertusínógeno, hemaglutinina filamentosa, aglutinógenos y pertactina. Su evaluación hasta el momento les otorga una efectividad similar a la anterior, pero una marcada disminución de efectos adversos.

b) Secundaria. Quimioprofilaxis con eritromicina en dosis habituales durante siete días; recomendada en personas en contacto estrecho y prolongado con el enfermo, independientemente de su estado inmunitario. Vacunación a los lactantes y preescolares con vacunación incompleta según lo programado o en situación incierta; entre los cuatro y seis años procede reforzar la inmunidad con una dosis de DTP.

LECTURAS RECOMENDADAS

- Cherry J. Acellular pertussis vaccines - A solution to the pertussis problem. *J Infect Dis* 1993; 168:21-4.
- Cofré J. Coqueluche: actualización etiopatogénica e inmunidad. *Rev Chil Infect* 1985; 2:77-82.
- Gordon M, Davies HD, Gold R. Clinical and microbiological features of children presenting with pertussis to a Canadian pediatric hospital during an eleven year period. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:617-22.
- Heininger H, Stehr K, Schmitt-Grohé S *et al*. Clinical characteristics of illness caused by *Bordetella parapertussis* compared with illness caused by *Bordetella pertussis*. *Pediatr Infect Dis J* 1994; 13:306-9.
- Pittman M. The concept of Pertussis as a toxin mediated disease. *Pediatr Infect Dis* 1984; 3:467-86.
- Robbins JB *et al*. Pertussis toxoid as a vaccine. *Pediatr Infect Dis J* 1993; 12:795-807.