



# Infectio

## Asociación Colombiana de Infectología

www.elsevier.es/infectio



### REPORTE DE CASO

## Tos ferina neonatal, una enfermedad emergente

Ángela María Albán, Fabio Ernesto Arcos, Freddy Andrés Barrios, Juan Manuel Vásquez-Jiménez y Jaime Alberto Mesa

Programa de Medicina, Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Pereira, Colombia

Recibido el 17 de abril de 2012; aceptado el 19 de septiembre de 2012

#### PALABRAS CLAVE

Tos ferina;  
Tos paroxística;  
Leucocitosis;  
Inmunofluorescencia;  
Vacunación

#### Resumen

La tos ferina es una enfermedad del tracto respiratorio superior que ha incrementado últimamente su incidencia. Se ha demostrado que los adultos son la principal fuente de transmisión para los niños susceptibles. En la actualidad, la enfermedad afecta con más frecuencia a los niños menores de 3 meses, entre los cuales, los menores de 1 mes tienen mayor riesgo de complicaciones y letalidad.

Se presenta un caso autóctono de una recién nacida de 16 días con episodios de tos quintosa, cianótica y emetizante, cuadro hemático que evidencia leucocitosis y linfocitosis, que se originó en un área donde está implementada, como política de salud pública, la vacunación para tos ferina en niños. La paciente tuvo una evolución tórpida complicada con convulsiones y necesidad de ventilación mecánica. Se identificó en la paciente *Bordetella pertussis* por inmunofluorescencia, reacción en cadena de la polimerasa y cultivo. Se hace una breve revisión de la literatura, haciendo énfasis en el panorama actual de la vacunación en neonatos.

2012 ACIN. Publicado por Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

#### KEYWORDS

Pertussis;  
Whooping cough;  
Leukocytosis;  
Immunofluorescence;  
Vaccination

#### Newborn pertussis: a re-emergent disease

#### Abstract

Neonatal pertussis is an upper respiratory tract infection whose incidence has recently increased. Adults have been demonstrated to be the main source for neonatal infection, accounting for the rising rates of disease in this later population group. Currently, the disease affects chiefly infants under three months of age, among which, those younger than one month have the highest rates of complication and death.

Here we present an indigenous case of a 16 days old newborn that arose in an area where pertussis vaccination during the first months of life is the rule and very few cases had been

\*Autor para correspondencia.

Facultad de Ciencias de la Salud, Universidad Tecnológica de Pereira, Carrera 17 N.º 7-126, Edificio Castillejos, Torre 1, Apto. 301. Pereira, Colombia. Tel.: (57) 3116344082. Correo electrónico: juanmav@gmail.com (J.M. Vásquez-Jiménez).

documented throughout the last years. The patient presented whooping cough with cyanosis and emesis episodes, whose complete blood count showed markedly and increasingly high leukocytosis and lymphocytosis. Her clinical course complicated with seizures and required mechanical ventilation. B. pertussis was demonstrated by means of immunofluorescence, polymerase chain reaction and culture. A brief literature review is made with emphasis on current landmarks on pertussis vaccination.

© 2012 ACIN. Published by Elsevier España, S.L. All rights reserved.

## Presentación del caso

Paciente de 16 días de nacida ingresa en el servicio de neonatología con cuadro clínico de 3 días de evolución consistente en rinorrea y tos húmeda. En la admisión, se encuentra frecuencia cardíaca 157 latidos por minuto, respiratoria 48 por minuto, temperatura 37 °C, saturación de oxígeno al 90% en reposo que disminuye hasta 78% con la tos, Silverman 1, por tirajes subcostales. En el examen físico, se hallan ruidos cardíacos rítmicos sin soplos, campos pulmonares hipoventilados con sibilancias espiratorias ocasionales bilaterales, sin otros hallazgos de relevancia.

Es hospitalizada en la unidad de cuidados intermedios con impresión diagnóstica de bronquiolitis. El manejo incluyó vía oral a libre demanda, oxígeno por cámara cefálica con fracción inspiratoria de oxígeno al 28%, oximetría de pulso continua y broncodilatador inhalado cada 6 h. El cuadro hemático evidenció trombocitosis, y otros paraclínicos como la velocidad de sedimentación globular, proteína C reactiva y rayos X de tórax fueron normales. De igual manera, el antígeno para virus sincitial respiratorio fue negativo. En los siguientes días, la evolución de la paciente es tórpida, presentando episodios de tos quintosa, cianosante y emetizante, por lo cual, se suspende vía oral, se inician líquidos endovenosos y antibioticoterapia con ampicilina y gentamicina. Se solicitan paraclínicos de control, el hemograma reportó hemoglobina de 13,6 g/dl, leucocitos de 22.800 cél/mm<sup>3</sup> con linfocitos 74%, neutrófilos 18%, monocitos 4%, proteína C reactiva 2,8 mg/l y velocidad de sedimentación globular 10 mm/h.

La paciente presenta un episodio de convulsión tónico-clónica generalizada en el cuarto día de ingreso, se le administra un bolo de fenobarbital a 15 mg/kg, con el cual no muestra mejoría. Se le administra un bolo de fenitoína a 10 mg/kg. Una vez estable, la paciente es trasladada a la unidad de cuidados intensivos, se aumenta la ampicilina a dosis meníngeas (200 mg/kg intravenosa [IV]) y se le solicita glicemia (116 mg/dl), electrolitos y punción lumbar, cuyo resultado es normal y se descarta neuroinfección.

Debido a su episodio convulsivo, se hace intubación endotraqueal y se inicia soporte ventilatorio en modo

**Tabla 1** Evolución de los parámetros del hemograma de la paciente a lo largo de la hospitalización

Prueba	Julio 24/11	Julio 25/11	Julio 26/11	Julio 29/11
Hematocritos (%)	38,9	38,4	37,9	30,6
Hemoglobinas (g/dl)	14,5	15,6	13,5	11,1
Leucocitos (cél/mm <sup>3</sup> )	15.000	22.800	29.600	60.400
Neutrófilos (%)	25	15,10	31	37
Linfocitos (%)	68	74	60	47
Eosinófilos (%)	1	2	2	4
Monocitos (%)	6	4	7	12
Plaquetas (unidades/mm <sup>3</sup> )	728.000	688.000	673.000	627.000

Nótese el gran incremento en los leucocitos y el alto porcentaje de linfocitos a lo largo del tiempo.



**Figura 1** Imagen de radiografías de tórax practicadas a la paciente durante su hospitalización. Se aprecia atelectasia apical derecha.

ventilación mandatoria controlada. Es dejada en aislamiento respiratorio. Se sospecha un síndrome coqueluchoide, se envían muestras de hisopado nasofaríngeo al Instituto Nacional de Salud para inmunofluorescencia, cultivo y reacción en cadena de la polimerasa (RCP) para *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*). Se inicia claritromicina 7,5 mg/kg IV cada 12 h; una vez controladas las convulsiones, se deja fenobarbital a 8 mg/kg/día IV y fenitoína a 10 mg/kg/día IV. Se mantiene en la unidad de cuidados intensivos con 130 cc/kg/día de líquidos endovenosos y terapia respiratoria con agonistas  $\beta_2$  inhalados. Tras 48 h, la paciente presenta mejoría gradual de la sintomatología, sin eventos convulsivos y con menos crisis hipóxicas. El cuadro hemático de control evidencia incremento de la leucocitosis y de la trombocitosis (tabla 1). La radiografía de tórax de control muestra atelectasia apical derecha (fig. 1). Se extuba a las 72 h y se pasa a cámara cefálica con fracción inspiratoria de oxígeno al 28% con buena respuesta. Es trasladada, 24 h después, a la unidad de cuidados intermedios, sigue presentando episodios de tos cianósante y emetizante por lo que se decide iniciar nutrición mixta (oral y parenteral).

Se confirma diagnóstico de tos ferina por inmunofluorescencia directa y RCP positiva para *B. pertussis*. Se completa el esquema antimicrobiano de 14 días y se pasa a fenobarbital oral.

Tras 18 días de hospitalización, la paciente es dada de alta por su excelente evolución clínica. Continúa aún con accesos de tos eventuales no cianósantes ni emetizantes. Vía oral bien tolerada, se explica a los padres los signos de alarma y se le solicita control por pediatría y neuro-pediatría.

Cabe resaltar, como antecedente importante, que la madre había presentado un cuadro de infección respiratoria aguda días antes del nacimiento de la paciente.

## Discusión

La tos ferina es una enfermedad del tracto respiratorio superior que ha aumentado su incidencia, después de haber tenido un descenso tras la implementación de la vacunación sistemática, debido sobre todo a que la inmunidad tras esta no es sostenida y se atenúa después de la adolescencia<sup>1</sup>. Por lo anterior, los casos en adultos han aumentado, y se ha demostrado que estos son la principal fuente de transmisión a los niños susceptibles. Es por ello que, actualmente, la enfermedad afecta con más frecuencia a los niños menores de 3 meses, entre los cuales, los menores de 1 mes tienen mayor riesgo de complicaciones y letalidad<sup>2</sup>. Según la Organización Mundial de la Salud, la tasa de incidencia estimada en Colombia de tos ferina en menores de 1 año para 2010 fue 30-40/100.000 habitantes. En el departamento de Risaralda, según el informe de la Secretaría de Salud, desde 2008 se han presentado 12 casos de tos ferina en menores de 1 año; durante el año 2011, 5 casos fueron confirmados hasta el mes de octubre, 2 de ellos en menores de 1 mes. De acuerdo con el diagnóstico de situación de salud departamental para 2012 de la Secretaría de Salud de Risaralda, la cobertura en vacunación de difteria, tos ferina acelular y toxoide tetánico en 2011 fue del 76%, teniendo en cuenta la población

estimada por el Departamento Administrativo Nacional de Estadística, y del 101%, teniendo en cuenta la cantidad de nacidos vivos en el departamento.

Esta patología es causada por *B. pertussis*. Las principales alteraciones que tiene el neonato en la inmunidad adaptativa celular contribuyen al curso especialmente grave de la enfermedad. Son: disminución de la función de las células T, con la consiguiente reducción de la producción de citocinas y de la actividad citotóxica; disminución de la respuesta de los linfocitos Th1 contra la infección, lo que resulta en detrimento de la función *helper*; reducción de niveles de interleucina 4, 8, 12 e interferón gamma y retraso en las respuestas frente a patógenos específicos, además de incapacidad de las células T para inducir la producción de algunas de las inmunoglobulinas que los adultos podrían producir<sup>3</sup>.

La vacuna anti-*B. pertussis* actual induce una respuesta inmune que no es efectiva de por vida, por lo que se está investigando en la utilización de varios adyuvantes que ya han demostrado que hacen la vacuna más inmunogénica en roedores neonatos<sup>4</sup>. Como se mencionó previamente, la tos ferina es bastante grave en el período neonatal, y varios autores han atribuido esto a que el niño no recibe de su madre una inmunidad pasiva lo suficientemente efectiva y, por tanto, queda desprotegido hasta iniciar el esquema de vacunación. Es por esto que han surgido propuestas como la estrategia "capullo" (*Cocoon*, en inglés), que consiste en administrar refuerzos de la vacuna a la madre y familiares cercanos, inmediatamente después del parto. Dicha estrategia ha sido difícil de implementar en los Estados Unidos debido a la dificultad que supone vacunar a las personas cercanas al neonato<sup>5</sup> y ha sido cuestionada puesto que la vacuna no proporciona protección inmediatamente después de su administración, dejando al recién nacido desprotegido hasta el inicio de su esquema<sup>6</sup>. Recientemente, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades han recomendado la administración de la vacuna de difteria, tos ferina acelular y toxoide tetánico después de las 20 semanas de gestación a mujeres embarazadas que no la hayan recibido previamente, puesto que se ha confirmado que con esta estrategia hay traspaso de anticuerpos al feto y no se ha comprobado que haya efectos adversos importantes derivados de su uso en el embarazo; de esta manera, se pretende que tanto el hijo como la madre estén protegidos desde el momento del parto<sup>5</sup>. A pesar de lo anterior, los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades siguen recomendando la utilización de las 2 estrategias previamente mencionadas de forma conjunta<sup>5</sup>.

En contraste, algunos autores han propuesto vacunar al recién nacido justo después del parto sin esperar a los 2 meses, y se ha demostrado que esto es seguro e induce la producción efectiva y más temprana de anticuerpos pero, al parecer, podría haber algún grado de interferencia con la acción de otras vacunas<sup>7</sup>.

La RCP y el cultivo son efectivos para detectar la enfermedad en las fases catarral y de tos paroxística temprana. Sin embargo, la RCP es más sensible que los métodos basados en cultivo, y su resultado no se ve afectado por terapia antibiótica previa. Los estudios serológicos son más útiles durante la fase de convalecencia, cuando es difícil aislar el germen<sup>8</sup>. La inmunofluorescencia directa es también utilizada y, aunque es más sensible que el

cultivo, es menos susceptible y específica que la RCP<sup>9</sup>. En el hemoleucograma puede observarse, desde el final de la fase catarral y durante la fase de tos paroxística, leucocitosis mayor a 30.000 por ml, con más del 60% de linfocitos, sobre todo en los lactantes y niños pequeños; no así en los adolescentes o adultos con tos ferina. A veces, hay incluso verdaderas reacciones leucemoides. La velocidad de eritrosedimentación y la proteína C reactiva suelen ser normales<sup>10</sup>. Los hallazgos previamente mencionados son de especial importancia para sospechar la enfermedad, en especial en los casos más severos que son de presentación inusual.

Los neonatos requieren hospitalización debido a que en estos las complicaciones son más frecuentes. Los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades recomiendan la azitromicina para todos los neonatos debido a que en ellos la eritromicina se ha asociado con efectos adversos como estenosis pilórica hipertrófica y arritmias. La eritromicina, la claritromicina o la azitromicina se aceptan para el tratamiento de tos ferina en personas mayores de 1 mes.

El objetivo principal del presente reporte es sensibilizar a la comunidad médica acerca de la existencia de la tos ferina neonatal, de su gravedad y significancia, y dar a conocer estrategias de vacunación que se están implementando en otras latitudes. Es de vital importancia tener en cuenta que en los neonatos, el período catarral es más corto y pueden estar ausentes hallazgos clásicos de la enfermedad como el estridor inspiratorio posterior a los accesos de tos. Más aun, en los pacientes severamente comprometidos, el cuadro puede estar dominado por apneas, dificultad respiratoria y cianosis con ausencia de tos paroxística<sup>10</sup>. El curso de la enfermedad es especialmente largo y complicado y se puede requerir soporte ventilatorio. Adicionalmente, con más frecuencia que en grupos de mayor edad, se presentan complicaciones como convulsiones, neumonías, atelectasias, entre otras<sup>1</sup>.

Este es un caso que cobra importancia debido a que su aparición en un área que ha adoptado desde hace muchos años una estrategia de vacunación sistemática en niños ilustra la problemática epidemiológica mundial de la cual se ha venido discutiendo, y habla de la necesidad de implementar nuevas estrategias que protejan adecuadamente al recién nacido de la enfermedad. Por tanto, sería pertinente que las autoridades sanitarias revisaran las nuevas propuestas incluidas en las estrategias de vacunación, evaluando la necesidad y costo-efectividad de su implementación en nuestro territorio.

Cabe resaltar que, muy frecuentemente, la fuente de infección para estos casos son contactos adultos cercanos

al recién nacido, como los familiares, y en este caso es claro que hay una alta probabilidad de que la madre haya contagiado a su hija.

## Conflicto de intereses

Los autores manifiestan que no tienen conflictos de intereses para la publicación de este artículo.

## Bibliografía

1. Wood N, McIntyre P. Pertussis: review of epidemiology, diagnosis, management and prevention. *Paediatr Respir Rev*. 2008;9:201-11.
2. Nieto J, Luciani K, Montesdeoca A, Mateos M, Estripeaut D. Hospitalizaciones por *Bordetella pertussis*: Experiencia del Hospital del Niño de Panamá. Período 2001-2008. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72:172-8.
3. Marchant A, Goldman M. T cell-mediated immune responses in human newborns: ready to learn? *Clin Exp Immunol*. 2005;141:10-8.
4. Gracia A, Polewicz M, Halperin SA, Hancock RE, Potter AA, Babiuk LA, et al. Antibody responses in adult and neonatal BALB/c mice to immunization with novel *Bordetella pertussis* vaccine formulations. *Vaccine*. 2011;29:1595-604.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged <12 months - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011;60:1424-6.
6. Halperin BA, Morris A, Mackinnon-Cameron D, Mutch J, Langley JM, McNeil SA, et al. Kinetics of the antibody response to tetanus-diphtheria-acellular pertussis vaccine in women of childbearing age and postpartum women. *Clin Infect Dis*. 2011;53:885-92.
7. Knuf M, Schmitt HJ, Jacquet JM, Collard A, Kieninger D, Meyer CU, et al. Booster vaccination after neonatal priming with acellular pertussis vaccine. *J Pediatr*. 2010;156:675-8.
8. Beltrán S, Cervantes Y, Cherry JD, Conde C, Gentile A, Gómez CM, et al. Consenso para el diagnóstico clínico y microbiológico y la prevención de la infección por *Bordetella pertussis*. *Salud Publica Mex*. 2011;53:57-65.
9. García-Martínez J, Chaves F, Salto E, Otero JR. *Bordetella pertussis* detection by real-time PCR, immunofluorescence and culture: prospective evaluation and molecular epidemiology. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2006;24:500-4.
10. Barnett ED, Klein JO. Bacterial infections of the respiratory tract. En: Remington JS, Klein JO, Wilson CB, Nizet V, Maldonado YA, eds. *Infectious diseases of the fetus and newborn infant*. 7.<sup>a</sup> ed. Filadelfia: Elsevier Saunders; 2011. p. 276-96.