

Módulo Técnico dirigido al médico y otros profesionales de la salud, que frente a esta enfermedad necesiten información sistematizada en clínica, diagnóstico y procedimientos de vigilancia epidemiológica que sea útil para las acciones de prevención y control de estos daños.

MINISTERIO DE SALUD

Dr. Alejandro Aguinaga Recuenco

Ministro

Dr. Alejandro Mesarina Gutiérrez

Vice Ministro

OFICINA GENERAL DE EPIDEMIOLOGIA

Dr. Percy Minaya León

Director General

Dr. Roberto Del Aguila Vázquez

Director Ejecutivo de Vigilancia y Evaluación Epidemiológica

INSTITUTO NACIONAL DE SALUD

Dr. Eduardo Falconí Rosadio

Jefe

Dra. Nora Reyes Puma

Sub-jefa



UN PROYECTO CONJUNTO DE
LA OFICINA GENERAL DE EPIDEMIOLOGIA (OGE)
EL INSTITUTO NACIONAL DE SALUD (INS)

PERTUSSIS

Redacción:

Víctor Suárez Moreno
Médico Especialista en Enfermedades Infecciosas y Tropicales
Universidad Nacional Mayor de San Marcos
Instituto Nacional de Salud

Herminio R. Hernández Díaz
Departamento Académico de Pediatría
Universidad Peruana Cayetano Heredia
Departamento de Pediatría
Hospital Nacional Cayetano Heredia
Doctor en Medicina

Catalogación hecha por el Centro de Documentación del I.N.S. / OGE

Ministerio de Salud

Pertussis - Lima : Ministerio de Salud, OGE, INS, 2000.

37 p.; ilus. (Módulos técnicos. Serie de documentos monográficos; 6)

1. Tos ferina 2. Bordetella pertussis 3. Vacuna 4. Vacuna pertussis
5. Pertussis, diagnóstico 6. Pertussis, tratamiento

ISBN: 9972-857-02-6

Hecho el depósito legal: 1501312000-3114

©Ministerio de Salud. Oficina General de Epidemiología, 2000.

Camilo Carrillo 402, Jesús María, Lima, Perú.

Tel.: 330-3403 / Fax: 433-5428

Postmaster@oge.sld.pe

©Instituto Nacional de Salud, 2000.

Cápac Yupanqui 1400, Jesús María, Lima, Perú.

Telfs.: 471-9920 471-3254 / Fax: 471-7443 471-2529

Postmast@ins.sld.pe

Se autoriza su reproducción total o parcial siempre y cuando se cite la fuente.

Indice

I. INTRODUCCION	6
• Historia de la Enfermedad	
II. MICROBIOLOGIA	7
III. PATOGENIA / FISIOPATOLOGIA	9
• Factores de Adhesión	
• Toxinas	
• Patogenesis	
• Inmunidad	
IV. ANATOMIA PATOLOGICA	13
V. ASPECTOS CLINICOS	14
• Cuadro Clínico	
• Otras formas clínicas	
• Complicaciones	
• Pertussis en el neonato	
• Pertussis en adultos	
• Tratamiento	
VI. DIAGNOSTICO DE LABORATORIO	19
• Cultivo	
• Prueba de anticuerpos fluorescentes directa	
• ELISA	
• Técnicas moleculares	
• Otras pruebas	
• Diagnóstico de Pertussis en el Perú	
VII. DIAGNOSTICO DIFERENCIAL	23
VIII. ASPECTOS EPIDEMIOLOGICOS	24
• Transmisión	
• Factores de riesgo	
• Vigilancia	
• Efecto de la vacunación	
• Pertussis en el Perú	
IX. PREVENCION Y CONTROL	29
• Vacunas de células íntegras	
• Vacuna acelular	
• Efectos secundarios	
• Combinación de vacunas	
• Administración de la Vacuna	
• Cobertura de Vacunación	
ANEXOS	39
REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	42

I Introducción

Historia de la enfermedad

SINONIMOS:

Pertussis, coqueluche, tos ferina, tos convulsiva, tos de los 100 días (Japón).

Pertussis fue descrita por primera vez en 1578 por Guillaume De Baillou, en una epidemia que ocurrió en París. Este reporte fue publicado recién 62 años más tarde. En esa descripción se le llama con el nombre de *Quinte*, siendo probable que haya sido conocida desde mucho antes en París. Este nombre puede haber sido onomatopéyico por el sonido característico de la tos, o podía haberse estado refiriendo al paroxismo de la tos, que ocurría cada 5 horas. La ausencia de reportes más antiguos de esta enfermedad podría estar en relación a la preocupación de los médicos de la época por otras infecciones severas como peste, tifus y sarampión. El término Pertussis fue introducido un siglo después por Sydenham, en 1679, el cual significa tos violenta^{1,2}.

La identificación y aislamiento del agente etiológico a partir de un cultivo recién ocurrió en la primera mitad del siglo XX; Bordet y Gengou lo describieron por primera vez en 1900. Por eso recién en la década de los '30 se desarrolla la vacuna para esta enfermedad^{3,4}.

Hasta mediados del siglo XX, Pertussis fue una de las principales causas de mortalidad infantil, pero luego de la introducción de la vacuna esta se vio significativamente disminuida. En EEUU, entre 1922 y 1940, la in-

cidencia de Pertussis era de 150/100,000 hab.; después de la introducción de la vacuna en la década de los '40, la incidencia bajo notablemente y en el período 1980 – 1991 esta fue de 1.2 x 100,000 hab⁵.

El desarrollo de la vacuna ha pasado por varias etapas. Las primeras vacunas de células integras muertas mostraron diferentes efectos de protección. En los años '30, para mejorar la efectividad de la vacuna se buscaba aumentar el número de bacterias por dosis, la cual era medida por la opacidad del producto. Sin embargo, el desarrollo de una mejor vacuna se encontraba limitada por la carencia de un método de laboratorio adecuado para evaluar esta efectividad, pues sólo se disponía de los ensayos clínicos. Es después de la Segunda Guerra Mundial que se desarrolla el test de protección del ratón, el cual mide la potencia de la vacuna y es reproducible. Con esto se pasa a la segunda etapa de desarrollo de la vacuna. Desde los '40, la vacuna de células integras, combinada con los toxoides de difteria y tétanos es recomendada para su uso rutinario. También se encuentra disponible en la forma monovalente. Los efectos indeseables de la vacuna de células integras empujó a una tercera etapa, el desarrollo de vacunas acelulares que no portarían los componentes celulares que condicionarían los efectos indeseables, como la fiebre. Esto favorecería un mejor cumplimiento de los esquemas de vacunación², mas no un aumento de la eficacia de la vacuna.

II Microbiología

Las especies de *Bordetella* son pequeños (0.2 a 1 μ m) cocobacilos gram-negativos, aerobios obligados, tienen muchos requerimientos nutricionales y crecen muy lentamente in vitro, aun en medios enriquecidos. Son parásitos obligados de animales y humanos, residiendo en la membrana mucosa del tracto respiratorio. Coloniza las células epiteliales ciliadas, adhiriéndose cerca a la superficie; la adherencia puede ser mediada por fimbrias. *Bordetella* viene a ser la única bacteria que se adhiere solo a las células mucosas ciliadas.

Hay cuatro especies: *B. pertussis*, *B. bronchiseptica*, *B. avium* y *B. parapertussis*. La *B. avium* es hallada en pavos y la *B. bronchiseptica* es hallada naturalmente en animales tales como conejos, perros, ovinos y muchos otros animales salvajes y domésticos. Excepto para *B. avium*, todas las especies pueden causar enfermedad respiratoria aguda en humanos. *B. bronchiseptica* ha sido aislada de heridas infectadas así como del tracto respiratorio de humanos. Todas las especies presentan variación antigénica, es decir los aislamientos recientes de estas especies son totalmente virulentos expresando una serie de toxinas, adhesinas y agresinas. Las cepas que han sido mantenidas por resiembra en el laboratorio pierden su virulencia con una frecuencia que va de 10^{-3} a 10^{-6} y se incapacitan para expresar muchos de sus factores de virulencia.

La *B. pertussis* es el agente etiológico de la tos convulsiva. El agar de Bordet-Gengou (BG) (infusión de papa + 20% de sangre de carnero) ha sido el medio de cultivo de elección para la recuperación del microorganismo de las vías respiratorias altas de sujetos infectados. Regan y Lowe han descrito un agar compuesto por agar-carbon Oxoid y 10% de sangre de caballo con 40 mg/ml de cefalexina. El

agar BG tiene una vida útil muy breve y debe prepararse cuando se sospecha un caso clínico; la vida útil del agar de Regan y Lowe (RL) es más prolongada y, además, con este medio se mejora la recuperación de microorganismos.

Las muestras nasofaríngeas obtenidas mediante hisopado, deben cultivarse apenas obtenidas; si no es posible una siembra directa inmediata, el hisopo debe colocarse en 0.5 ml de solución estéril de casaminoácidos (pH 7.2 a 7.4) para su transporte al laboratorio. Las muestras deben procesarse en una a dos horas. Es aconsejable el medio de transporte RL.

Todas las especies de *Bordetella* requieren ya sea niacina o nicotinamida para crecimiento, mientras que ácidos grasos insaturados (tales como aquellos potencialmente hallados en recipientes de vidrio o en hisopos de algodón) inhiben su crecimiento.

Luego de 72 a 96 horas de incubación a 35 o 37°C, aparecen diminutas colonias puntiformes, lisas y transparentes con una superficie convexa. El microorganismo puede sospecharse en agar BG o RL por el aspecto perlado brillante de las colonias que parecen gotas de mercurio. También es posible observar una estrecha zona de hemólisis rodeando a las colonias. En preparados con tinción de Gram, las células bacterianas son bastones gram negativos cocoides dispuestos solos o en pares. Puede observarse tinción bipolar.

La sospecha de que ciertos aislamientos puedan ser *B. pertussis* deben confirmarse mediante el uso de antisuero específico con técnicas de aglutinación en porta objeto o tinción con anticuerpos fluorescentes. El uso de pruebas bioquímicas es limitado para confirmar *B. pertussis* porque el microorganismo por lo ge-

neral es inerte; sin embargo, reacciones positivas pueden ser útiles para identificar otros microorganismos. La *B. pertussis* es un aerobio estricto y utiliza hidratos de carbono de forma oxidativa, nunca de forma fermentativa. El microorganismo es positivo para catalasa y oxidasa e inmóvil, y no produce indol ni ureasa ni utiliza citrato. *B. pertussis* recién recuperada usualmente pertenece a un grupo de aglutinación llamado fase I; pasaje en cultivo puede resultar en formas menos virulentas designadas fases II, III y IV¹. Otras dos especies, *B. parapertussis* y *B. bronchiseptica* se recuperan algunas veces de pacientes con infecciones respiratorias agudas similar a la tos convulsiva. Es posible sospechar *B. parapertussis* en agar BG o R1 porque de manera típica produce un pigmento marrón, es ureasa-positiva y oxidasa-negativa y utiliza citrato. La *B. bronchiseptica* es fuertemente

ureasa-positiva y difiere de las otras dos especies por ser móvil por medio de flagelos polares⁸.



Fig. 1. Microfotografía electrónica con tinción negativa de *B. pertussis* (x10,000)⁹

Tabla N°1
Características microbiológicas diferenciales de las especies del Genero *Bordetella*⁷

CARACTERÍSTICA	<i>B. pertussis</i>	<i>B. parapertussis</i>	<i>B. bronchiseptica</i>	<i>B. avium</i>
Flagelos	0	0	+	+
Crecimiento en Bordet-Gengou:				
2 días	0	+	+	+
3-6 días	+			
Crecimiento en peptona:				
fase I	0	+	+	+
fase III	+	+	+	+
Pigmento café	0	+	0	0
Crecimiento en McConkey:				
Uso de citrato	0	+	+	+
Nitratos-nitritos	0	+	a	b
Urea	0	+	c	0
Oxidasa	+	0	+	d

+ = positivo 0 = negativo a = positivo en medio nitrato + NAD y suero
 b = positivo en medio adicionado de NAD + suero c = positivo en 4 horas
 d = prueba de Kovacs positiva después de 48 - 72 horas de incubación.

III Patogenia / Fisiopatología

La capacidad de *B. pertussis* de producir enfermedad esta determinada por la presencia de los factores de virulencia (Tabla N°2). Estos están agrupados en las moléculas de adhesión y en las toxinas. Los primeros son los que le permiten a este agente, adherirse a las células ciliadas del árbol respiratorio y proliferar. El segundo grupo es el que va a causar el cuadro clínico del paciente a través de acciones a nivel local y sistémico, así como protegiendo a la bacteria del sistema inmune.

Tabla N°2
Factores de virulencia implicados en la patogénesis de Pertussis¹⁰

Factor de virulencia	bvg-regulado
Factores de adhesión	+
Hemaglutinina filamentosa	+
Pertactina	+
Fimbrias	+
Toxina pertussis	+
Factor de colonización traqueal*	+
Factores de citotoxicidad	
Citotoxina traqueal	-
Toxina adenilato ciclasa	+
Toxina pertussis	+

*posible molécula de adhesión.
bvg = Sistema de señalización.

FACTORES DE ADHESION:

Una vez que *B. pertussis* es introducida en el árbol respiratorio, el organismo interactúa con las células ciliadas. Los principales, hemaglutinina filamentosa (FHA), pertactina (PRN) y fimbrias (FIM), contribuyen o participan en la adherencia de *B.*

pertussis a una variedad de células cultivadas. La existencia de múltiples adhesinas potenciales representa una redundancia en el sistema que opera en beneficio del organismo, pero también excluye una dilucidación clara del rol de cualquier factor individual. Las adhesinas no trabajan solamente en una forma concertada y posiblemente sinérgica para pegar la *B. pertussis* en la superficie de la célula epitelial, sino también algunos de ellos parecen estar envueltos en la adhesión de la bacteria a las células efectoras inmunes de huésped. Ello representa un riesgo así como un beneficio para la bacteria, ilustrando la importancia de regular la producción de todos los factores de virulencia por el sistema de señalización de dos componentes denominado vir o bvg. Este sistema asegura que los organismos sintetizen componentes sólo cuando es dictado por su ambiente. Se ha demostrado por ejemplo, que la producción de FHA precede la de las toxinas *in vitro*. Sin embargo, ningún dato indica aun las consecuencia de la regulación bvg durante el curso de la infección *in vivo*⁹.

Hemaglutinina filamentosa: es una proteína de superficie, única y grande, de 40 nm de diámetro y 100 nm. de largo. Su único rol en la patogénesis de pertussis parece ser la fijación del organismo a las células respiratorias. No hay evidencia que FHA es citotóxico. No obstante, es un fuerte inmunógeno y anticuerpos séricos a FHA son hallados siguiendo la infección natural e inmunización con vacunas de células íntegras o vacunas acelulares conteniendo FHA².

Pertactina: originalmente fue conocida como la proteína 69 k-Da, debido a su peso molecular. Es un aglutinogeno de *B. pertussis* que es no fimbrial, está localizado en la membrana celular más externa. Algunas proteínas similares son producidas por *B. parapertussis* y *B. bronchiseptica*. La pertactina participa en el mecanismo de adherencia junto con la toxina pertussis y FHA. Ha mostrado jugar un rol en la invasión celular *in vitro*. Pertactina es altamente inmunogénica. En humanos, anticuerpos a pertactina son hallados luego de la infección natural y de la inmunización con vacunas de células íntegras o vacunas acelulares conteniendo esta proteína.

Fimbrias: o aglutinogenos. Existen 14 y están presentes en la envoltura celular de *B. pertussis*, *parapertussis* y *bronchiseptica*. Los patrones de aglutinogenos difieren entre las tres especies. Hasta 8 son hallados en *B. pertussis*, pero solo los aglutinogenos 1, 2 y 3 son de posible importancia clínica en la patogenesis y en la inmunidad. La Tabla N°3 muestra la distribución de estos antígenos. El aglutinogeno 7 es común a las 3 especies, el antígeno 1 es específico de *B. pertussis* y a las cepas aisladas de casos se les han atribuido tres antígenos mayores (1, 2 y 3) y tres menores (4, 5 y 6). *B. parapertussis* y *B. bronchiseptica* comparten entre si algunos a nivel de cepa pero no al nivel de especie. Este esquema se ha usado desde hace años para tipificar las cepas, sin embargo no constituye un recurso estable ya que los aglutinogenos solo se producen en cepas virulentas (de fase I) y en ocasiones aun así hay cambios espontáneos. Se ha reportado que los tipos 2 y 3 se pierden y aparecen independientemente. Por otra parte la estructura antigénica de las tres especies puede variar con las condiciones de crecimiento⁷.

Los aglutinógenos participan en la adhesión de *B. pertussis* en el cilio respiratorio. También son inmunogénicos; anticuerpos séricos son hallados casi universalmente luego de la infección natural e inmunización con la vacuna de células íntegras. La principal evidencia del rol de estos anticuerpos en la inmunidad clínica, es que la eficacia de la vacuna de células íntegras parece comprometerse en la ausencia de concordancia entre los aglutinógenos de la vacuna y aquellos de la *B. pertussis* que son prevalentes en la comunidad. Es posible que diferencias en el serotipo sean marcadores para otras diferencias antigénicas; no obstante, la actividad biológica de la toxina pertussis de diferentes serotipos de *B. pertussis* no parece diferir. Debido a la evidencia que los aglutinógenos juegan un rol en la inducción de inmunidad clínica a Pertussis, la OMS ha recomendado que la vacuna de pertussis de células íntegras contenga los aglutinógenos 1, 2 y 3².

Tabla N°3
Aglutinógenos del Género Bordetella⁷

Especie	Aglutinógenos en:		
	Género	Especie	Cepa
<i>B. pertussis</i>	7	1	2,3,4,5,6
<i>B. parapertussis</i>	7	14	8,9,10
<i>B. bronchiseptica</i>	7	12	8,9,10,11

FACTORES DE CITOTOXICIDAD

El relativamente prolongado periodo de incubación de pertussis, 7 a 21 días, probablemente refleja el tiempo necesario para que *B. pertussis* proliferen en el número necesario, para diseminarse en el tracto respiratorio y producir suficientes toxinas para dañar y causar disfunción del epitelio.

Toxina pertussis: también llamada pertussigeno, factor promotor de linfocitosis, proteína activadora de los islotes de Langerhans, factor sensibilizante de histamina. Está localizada en la pared celular de *B. pertussis*. Debido a que tiene un rol mayor en la patogénesis de la enfermedad, ha sido sujeta de intenso estudio. Esta toxina está formada por un protómero A y un oligómero B. El protómero A tiene un componente que es el S1 y es responsable de la actividad biológica de la toxina, incluyendo la promoción de linfocitosis, la estimulación de células de los islotes, la sensibilización a histamina y otros. El oligómero B está compuesto por dos dímeros, S2-S4 y S3-S4, y un monómero, S5, que sirve de unión entre los dos dímeros. La función del oligómero B es facilitar la unión de la toxina pertussis (PT) a las células ciliadas del tracto respiratorio. La molécula entera de PT es necesaria para que el protómero A realice sus actividades enzimáticas. PT producida por cepas tipo-aglutinógeno diferentes tienen una identidad biológica y serológica idéntica. Esta toxina no es producida por *B. parapertussis*. PT es un fuerte inmunógeno. Anticuerpos a PT están asociados con inmunidad clínica a pertussis y se cree que es el más importante e incluso el único mediador de la protección clínica².

El mecanismo molecular de acción de PT consiste en la transferencia de adenosina difosfato ribosa a proteínas G para inhibir el acoplamiento de receptores a vías de transducción de señales intracelulares. Sin embargo, el lugar clínicamente relevante de acción de PT y su rol en la enfermedad son desconocidos. PT causa linfocitosis en animales y un recuento elevado de leucocitos con predominio de linfocitos es una característica de pertussis; estas observaciones sugieren que la PT se disemina sistémicamente. Posiblemente PT interfiere con los mecanismos normales

de control de la tos por su modificación activa de las proteínas G para inhibir señales de transducción a nivel local o sistémico. Esta acción podría explicar la prolongada e inusual tos paroxística que permanece después que los organismos son aparentemente eliminados por mecanismos de limpieza normal o tratamiento antibiótico. Sin embargo, pacientes infectados con *B. parapertussis*, que no produce PT, pueden desarrollar los síntomas típicos de pertussis⁹.

Citotoxina traqueal: es un disacárido-tetrapéptido y tiene un rol mayor en el desarrollo de la patología inicial de pertussis. Esta citotoxina traqueal (TCT) produce una parálisis del sistema de limpieza mucociliar y eliminación de algunas células ciliadas de la superficie mucosa. Esto involucra el aumento en la producción de interleukina 1 y óxido nítrico. Desafortunadamente, la TCT no es inmunogénica y por ello no es candidata para su inclusión como componente de una vacuna⁹.

Toxina adenilato ciclasa: esta localizada en la membrana celular de la bacteria. Esta toxina afecta las defensas del huésped al comprometer las funciones de las células fagocíticas, incluyendo la quimiotaxis, fagocitosis, acción bactericida. Esto ocurre como resultado de la entrada de esta toxina a las células, lo cual aumenta la producción de AMPc, llevando a una acumulación excesiva, lo cual paraliza las funciones fagocíticas. La adenilato ciclasa también contribuye a la excesiva producción de secreciones bronquiales durante la enfermedad. Es inmunogénica pero aun no ha sido posible evaluarla como un componente de las vacunas acelulares².

Otras toxinas: toxina termolabil, hemolisina y endotoxina, de las cuales aun no se conoce su rol en la enfermedad⁷.

Tabla N°4
Componentes de *B. pertussis* y sus probables o posibles roles en la patogénesis de la enfermedad e inmunidad²

Rol	Toxina pertussis	Hemaglutinina filamentosa	Agglutinógenos	Pertactina	Adenilato ciclasa	Toxina traqueal
Adhesión al tracto respiratorio	++	++	0	+	0	0
Citotoxicidad	++	0	0	+	++	+
Inmunidad clínica	++	++	+	+	?	0

++: probablemente importante

+: posiblemente importante

?: importancia desconocida

0: no importante

PATOGENESIS

Después de entrar al huésped vía gotas aerosolizadas de secreciones respiratorias, *B. pertussis* produce los factores de adhesión necesarios para pegarse a los cilios en la mucosa respiratoria. El organismo empieza a proliferar y diseminarse hacia abajo en el tracto respiratorio. Durante este avance, TCT y otras toxinas son producidas, causando ciliostasis y daño al epitelio respiratorio. Probablemente estos cambios son suficientes para el desarrollo de la coriza y la tos vistas durante la fase catarral de la enfermedad. Cuando las células inmunes del huésped son atraídas, las acciones de PT y la adenilato ciclasa protegen a los organismos proliferantes. PT es la que después convierte la tos no específica en una con las características de pertussis. En un número limitado de casos la proliferación de *B. pertussis* continúa hasta que los organismos alcanzan a las mucosas ciliadas de los bronquios. El resultado final puede ser neumonía pertussis, complicación presente en el 96 a 100% de muertes por pertussis⁹.

INMUNIDAD

El reconocimiento en los últimos años de casos de pertussis en adultos de todas las edades, la mayoría de los cuales estaban inmunizados o tenían antecedente de la enfermedad en el pasado, ha cuestionado el concepto que un ataque de pertussis proporcionaba inmunidad de por vida. La explicación para el incremento en el reconocimiento de estos casos puede deberse a que se busca más y a la disponibilidad de mejores mé-

todos diagnósticos. Es probable que muchos casos representen carencia de inmunidad, esto posiblemente debido a la infrecuencia de pertussis en poblaciones bien inmunizadas, lo cual proporciona menos oportunidad para el reforzamiento de la inmunidad por exposición casual. También es posible que la inmunidad inducida por vacuna es menos vigorosa, o que proporciona más protección contra las manifestaciones de la enfermedad que contra la infección².

Anticuerpos a PT y FHA cruzan la placenta fácilmente y son hallados en el suero de los neonatos en concentraciones comparables a los del suero materno. La vida media de estos anticuerpos parece ser 6 semanas, desapareciendo a los 4 meses de edad. Estos anticuerpos transplacentarios parecen ofrecer poca o ninguna protección clínica debido a que los neonatos de madres que son presumiblemente inmunes a pertussis, ya sea por inmunización o enfermedad, son susceptibles a la enfermedad al exponerse. La explicación a esto aun no está clara².

Hay poca claridad aun sobre cual es el rol de la inmunidad celular y de los anticuerpos secretores de las mucosas. Es probable que la ausencia de inmunidad celular y secretoria transplacentaria contribuya a la pobre protección de los neonatos, que se mencionaba anteriormente. La IgA mucosa no es producida por la inmunización. Las altas tasas de infección en ausencia de enfermedad en adultos previamente inmunizados, podría explicarse por la carencia de IgA².

IV Anatomía patológica

Los organismos colonizan las células ciliadas en el tracto respiratorio pero no invaden los tejidos ni la sangre. Los bacilos se adhieren a los cilios, hay actividad ciliar deteriorada y eventual descamación de células ciliadas de la superficie mucosa. Básicamente se observa un proceso inflamatorio de la mucosa del tracto respiratorio con congestión e infiltración de linfocitos y polimorfonucleares de la pared bronquial, la cual posteriormente puede tener un proceso necrótico de algunas capas de la mucosa. Así mismo, detritus celulares pueden acumularse en la luz bronquial, que conjuntamente con las secreciones mucosas pueden producir obstrucción bronquial y atelectasias. Las toxinas bacterianas son las causantes de las manifestaciones de la enfermedad.

Es poca la información que se dispone sobre

los hallazgos en la anatomía patológica de esta enfermedad. Sin embargo se dispone información referente a los hallazgos en pacientes complicados que fallecieron. En la tesis de la Dra. Noriega¹¹, sobre causas de muerte en Tos convulsiva, se hace referencia a lo hallado en 873 pacientes ingresados al Instituto de Salud del Niño (Lima) con diagnóstico de tos convulsiva entre 1974 y 1986. La mortalidad fue de 13.20%, sin embargo, esta varió en el tiempo; en 1974 fue de 24.1% y en 1986 de 0.87%. El grupo etéreo con mayor mortalidad fue el de 0 a 6 meses, siendo un factor de riesgo importante la desnutrición. Las causas directas de muerte en el total de pacientes autopsiados fue: bronconeumonía (57.14%), edema cerebral (19.04%), empiema pleural (9.52%), úlceras gástricas sangrantes (9.52%), meningitis purulenta (4.76%) y neumotórax bilateral (4.76%).

V Aspectos clínicos

El conocimiento actual que la pertussis es una enfermedad mediada por toxinas, ha permitido entender su patogenia y clínica, y dentro de ésta, la duración prolongada de los síntomas aún en ausencia de la *Bordetella*.^{12,13}

CUADRO CLÍNICO

El periodo de incubación es de 6 a 20 días, usualmente de 7 a 10 días, esta variación se debe a la posibilidad de mayor o menor inóculo infectante, lo que a su vez depende de las posibilidades de mayor o menor contacto con un enfermo en fase catarral o al inicio de los paroxismos de esta enfermedad¹⁴.

La expresión clínica de la sintomatología va desde una forma leve hasta la forma severa, e incluso la muerte en una minoría de pacientes. La duración promedio de los síntomas es de 7 a 8 semanas (50 a 60 días), pudiendo variar de 3 a 20 semanas¹⁵.

Iniciadas las manifestaciones clínicas, se puede dividir su presentación en tres periodos: prodrómico o catarral, paroxístico o espasmódico y de convalecencia^{14,15}.

El periodo catarral suele expresarse como síntomas respiratorios altos (rinorrea, estornudos), generalmente leves, que se acompañan de fiebre de poca intensidad. A diferencia de los síntomas catarrales del resfrío común, en que éstos suelen disminuir después de la semana, en la pertussis la tos se hace más manifiesta por la noche y se agrava gradualmente en la medida que pasan los días, para luego comenzar los paroxismos.

En el periodo paroxístico, lo característico es la aparición y persistencia de los ata-

ques o accesos de tos, los cuales suelen durar de 2 a 6 semanas. La secuencia de eventos ocurre de la siguiente manera: estando el niño en actividad o durante el sueño, repentinamente, éste se pone aprehensivo o despierta inquieto, como buscando ayuda, en que, luego de una espiración presenta una serie de golpes de tos, (5 o más), seguidos de una inspiración súbita con un sonido agudo o “gallo” inspiratorio. Esta secuencia se repite varias veces (3 a 5) seguidas, hasta que expulsa una mucosidad, algunas veces espesa, la cual puede quedar adherida y pendiente en los labios ó en la boca, éste último evento puede acompañarse de vómito de contenido alimenticio. Durante el acceso el niño se encuentra con una fascies roja o cianótica, ojos saltones y una expresión de gran ansiedad. Después del acceso el niño queda aturdido ó indiferente y con una sudoración profusa y taquicárdico. Estas crisis o accesos se repiten varias veces en el día, pudiendo variar de 4 a 40 por día, siendo más frecuentes por las noches. La frecuencia y severidad de estos accesos se incrementan entre la 1ra. y 2da semana de este periodo, para luego mantenerse en esa frecuencia por un periodo de 1 a 3 semanas y después ir disminuyendo poco a poco hasta desaparecer los “gallos” inspiratorios y los vómitos. Los ataques o accesos son desencadenados por estornudos, ingesta de alimentos o líquidos, ejercicios físicos o sugestión. Es durante este periodo en que suelen presentarse los accidentes como úlcera del frenillo lingual, enfisema, neumotórax y diversas hemorragias secundarias a estasis de la vena cava superior, pudiendo observarse epistaxis, gingivorragia y hemorragias subconjuntivales^{13,15}.

El periodo de convalecencia se inicia cuando los accesos empiezan a disminuir en

frecuencia, presentándose tan solo durante el sueño ó cuando hay una gran excitación física, desaparecen los “gallos” inspiratorios, y la tos elimina una mucosidad que puede ser verdosa, esta remisión de los accesos duran 2 a 3 semanas, pudiendo reaparecer posteriormente con otras infecciones respiratorias, lo cual puede ocurrir durante los meses siguientes.

OTRAS FORMAS CLÍNICAS

Los lactantes pequeños y los recién nacidos, pueden presentar accesos severos de tipo apneico con cianosis y sin gallos inspiratorios, e incluso sin tos. Es en este grupo de edad, donde ocurre la mayor mortalidad por esta enfermedad. En los adultos las crisis de tos pueden ser menos evidentes y el paciente puede ser diagnosticado de una “bronquitis”, seguramente esta forma benigna de presentación también puede presentarse en aquellos niños parcialmente protegidos por la vacunación respectiva.

COMPLICACIONES

Durante el curso de la enfermedad y principalmente durante el periodo paroxístico, se pueden presentar una serie de complicaciones como resultado del traumatismo mecánico de los paroxismos y del estasis venoso, también debido a la hipoxia y como producto de procesos patológicos sobreañadidos. Así tenemos que pueden presentarse complicaciones respiratorias, neurológicas, hemorrágicas y otras.

Las complicaciones respiratorias son las más frecuentes, entre las cuales están: la neumonía, bronconeumonía intersticial, bronquitis, atelectasias, enfisema y neumotorax. La neumonía y bronconeumonía, son las responsables de la mayoría de muertes, sobre todo en los niños lactantes, éstas pueden estar relacionadas a la misma *Bordetella* y a otras bacte-

rias, como neumococo. La sintomatología de la neumonía como fiebre, disnea, aleteo nasal y signos de compromiso alveolar no difieren entre las diferentes posibles etiologías, lo que si puede ocurrir es que las crisis ó accesos de tos disminuyen durante ésta complicación.

Cuando la expectoración se vuelve amarillenta y abundante, habrá que sospechar en una bronquitis, que igualmente puede ser ocasionada por sobreinfección con neumococo, estreptococo o *Haemophilus*. Como producto de tapones de moco se puede presentar atelectasias, que pueden afectar a segmentos o a todo un lóbulo pulmonar, igualmente como efecto de estos tapones de moco también se produce enfisema e incluso neumotórax y enfisema subcutáneo. Una neumonía o atelectasia no resueltas, probablemente sean factores importantes para el desarrollo posterior de bronquiectasias.

Se cita a la otitis media en lactantes y la reactivación de la tuberculosis, como otras complicaciones respiratorias que pueden presentarse.

Entre las complicaciones del sistema nerviosos central se encuentran las convulsiones y coma, debido a hipoxia cerebral durante los momentos de asfixia de los accesos severos de tos, por sangrado cerebral (petequiral o otras hemorragias) y quizás por una encefalopatía debido a alguna de las toxinas liberadas por la *Bordetella*, lo cual no ha podido ser demostrado. Estas complicaciones neurológicas son consideradas como graves, en razón de que pueden causar la muerte o dejar secuelas como convulsiones o atrofia cerebral.

Una complicación importante es la desnutrición, en aquellos niños que por la severidad de los accesos no pueden alimentarse adecuadamente, lo que es agravado por los vómitos que acompañan al final de los accesos, así mismo éstos podrían producir una alcalosis y tetania, secundaria a ésta.

Otras complicaciones que pueden presentarse son: úlcera del frenillo lingual, hemorragias (melena, subconjuntival, epistaxis, hematoma subdural y otros), prolapso rectal, rúptura diafragmática y deshidratación .

PERTUSSIS EN EL NEONATO

Es una entidad poco frecuente. Los neonatos se encuentran en riesgo debido a que los anticuerpos que puede adquirir de la madre no lo protegen eficazmente de desarrollar la enfermedad. La fuente primaria de infección sería la madre, pero no estamos hablando de una infección congénita puesto que la *B. pertussis* solo se localiza en el epitelio respiratorio, sino de una infección en los días inmediatos al parto. Como ya se mencionó anteriormente, los adultos se pueden convertir en un reservorio importante de la enfermedad y ser precisamente ellos la fuente de infección para el neonato. Factores de riesgo identificados son prematuridad y madres jóvenes¹⁶ .

El cuadro clínico puede semejar al típico que se observa en niños. Síntomas iniciales incluyen dificultades para la alimentación, taquipnea y tos. En algunos casos, el estadio catarral es corto o ausente siendo la fase paroxística la primera en observarse. En algunos casos lo que predomina es apnea, cianosis y bradicardia. Hipotensión y arresto cardiaco pueden seguir. La radiografía de tórax puede mostrar infiltrado perihiliar. La linfocitosis en el hemograma usualmente no esta presente. La presencia de fiebre, así como las reacciones leucemoides, pueden estar indicando superinfección con otras bacterias (*S. pneumoniae*, *S. aureus*, organismos gram negativos) o virus (adenovirus, virus sincitial respiratorio, citomegalovirus). Otras complicaciones incluyen neumotorax, neumomediastino y bronquiectasias. También se han observado

complicaciones neurológicas: convulsiones, hemorragia subaracnoidea, encefalopatía y atrofia cortical.

Estos neonatos tienen que ser manejados en una unidad de cuidados intensivos. El antibiótico de elección es la eritromicina. Otra alternativa es el trimetropin – sulfametoxazol, sin embargo, si es posible debe ser evitado durante la primera semana de vida, debido a que la sulfonamida puede desplazar a la bilirrubina de las proteínas plasmáticas.

La mejor forma de prevenir pertussis neonatal es tener una buena cobertura de vacunación para Pertussis. Para gestantes que hacen la enfermedad durante el periodo del parto, se ha diseñado un esquema para su manejo y del neonato: la madre recibe 250 a 500 mg de eritromicina tres veces al día por 10 días, mientras que el neonato recibe como profilaxis eritromicina a la dosis de 40 mg/Kg por 5 a 10 días.

PERTUSSIS EN ADULTOS

En la Era pre vacuna, el mayor grupo afectado por la enfermedad era el de 1 a 5 años. La circulación de la bacteria en la comunidad hizo que los adultos se encontraran inmunizados. La introducción de la vacuna y la consiguiente reducción de la incidencia de la enfermedad trajo consigo dos consecuencias: el grupo que más hace la enfermedad es el de menores de 1 año y se ha producido una disminución de la inmunidad en los adultos. Este efecto en la inmunidad en el grupo de los adultos se ve favorecida también por la observación que la inmunidad concedida por la vacuna no va más allá de 12 años. Esto hace que los adultos con una enfermedad leve o atípica no diagnosticada, se conviertan en una importante fuente de transmisión.

La verdadera incidencia de esta enfermedad en los adultos es difícil medirla puesto que no suele entrar en el diagnóstico diferencial de un paciente adulto con tos.

La presentación clínica puede ser muy semejante al cuadro clásico ya descrito, sin embargo, lo más frecuente es la presentación atípica. Tos seca intratable de larga duración es el síntoma principal. El curso de la enfermedad es más leve que en niños, pero la duración es similar. Las complicaciones observadas en niños también son descritas en adultos. No es frecuente ver la linfocitosis típica.



Fig. 2. Niño con tos ferina que presenta un típico paroxismo de tos⁹ tomado de 9.

TRATAMIENTO

El tratamiento antibiótico es efectivo en controlar la enfermedad en los contactos, mas no acorta el periodo de paroxismos en el paciente. Los antibióticos a que es susceptible la *Bordetella* son eritromicina, tetraciclina, trimetropin – sulfametoxazol y cloranfenicol. El más efectivo es la eritromicina, especialmente el estolato, incluso cuando es empezado durante la fase de los paroxismos. La dosis es de 40 – 50 mg/kg/día (máximo 2 gr por día) en dos dosis por 14 días.

El uso de corticoides se reserva para niños con enfermedad que amenaza su vida. Salbutamol y β adrenergicos no tienen una clara indicación. Antitusígenos y antihistaminicos no están indicados .



Fig. 3. Niño con tos ferina que presenta enfisema subcutáneo⁹ tomado de 9.



Fig. 4. Lengua mordida durante un espasmo de tos en la tos ferina⁹ .

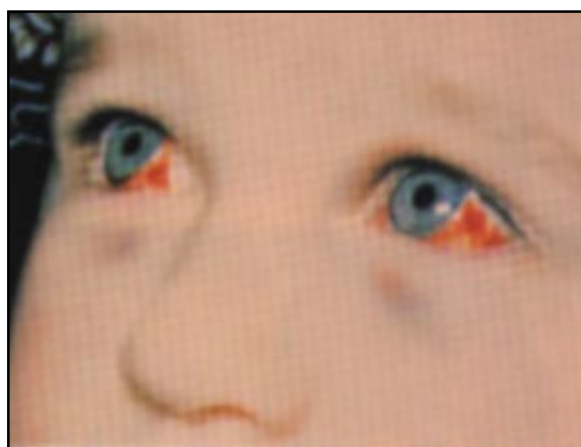


Fig. 5. Niño con tos ferina que presenta hemorragias periorbitarias y subconjuntivales periorbitarias⁹ .

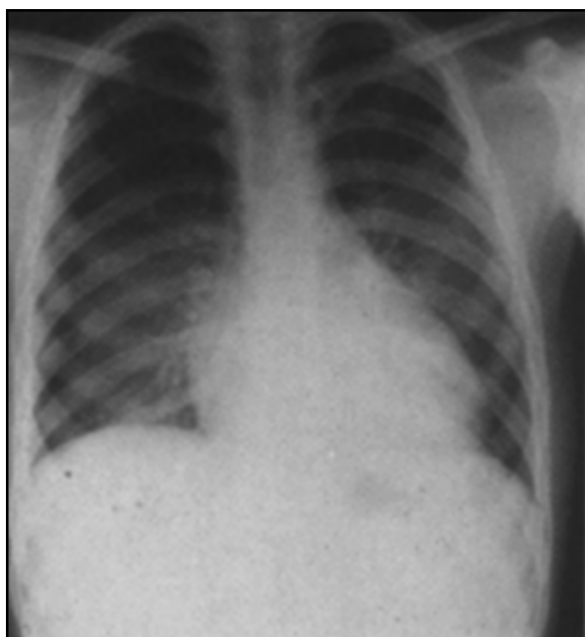


Fig. 6. Radiografía de niño con tos ferina que muestra adenopatias bilaterales .



Fig. 7. Radiografía de un neumotorax derecho en un niño con tos ferina .



Fig. 8. Niño birmano con encefalopatía aguda producida por tos ferina .

VI Diagnóstico de laboratorio

Existen muchas técnicas disponibles para el diagnóstico de pertussis; técnicas microbiológicas, inmunológicas, serológicas y moleculares. Sin embargo, la sensibilidad y especificidad de cada una de ellas es distinta, permaneciendo el cultivo como la prueba estandar para el diagnóstico confirmatorio de pertussis.

CULTIVO

Es la prueba estandar, sin embargo, aunque el cultivo es específico para el diagnóstico, es relativamente insensible. Bajo condiciones optimas, 80% de los casos sospechosos en investigaciones de brotes pueden ser confirmados por cultivo; en la mayoría de las situaciones clínicas, las tasas de aislamiento son mucho más bajas¹⁷. Hay algunos factores que explican esto. La *Bordetella* es una bacteria fastidiosa y de lento crecimiento. Las muestras deben ser obtenidas con hisopos de dacron o de alginato de calcio, puesto que los hisopos de algodón pueden afectar la viabilidad de la bacteria. La inoculación de la muestra en los medios de cultivo después de mucho tiempo, puede disminuir la tasa de recuperación. La tasa de recuperación de *B. pertussis* es más alta durante las dos a tres primeras semanas de enfermedad y declina posteriormente, aun en la ausencia de administración de antibióticos. En especímenes de pacientes que han recibido terapia antimicrobiana o que fueron previamente inmunizados, es menos probable de recuperar el organismo¹.

Colección de espécimen y transporte: Los especímenes deben ser obtenidos a través de un hisopado nasofaríngeo. El hisopo es curvado para que tome la forma del pasaje nasal y

debe alcanzar el aspecto posterior de la nasofaringe. Si no ocurre la tos, otro hisopo es insertado dentro de la otra fosa nasal para iniciar la tos. El hisopo es mantenido en el lugar durante el acceso de tos, removido e inmediatamente inoculado en el medio selectivo de Bordet-Gengou o en el agar de Jones-Kendrick⁶. *B. pertussis* es muerta por los ácidos grasos presentes en los hisopos de algodón o absorbidos de los tubos de prueba de vidrio. Por esto, la muestra debe ser obtenida en hisopos de dacron o alginato de calcio y transportada en frascos de vidrio limpios de ácidos o frascos plásticos descartables¹⁸. Otro tipo de muestra que se puede obtener es el lavado nasofaríngeo. Antiguamente se usaba el método de la "placa tosida", que consistía en que el paciente tosía sobre la superficie de la placa de cultivo. Este método es eficiente si el paciente se encuentra en la fase catarral pero es de poca utilidad en cuadros atípicos, además que la flora residente puede ocultar las colonias de *B. pertussis* que pudieran desarrollarse⁷.

Una vez obtenido el hisopado tenemos las siguientes alternativas, según el tiempo que se necesite para que la muestra llegue al Laboratorio que la va a procesar:

- a) Obtenido el hisopado, inmediatamente inocular en el medio de cultivo (Bordet-Gengou). Es la mejor alternativa y la que asegura una mayor probabilidad de recuperar a la bacteria.
- b) El hisopo transportarlo en una solución de ácido casamino 1% o el aspirado nasofaríngeo transportarlo en un contenedor cerrado. Esto proporciona una preservación satisfactoria de la viabilidad del organismo por periodos que no excedan las 2 horas.

c) Si la muestra debe ser transportada por un periodo largo, a un laboratorio de referencia, debe ser hecho en un medio de Jones y Kendrick o Regan y Lowe¹².

Aislamiento: El medio de Bordet-Gengou es óptimo para el crecimiento de aislamientos clínicos a partir de secreciones respiratorias, si es material fresco, preparado justo antes de la inoculación o si es envuelto en parafilm y guardado en el ambiente frío por un máximo de 7 días. El medio de Regan-Lowe ha sido usado para el aislamiento de rutina. Una vez inoculado, las placas deben ser incubadas a 35°C por 5 a 7 días en una cámara húmeda. Crecimiento de *B. pertussis* aparece en 3 a 5 días, mientras que las otras *Bordetellae* frecuentemente aparecen en 1 a 3 días. En el medio de Bordet-Gengou, las colonias de *B. pertussis* son pequeñas, blancas y convexas, semejando perlas bisecadas y tienen una estrecha zona brumosa de hemolisis.

Identificación: Las colonias se ven en el gram como pequeños bacilos gram negativos. Los organismos pueden ser presuntivamente identificados por el procedimiento de anticuerpos fluorescentes directos o por aglutinación con antisueros específicos. Debido a que *Haemophilus* crece en algunos medios de aislamiento para *Bordetella* y algunos pueden tener reacción cruzada con antisueros de *B. pertussis*, es frecuentemente prudente descartar *Haemophilus* demostrando la no dependencia de factor X/V.

La diferenciación entre los tipos de *Bordetella* se puede observar en la Tabla N°1.

Prueba de anticuerpos fluorescentes directa:

Puede ser una alternativa para los laboratorios que no dispongan de cultivo. Utiliza anticuerpos policlonales contra el organismo marcados con fluoresceína. Esta prueba

puede tener una alta tasa de resultados falsos positivos. Reacciones cruzadas con otros organismos puede ocurrir, por lo que el microscopista debe ser capaz de descartar organismos similares, contando como positivos sólo los bacilos menudos con un borde intensamente fluorescente y un centro más oscuro (donas). En un estudio con 45 casos confirmados por cultivo se observó que esta prueba tenía una sensibilidad de 69%, especificidad de 99.9% y valor predictivo positivo de 97%¹⁷. Otros opinan que es una prueba con una baja sensibilidad y especificidad, siendo su principal problema que da muchos falsos positivos, lo cual llega a 40%⁷. Además de las reacciones cruzadas otros factores que intervienen en la performance de la prueba, son la experiencia del observador y el momento en que es obtenida la muestra; la inmunofluorescencia es menos sensible que el cultivo en los estadios tempranos de la enfermedad y más sensible en los estadios tardíos¹. El Centro de Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Atlanta, opina que esta técnica puede ser útil como una prueba de despistaje para pertussis (un resultado positivo incrementa la probabilidad que el paciente verdaderamente tenga pertussis), pero es de limitada especificidad y no debe ser considerada como confirmación¹⁷.

Si un laboratorio no cultiva simultáneamente sus especímenes de Inmunofluorescencia, no puede asegurar que este procedimiento retiene sus parámetros de performance óptimos¹⁸.

Colección de espécimen y procedimiento:

Obtener un hisopado nasofaríngeo o una aspiración. La muestra se aplica directamente a la lamina y se fija con alcohol de 96°. En la preparación para la lectura se realizan los siguientes pasos:

- El conjugado con fluoresceína se aplica a la lamina.
- Se incuba a temperatura ambiente por 30'.

- Luego de esto se lava por 2 veces con buffer fosfato pH 7.2 por 5' cada vez.
- Se lava con agua destilada por un minuto y se deja secar.
- Se pone una gota de glicerina al 90% encima del frotis y se cubre con una laminilla.
- Se procede a observar la lamina en un microscopio de fluorescencia a 100x.

Al examen en el microscopio de luz ultravioleta, se observara cocobacilos fluorescentes con bordes brillosos y centro más oscuro .

ELISA

La evaluación serológica ha probado ser útil en estudios clínicos, pero aun no se encuentra estandarizada. Debido a la falta de asociación entre niveles de anticuerpos e inmunidad a pertussis, los resultados de la evaluación serológica son difíciles de interpretar. En algunas áreas es usado para diagnóstico clínico y reporte, pero ante la ausencia de estandarización, en opinión del CDC, los resultados de las pruebas serológicas no deberían ser consideradas para la confirmación de casos para reporte¹⁹ .

Los métodos serológicos requieren un suero de fase aguda y uno convaleciente para ser evaluados. Recientemente se han desarrollado técnicas de ELISA para detección de IgM, IgA e IgG. La dificultad esta en distinguir si la seroconversión es debido a enfermedad activa o si la seroconversión es debida a inmunización¹⁸ .

Los resultados de las pruebas de ELISA con células enteras o formalinizadas y sonicadas no han sido totalmente satisfactorios. El empleo de antígenos a base de preparaciones crudas de células como los sonicados de *B. pertussis*, propiciarían la aparición de reacciones cruzadas y aunque más sensibles, los mé-

todos corren el riesgo de disminuir su especificidad a niveles donde perderían su utilidad, por lo que algunos proponen como antígeno el uso de componentes purificados altamente específicos. En ese sentido se ha investigado usando como antígeno el FHA, PT o la combinación de ambos. Un ELISA con estos dos antígenos para la determinación de anticuerpos IgA en secreciones ha mostrado una sensibilidad de 81% y una especificidad de 100%.

TÉCNICAS MOLECULARES:

La reacción en cadena de la polimerasa (PCR) aplicado a hisopados nasofaríngeos ha mostrado ser rápido, sensible y específico para el diagnóstico de pertussis. Sin embargo, es disponible sólo en algunos laboratorios y falta aun comparar su performance frente a otras pruebas. El PCR debe ser usado en adición al cultivo, debido a que los aislamientos son necesarios para evaluación de la resistencia antimicrobiana o para tipificación molecular¹⁷ . La electroforesis en gel por campos pulsados (PFGE o DNA fingerprint) es una nueva técnica que es útil en distinguir aislamientos relacionados epidemiológicamente.

Loeffelholz y colaboradores²⁰ realizaron una comparación de la performance de cultivo, la prueba de anticuerpos fluorescentes directa y PCR para el diagnóstico de *Bordetella pertussis*, a partir de hisopados nasofaríngeos, en 319 niños con diagnóstico clínico de pertussis. Tomando el cultivo como patrón de oro, la sensibilidad para la inmunofluorescencia fue de 71.4% y especificidad de 92.3%, mientras que para PCR fue 100% y 85.9% respectivamente. Al encontrarse pacientes con inmunofluorescencia o PCR positivos pero cultivo negativos, se volvió a realizar una evaluación considerando como patrón de oro a cualquier resultado de laboratorio positivo de un paciente que cumpliera la definición de caso del CDC. Es así que la sen-

sibilidad del cultivo, inmunofluorescencia y PCR fue 15.2%, 52.2% y 93.5% respectivamente. La especificidad para estas mismas pruebas fue 100%, 98.2% y 97.1%. En el contexto en que se desarrolló el estudio, el cultivo demostró tener una baja sensibilidad, mientras que el PCR una buena sensibilidad y especificidad, tanto así que es el método de diagnóstico de rutina en el laboratorio de los autores. Una explicación para la baja sensibilidad del cultivo es que las muestras podían demorar hasta 4 días para llegar al laboratorio.

Otras pruebas:

Se ha descrito otras pruebas pero aun son de uso limitado. Estas son: ⁷.

- Western blot

- Contrainmunolectroforesis
- Determinación de adenilato ciclasa extracitoplasmática
- Detección de toxina pertussis por efecto citopático
- Anticuerpos monoclonales

Diagnóstico de Pertussis en el Perú:

Actualmente las técnicas que se encuentran disponibles en el Perú para el diagnóstico de pertussis son el cultivo y la inmunofluorescencia. Estas técnicas son realizadas usualmente en los Laboratorios Regionales de las Direcciones de Salud y en el Instituto Nacional de Salud. Fuera del país se pueden encontrar kits comerciales de ELISA IgM e IgG.

Tabla Nº 5
Métodos Diagnósticos para Pertussis

TECNICA	MUESTRA	PROCEDIMIENTO	REFERENCIA	OBSERVACION
Cultivo	Hisopado nasofaríngeo obtenido con hisopo de alginato de calcio o dacrón	Cultivar inmediatamente; de no poder hacerlo, proceder: • Hasta 2 horas: solución ácido casamino • envío a laboratorio referencial: usar medio de Jones y Kendrick o Regan y Lowe	Enviar al Laboratorio Regional de la Dirección de Salud correspondiente o al Instituto Nacional de Salud	Más útil en las 2 ó 3 primeras semanas de enfermedad. Obtener previo al uso de antibióticos
Inmunofluorescencia	Hisopado nasofaríngeo obtenido con hisopo de alginato de calcio o dacrón	Colocar en una lámina de vidrio, secar al aire y fijar al calor	Enviar al Laboratorio Regional de la Dirección de Salud correspondiente o al Instituto Nacional de Salud	Más sensible en los estadios tardíos de la enfermedad
ELISA	Suero	Transportar a 4°C	—	Es necesario un suero de fase aguda y un suero convaleciente
PCR	Hisopado nasofaríngeo obtenido con hisopo de alginato de calcio o dacrón	Transportar en un tubo estéril	—	Si va a ser guardada la muestra, conservar a 4°C

VII Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial incluye otros agentes que pueden estar asociados al síndrome pertussis. *B. parapertussis* y *B. bronchiseptica* causan enfermedad en forma muy similar, aunque más leve, a la causada por la *B. pertussis*. Varios serotipos de adenovirus han sido aislados de pacientes con *B. pertussis*, por lo que es difícil definir el rol de estos virus en la enfermedad. Sucede lo mismo con el virus sincicial respiratorio. Infección por *Chlamydia trachomatis* en niños de 4 a 8 semanas de vida está asociada con una tos pertusoides, pero cada una seguida por una inspiración. Estos niños usualmente tienen taquipnea de reposo e hipoxemia, con rales en la auscultación, infiltrados en la radiografía de tórax y eosinofilia periférica. Consideraciones no infecciosas incluye enfermedades asociadas con tos severa como fibrosis quística, aspiración de cuerpos extraños, fístula traqueoesofágica, reflujo gastroesofágico y lesiones de masa comprimiendo la traquea¹.

VIII Aspectos epidemiológicos

De las 10 millones de muertes cada año en niños menores de 5 años, más del 99% ocurren en países en desarrollo y 70% son causadas por enfermedades infecciosas; 1.2 millones de muertes son causadas por Sarampión, pertussis o tétano a pesar que existen vacunas eficaces²¹.

Tabla N°6
Causas de muerte en niños menores de 5 años en el mundo, 1995²¹

Enfermedad	Nº (millones)
Neumonía	2.1
Diarrea	2.0
Sarampión	1.1
Prematuridad	1.0
Asfixia al nacer	0.9
Malaria	0.7
SIDA	0.5
Anormalidades congénitas	0.5
Pertussis	0.4
Tétanos neonatal	0.4
Otros	1.3
Total	10.4

En el mundo, *B. pertussis* causa aproximadamente 20-40 millones de casos de pertussis, 90% de los cuales ocurre en países en desarrollo, y un estimado de 200-300,000 muertes cada año. Aunque pertussis puede ocurrir a cualquier edad, la mayoría de los casos de enfermedad severa, así como la mayoría de las muertes, son observadas en la infancia temprana²².

TRANSMISIÓN

Pertussis se transmite a través de las gotículas eliminadas durante la tos de una persona enferma. El periodo de contagiosidad empieza a partir del 7º día después de la exposición al agente, hasta 3 semanas después del inicio de los paroxismos, con un máximo de

contagiosidad durante el estadio catarral¹⁹. No se conoce otra forma de transmisión. Existen portadores asintomáticos de la *Bordetella*, pero no en una proporción significativa y al no toser, no contribuyen con la transmisión del enfermedad. De 90 a 100% de personas susceptibles en un domicilio, desarrollan pertussis cuando son expuestos a un miembro del domicilio sintomático. Entre personas inmunizadas y naturalmente inmunes, hasta el 50% desarrollan infección subclínica después de intensa exposición²³.

El único reservorio es el humano¹⁹.

La transmisión de pertussis puede tener una variación estacional, y aunque esto es variado, se conoce de un aumento en la frecuencia de casos en los meses de verano y primavera.

FACTORES DE RIESGO

Edad: la distribución de la edad de las personas susceptibles varía según el nivel de inmunización de la población. En la era prevacuna, en EEUU, la más alta proporción de casos ocurría entre los niños de 1 a 5 años. En 1947 se recomienda el uso de la vacuna y en 1982 y 1983, el 53.1% de los casos ocurrían en menores de 1 año. En Alemania e Italia donde la inmunización aun es limitada, las más altas tasas ocurren entre los niños de 1 a 5 años, mientras que los menores de 1 año representan menos del 15% del total de casos. La edad del paciente también esta relacionada con la aparición de complicaciones y la letalidad. En EEUU, el 70% de los niños menores de 6 meses que hicieron la enfermedad, se hospitalizaron, así como el 45% de los niños de 6 a 11 meses; mientras que menos del 10% de los niños mayores de 5 años se hospitalizaron. El 87% de las muertes relacionadas a pertussis ocurre en los niños menores de 1 año²³.

Sexo: las niñas son aparentemente más susceptibles de hacer la enfermedad e incluso tienen una tasa de mortalidad más alta que la de los hombres³.

Vacunación: los menores de 6 meses que aun no han recibido completas las 3 dosis de la vacuna y niños en edad preescolar “subvacunados”, se encuentran en mayor riesgo de presentar complicaciones asociadas a pertussis²².

VIGILANCIA

La OMS²⁴ recomienda realizar la vigilancia de la enfermedad, lo que permitirá monitorizar el impacto de la vacunación en la incidencia de la enfermedad, identificar áreas de alto riesgo e identificar brotes. Para esto debe hacerse un reporte mensual de los casos sospechosos y confirmados, siendo necesario también el reporte negativo. Todos los brotes deben ser investigados inmediatamente y confirmados por laboratorio. En países con baja incidencia de pertussis (donde la cobertura con la vacuna DTP es mayor del 80%) debe registrarse información sobre el grupo de edad y el estado de inmunización. La vigilancia puede ser basada en casos, activa, centinela y/o tamizajes ocasionales y/o confirmación laboratorial de los casos sospechosos debe considerarse. La

información obtenida puede ser utilizada de la siguiente manera:

- la investigación de brotes ayudará a comprender la epidemiología de pertussis en el país, porque ocurren los brotes (fallas en la inmunización, fallas en la vacuna, acumulación de susceptibles, disminución de la inmunidad) y para asegurar manejo apropiado de los casos.
- monitorear la tasa caso - fatalidad; si es alta determinar la causa (manejo pobre de los casos, falta de antibióticos / cuidados de apoyo, pacientes no reciben el tratamiento a tiempo).
- determinar la incidencia específica por edad y la incidencia por área geográfica para conocer los grupos y áreas de riesgo.
- monitorear la incidencia para evaluar el impacto de los esfuerzos de control.

El CDC de Atlanta utiliza la siguiente definición de pertussis para la vigilancia²⁵:

Definición de caso clínico: una enfermedad con tos con una duración \geq a 2 semanas con uno de los siguientes: paroxismo de tos, estridor inspiratorio o vómito post-tusivo, sin otra causa aparente.

Criterio de laboratorio para diagnóstico:

- aislamiento de *B. pertussis* de un espécimen clínico o
- reacción en cadena de la polimerasa para *B. pertussis*.

Clasificación de caso:

Probable: un caso que reúne la definición de caso clínico, no es confirmado por laboratorio y no está epidemiológicamente ligado a un caso confirmado por laboratorio.

Confirmado: un caso que es confirmado por laboratorio o que reúne la definición de caso clínico y es confirmado por laboratorio o epidemiológicamente ligado a un caso confirmado por laboratorio.

Estas definiciones son apropiadas para casos endémicos o esporádicos; en situación de brote se puede definir como un paciente que tiene una tos de más de o igual a dos semanas de duración.

La Oficina General de Epidemiología tiene definiciones operativas para pertussis o tos ferina, validas para la vigilancia nacional a través de la Red²⁶ Nacional de Vigilancia Epidemiológica :

• **Caso probable**

⇒ En niños menores de 3 meses: cuadro clínico inespecífico de infección de vías respiratorias llegando hasta la cianosis y apnea desencadenados por estímulos (alimentación por ejemplo). Con antecedente de contacto con caso de tos ferina.

⇒ En mayores de 3 meses: tos por más de 2 semanas con algunos de los siguientes síntomas y signos: paroxismos de tos, “estridor” inspiratorio, vómitos después de la tos y sin otra causa aparente que explique esa enfermedad.

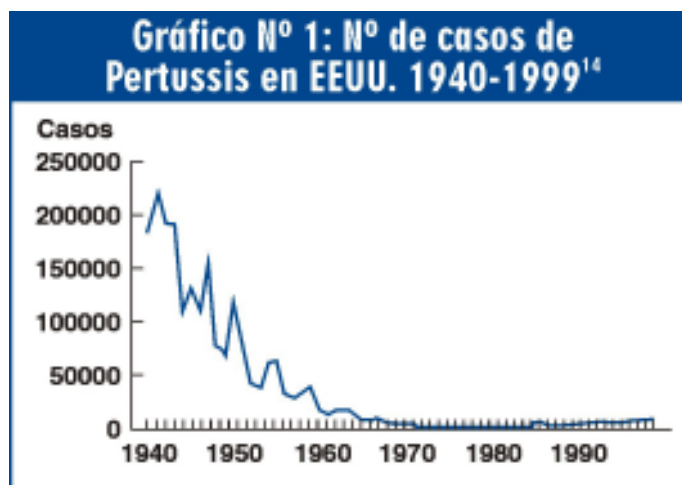
- **Caso confirmado:** caso probable confirmado por laboratorio o relacionado epidemiológicamente con un caso confirmado por laboratorio.

La notificación es inmediata de todo caso probable o confirmado y debe ser investigado dentro de las 72 horas de captado o notificado.

EFFECTO DE LA VACUNACIÓN

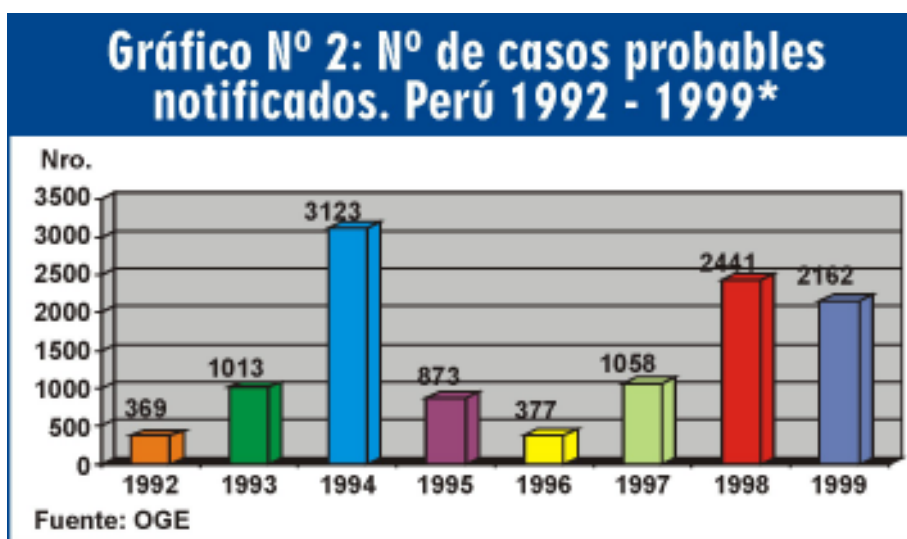
El desarrollo de la vacuna para pertussis ha traído consigo una considerable disminución en la incidencia y letalidad de esta enfermedad.

En EEUU, la tasa de incidencia más alta de pertussis se dio entre 1932 a 1941, con 157 casos por 100,000 hab.; el número más alto de casos fue en 1934 con 260,000. Posteriormente se inicia la vacunación en masa y en 1976 alcanza la incidencia más baja de la enfermedad, con 0.47 casos por 100,000 hab. lo que correspondía a 1,010 casos. La letalidad también ha disminuido en el tiempo; fue de 6 por 100,000 hab. durante los ‘20, mientras que en 1976 esta fue de 0.003 por 100,000 hab.²³

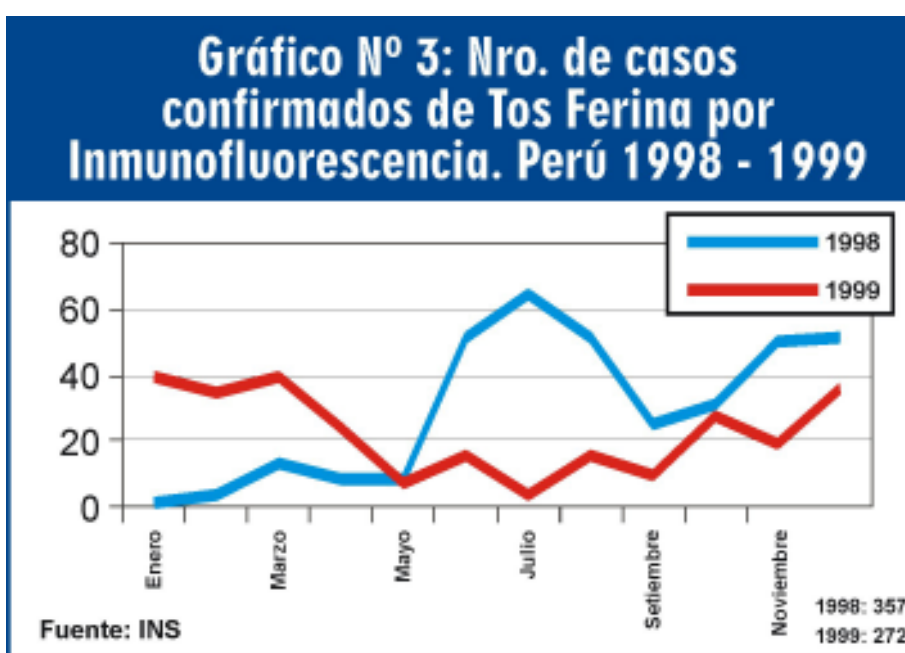


PERTUSSIS EN EL PERÚ

Pertussis o tos ferina es una enfermedad de notificación obligatoria en el Perú. El Gráfico N°2 muestra el número de casos probables de Pertussis, observándose que en los años 1994 y 1998 hay un significativo incremento de casos, manteniéndose elevado incluso hasta 1999.

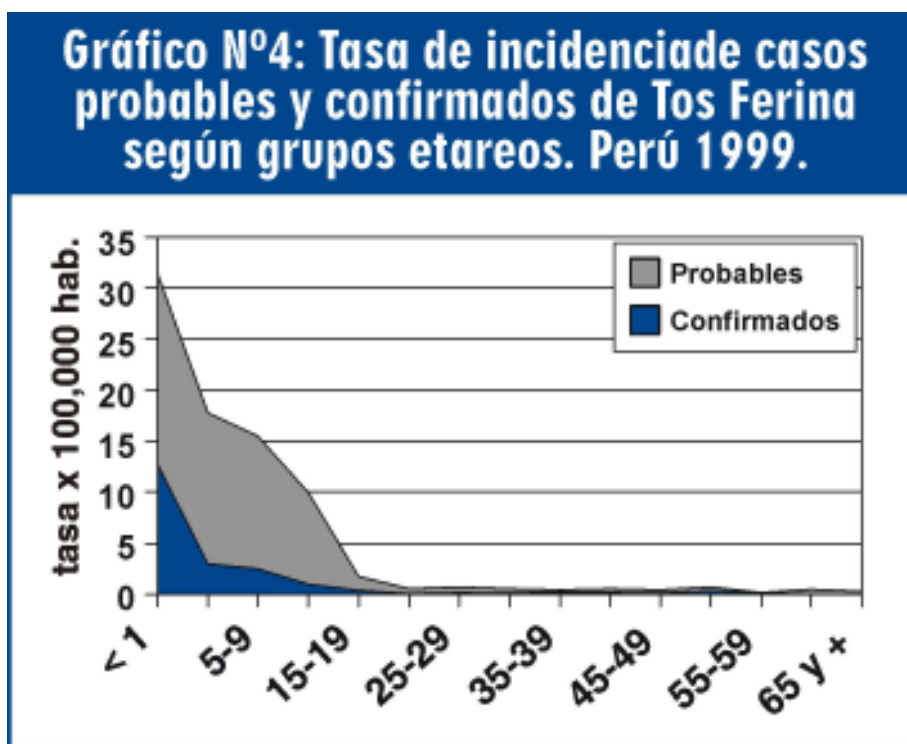


El número de casos confirmados nos da una idea también de la tendencia en el número de casos (Gráfico N°3). No es el número real de casos puesto que no todos los laboratorios regionales tienen la misma capacidad técnica de realizar pruebas como la Inmunofluorescencia. Además, como ya se mencionó, el cultivo tiene una mayor sensibilidad en la fase catarral, momento en el cual es difícil pensar en Pertussis y puede ser afectado por el uso previo de antibióticos antes de la consulta médica, práctica usual en nuestro medio.



Aparentemente no hay un comportamiento estacional de la enfermedad. El incremento de casos a inicios de 1999 es la continuación del incremento de casos observado en 1998.

En el Gráfico N°4 vemos las tasas de incidencia de casos por grupos etareos. Lo más afectados son los menores de 1 año, seguido por los pre escolares. Sin embargo, los grupos de mayor edad probablemente están siendo subnotificados, puesto que no es usual pensar en Pertussis en ellos durante la práctica clínica, pero la literatura menciona cuan frecuente es la enfermedad en adultos. Puede contribuir también que la enfermedad tiene una presentación subclínica o leve en estos grupos, pero se pueden constituir en importantes reservorios del agente en la comunidad.



IX Prevención y control

Pertussis es una enfermedad inmunoprevenible, no habiendo mejor estrategia de prevención control que la de ampliar las tasas de cobertura de vacunación en la niñez. La vacuna de células íntegras se utiliza ampliamente, en combinación con los toxoides de Difteria y Tétanos (DPT). Ser causa de efectos secundarios, como es la fiebre, y la sospecha que producía una encefalopatía, ha motivado que se desarrollen vacunas acelulares con componentes de la bacteria suficientemente inmunogénicos, y con menos probabilidad de presentar efectos secundarios. Sin embargo, su costo limita su uso, sobre todo en países en vías de desarrollo.

VACUNA DE CÉLULAS ÍNTEGRAS

Para la producción de esta vacuna, la bacteria se inactiva con uno o varios métodos, usualmente formalina. La vacuna combinada DPT es absorbida en una sal de aluminio lo cual resulta en una mayor inmunogenicidad y menos reactividad.

Los lotes de vacuna reciben una evaluación de la potencia y de la toxicidad potencial. La potencia es evaluada con el test de protección del ratón y el número de unidades de opacidad, para asegurar que la vacuna no contiene un número excesivo de bacterias. El test de protección del ratón consiste en que un ratón vacunado, recibe una inoculación intracerebral de *B. pertussis* viva. El resultado se correlaciona bien con la eficacia protectora en humanos. La toxicidad se evalúa con el test de toxicidad del ratón. El ratón recibe una gran dosis de vacuna intraperitonealmente; si interfiere con la ganancia de peso del ratón en los siguientes 7 días, es considerado evidencia de exceso de toxicidad.

El rango permisible para la dosis inmunizante primaria total de 1.5 ml es 8 a 36 unidades, lo cual es medido por el test de protección del ratón.

Existe una vacuna de Pertussis monovalente, la cual esta indicada para quienes recibieron sólo los toxoides Difteria y Tétanos en el primer año de vida y para quienes la vacuna de Pertussis esta indicada.

Eficacia: varios estudios han demostrado que la vacuna protege contra la enfermedad y puede aminorar la severidad en personas que hicieron la enfermedad. Una evidencia clara de la eficacia de la vacuna la da la experiencia de dos países luego de disminuir sus coberturas de vacunación. Japón en 1975, debido a la muerte de dos niños, supuestamente atribuido a la vacuna, suspendió la vacunación. En los últimos 4 años anteriores, Japón solo había tenido 10 muertes por la enfermedad y menos de 400 casos anuales; en los siguientes 4 años tuvo 113 muertes y el número de casos se elevo a 13,000 en 1979. En Gales, debido a publicidad negativa contra la vacuna, la aceptación de esta disminuyo considerablemente a mitad de los '70; entre 1977 y 1979, Gales presento una gran epidemia de Pertussis con 40 muertes.

En Gales e Inglaterra observaron que la incidencia de la enfermedad varia inversamente con la tasa de aceptación de la vacuna por la comunidad. En comunidades con una aceptación de la vacuna de menos del 30%, la incidencia de Pertussis en niños fue 59% más alta que en áreas con más del 50% de aceptación.

Estudios que evalúan la eficacia de tres o más dosis de la vacuna, han mostrado que

esta llega hasta un 80 a 90% durante un brote. Aquellos que recibieron un esquema incompleto mostraron un nivel intermedio de protección. Quienes recibieron el esquema completo e hicieron la enfermedad, esta fue más leve y exenta de complicaciones.

La inmunidad de la comunidad apoyaría a explicar por que una vacuna que no tiene un 100% de eficacia ha logrado disminuir tanto la incidencia de la enfermedad. Brotes de Pertussis se producen cada 3 o 4 años, tiempo necesario para que se acumule un número suficiente de susceptibles y se produzca un brote. Una amplia inmunización mantiene la proporción de susceptibles lo suficientemente bajo para disminuir la transmisión.

VACUNA ACELULAR

La primera experiencia en el uso de vacunas acelulares la tiene Japón desde 1981, la cual ha sido muy favorable. El mejor conocimiento de la estructura de la bacteria y el aislamiento de estos favorece el desarrollo de este tipo de vacuna. Un motivo para estimular la investigación en este sentido son los efectos colaterales de la vacuna de células íntegras, de los cuales el más prominente es la fiebre. Esto puede hacer más difícil que los padres acepten las siguientes dosis y que adultos que necesitan recibir la vacuna, también la acepten. Se le han atribuido también otros efectos colaterales como alteraciones neurológicas, en los cuales no se ha encontrado asociación con la vacuna. La vacuna acelular es menos reactiva y podría ser más fácilmente aceptada. Una posibilidad abierta es que podrían prepararse vacunas con una potencia más alta y que requirieran menos dosis.

Se conocen varios de los componentes de la *B. pertussis*, sin embargo, aun no se tiene claro cual o cuales son los mejores antígenos para estimular el desarrollo de la inmunidad.

Esto se ve complicado por el hecho que no existe un modelo animal que nos permita evaluar la protección conferida por la vacuna. El test de protección del ratón aparentemente no es útil para evaluar las vacunas acelulares; otros modelos como en simios u otro modelo en ratones mediante inhalaciones no han sido totalmente concluyentes. Por esto solo queda los ensayos de campo, los cuales se ven afectados por las variaciones clínicas de la enfermedad y por la variable sensibilidad de los métodos diagnósticos².

Eficacia: la primera experiencia sobre la eficacia de la vacuna fue en Japón. En 1975, debido a la preocupación sobre supuestos efectos adversos severos y a la muerte de dos niños, aparentemente relacionadas con la vacuna, Japón dispuso que la vacuna fuera recibida solo después de los dos años de edad. Esto motivo que ocurriera una epidemia de pertussis en este país, empujando al desarrollo de las vacunas acelulares. En 1981, seis diferentes vacunas de difteria-toxoide tetánico-pertussis, este ultimo siendo un componente acelular (DTaP), estuvieron disponibles y fueron introducidas para la vacunación en masa, logrando un control de la epidemia.

En otras partes del mundo se desarrollaron estudios para evaluar la eficacia de estas vacunas, DTaP y aP (vacuna acelular de pertussis). En 1991 se introdujeron dos vacunas en EEUU; la de Biken, compuesta por toxina pertussis y hemaglutinina filamentosa, con una eficacia de 69%, y la de Takeda, compuesta por toxina pertussis, hemaglutinina filamentosa, pertactina y fimbria 2, con una eficacia de 81%. Posteriormente se han realizado evaluaciones de otras 7 vacunas acelulares con diferentes componentes antigénicos, variando de 1 a 4, pudiendo contener la toxina pertussis, hemaglutinina filamentosa, pertactina y/o fimbria. Todas estas vacunas mostraron ser inmunogénicas para sus respec-

tivos antígenos y estuvieron asociadas a reacciones adversas menos frecuentes y menos severas que la vacuna de células integrales.

Ante la necesidad de más estudios para evaluar la eficacia de estas vacunas, la OMS estableció una definición de caso a ser usada en estos estudios: una enfermedad con tos paroxística de ≥ 21 días y ya sea infección por *B. pertussis* confirmada por cultivo o evidencia serológica de infección por *B. pertussis* o contacto domiciliario de un caso de Pertussis confirmado por cultivo con inicio de tos dentro de los 28 días antes o después del inicio de la tos en el niño estudiado. Evidencia serológica de infección fue definida como un significativo incremento de IgA o IgG por una prueba de ELISA contra toxina pertussis o

hemaglutinina filamentosa en sueros pareados. Los sesgos que pueden aparecer en estos estudios están dados por el hecho de la variabilidad en la presentación clínica de Pertussis. En pacientes vacunados, la enfermedad será leve pudiendo escapar a la definición de caso, y algunas vacunas pueden ser eficaces en prevenir los casos típicos mas no los leves. Idealmente los ensayos deberían usar placebo, pero consideraciones éticas lo impiden. El uso de un grupo que solo use la vacuna DT (difteria y tétano), por propia elección, es permisible pero el estudio ya no sería ciego y este grupo podría tener características particulares. La Tabla N° 8 muestra resultados de ensayos de eficacia usando la definición de la OMS.

Tabla N°7
Resultados de siete estudios de eficacia²⁷

Lugar	Vacuna	Eficacia (%)	
		Pertussis típica	Pertussis típica y leve
Suecia	SKB-2	59	42
	CC-5	85	78
	DPT	48	41
	DT	T.A.: 7.7%por año	
Italia	SKB-3	84	71
	CB-3	84	71
	DPT	36	23
	DT	T.A.: 3.5 por año	
Suecia	AM-1 DT	71	53
		T.A.: 10.3% por año	
Alemania	WL-4	82	
	DPT	91	
	DT	T.A.: 2.9% por año	
Senegal	PM-2	86	58
	DPT	91	
Alemania	SKB-3	89	
	DPT	97	
	DT	-	
Alemania	CU-2	96	82
	DPT	97	96
	DT	-	

T.A.: tasa de ataque

De estos estudios se desprende que las vacunas conteniendo la toxina pertussis como único componente son menos efectivas que las vacunas conteniendo dos componentes (toxina pertussis y hemaglutinina filamentosa); además, las vacunas de tres o cuatro componentes que contienen pertactina adicionalmente a los dos ya mencionados, son más efectivas²⁷.

EFFECTOS SECUNDARIOS

Vacuna de células íntegras: Esta vacuna contiene antígenos y otras sustancias que no estimulan el desarrollo de la inmunidad, pero que son reactivas causando los efectos secundarios.

Los efectos secundarios más frecuentes son la fiebre, que no suele ser alta, y reacción local, como enrojecimiento en la zona de aplicación de la vacuna, edema y dolor. Estos se reportan en aproximadamente la mitad de los niños que reciben la vacuna. Suelen presentarse dentro de las 12 a 24 horas posteriores a la aplicación de la vacuna. Efectos posteriores a las 48 horas difícilmente pueden ser atribuidos a la vacuna. Aquellos niños que presentaron estas manifestaciones con la primera dosis, tienen una alta probabilidad de volver a presentarlas con las siguientes dosis.

En EEUU se desarrolló un gran estudio para conocer la incidencia de estas reacciones a la vacuna². Este estudio comparó las reacciones entre aquellos niños que recibieron DPT y los que recibieron DT. Los resultados se muestran en la Tabla N°7.

Tabla N°8
Reacciones observadas después de 15,752 inoculaciones de DPT y 784 de DT²

Reacción	DTP %	DT %
Local		
enrojecimiento	37.4	7.6
edema	40.7	7.6
dolor	50.9	9.9
Sistémica		
fiebre (³ 38°C)	46.9	9.3
somnolencia	31.5	14.9
irritabilidad	53.4	22.6
anorexia	20.9	7.0
vómito	6.2	2.0
llanto excesivo	3.1	0.7
convulsiones	0.06	—
estado semejante al shock	0.06	—

DPT: difteria, pertussis y tétano.

DT: difteria y tétano.

En su mayoría las reacciones fueron más frecuentes entre aquellos que recibieron DPT. Debido al número pequeño de niños que recibieron DT, es difícil saber si las convulsiones y el “estado semejante al shock” se hubieran presentado en ellos también, ya que tienen ambos una incidencia bastante baja. Fueron 9 los niños que presentaron convulsiones, usualmente asociadas a fiebre. Luego de 7 años se observó un coeficiente de inteligencia verbal debajo de lo esperado en dos niños. El “estado semejante al shock” es definido como un estado de hiporreactividad e hipotonía, que usualmente se inicia dentro de las 12 horas después

de recibir la vacuna y puede durar varias horas; el niño se recupera y no ha sido reportado muerte ni ninguna secuela. En este estudio, 9 niños presentaron este cuadro, de los cuales dos presentaron un coeficiente de inteligencia verbal ligeramente bajo, 7 años más tarde.

En los '70 se dio bastante publicidad a probables efectos adversos severos de la vacuna, especialmente al riesgo de desarrollar una encefalopatía aguda con daño cerebral permanente. Otros efectos severos reportados incluyen espasmos infantiles, síndrome de muerte súbita infantil, desórdenes en el aprendizaje no específicos y otros. Estos se basaron en reportes anecdóticos que trajeron como consecuencia que muchos padres no aceptaran que sus hijos recibieran la vacuna. Sin embargo, la incidencia de estos efectos es tan baja que es difícil atribuirlos a la vacuna. En Suecia se estimó que podía ocurrir un episodio de encefalopatía aguda por cada 516,000 dosis y el riesgo para niños que hubieran recibido las tres dosis era de uno por 170,000. Se puede argumentar que este número de episodios puede corresponder a la frecuencia esperada para esta edad de este daño, considerando la expresión de enfermedades congénitas o neonatales. En los '70, en Inglaterra, se realizó el "estudio nacional de encefalopatía infantil", ya que se había dado la coyuntura de muchos padres que preferían aplicar la vacuna DT a sus hijos en vez de la DPT. Se hizo un registro de todos los cuadros de encefalopatía infantil, tomándose dos controles para cada caso, para evaluar su relación con la vacuna. Habiéndose registrado 1,000 casos, se reportó un riesgo de encefalopatía aguda dentro de los 7 días de haber recibido la DPT, de 2.4, estimándose que

ocurría una encefalopatía aguda con daño cerebral por cada 310,000 dosis. Los autores concluyeron que el estudio sugería pero no probaba una relación causal entre la vacuna para pertussis y daño cerebral permanente. Otros estudios realizados han fallado en encontrar una asociación entre la encefalopatía y la vacuna. Además de ello, esta encefalopatía reportada no tiene un cuadro clínico característico y no hay evidencia fisiopatológica para su desarrollo.

Si hay evidencia que la vacuna para pertussis esta asociada a convulsiones febriles, mas no así a convulsiones afebriles. Tampoco se ha encontrado suficiente evidencia para decir que estas convulsiones febriles vayan a evolucionar a epilepsia.

Vacuna acelular: reacciones locales y sistémicas son considerablemente menos frecuentes que con la vacuna de células íntegras. En relación a efectos severos, la observación más completa se tiene en Japón. Después de 1975 en que se reintrodujo la vacuna de células íntegras se reportaron 8 eventos severos en los siguientes 6 años, lo cual significó una tasa de 0.4 por millón de dosis. Luego de la introducción de la vacuna acelular en 1981, en los siguientes 5 años se presentaron 5 eventos severos, correspondiendo a una tasa de 0.16 por millón de dosis. Esta diferencia se debe a una incidencia más alta de convulsiones febriles con la vacuna de células íntegras.

En estudios de eficacia de vacunas se ha evaluado también la frecuencia de aparición de efectos adversos, observándose una diferencia significativa (Tabla N°9).

Tabla N°9
Tasa (eventos/10,000 dosis) de eventos adversos severos en
vacunados de 5 ensayos de eficacia de vacuna²⁷.

Lugar	Vacuna	Temperatura ≥ 40°C	Llanto persistente ≥3 h.	Episodios de hipotonia - hiporreactividad	Convulsiones
Suecia	SKB-2	5.1	2.6	0.0	2.6
	CC-5	2.6	5.2	1.3	0.0
	DPT	45.7	37.5	8.4	1.6
	DT	9.1	1.3	0.0	2.6
Italia	SKB-3	3.6	4.4	0.0	0.7
	CB-3	2.9	6.6	0.7	0.0
	DPT	26.6	40.0	6.7	2.2
	DT	4.4	0.0	4.4	0.0
Suecia	AM-1	25.4	9.8	0.0	3.9
	DT	19.5	9.8	0.0	0.0
Alemania	WL-4	0.6	20.1	0.0	0.6
	DPT	1.9	88.5	0.0	2.5
	DT	2.1	27.9	0.0	0.0
Senegal	PM-2	0.0	2.9	0.0	2.9
	DPT	0.0	14.7	0.0	2.9

COMBINACIÓN DE VACUNAS

El desarrollo de nuevas vacunas para diferentes patógenos ha creado la necesidad de evaluar la eficacia de la combinación de varias vacunas. Esto reduciría el número de aplicaciones y podría obtenerse mejores coberturas. Al hacer estos estudios es necesario evaluar si la inmunogenicidad de las vacunas no se altera y si no aumentan los efectos adversos. El diseño es necesariamente complejo puesto que se necesitan varios brazos del estudio que evalúen las diferentes combinaciones, lo cual a su vez requiere un número grande de pacientes.

Al tener un esquema similar de vacunación, se ha combinado la vacuna para *H.*

influenzae y la DPT. Solo se ha observado una pequeña disminución o ninguna de los títulos de anticuerpos para *H. influenzae*.

Con la vacuna acelular hay otras experiencias. Se ha observado que la respuesta inmune a combinación de vacunas incluyendo DTaP, hepatitis B y poliovirus inactivado es comparable con aquella vista cuando las vacunas son administradas separadamente. En estudios de combinación de vacunas que incluyen antígenos de *H. influenzae*, han mostrado una respuesta inmune disminuida a *H. influenzae*. La interferencia entre la vacuna acelular y la vacuna para *H. influenzae* puede deberse a supresión epitópica e interferencia fisicoquímica. Sin embargo, cuando se aplica la dosis de refuerzo de la vacuna para este agen-

te, hay una respuesta inmune vigorosa; además, la respuesta inmune producida al aplicarla en combinación, excede en varias veces los niveles de anticuerpos necesarios para asegurar la protección a *H. influenzae*²⁸. Se ha observado también, que hay una mejor respuesta inmune cuando se aplica la vacuna en lugares distintos, que cuando se combinan en una jeringa y se aplican en un mismo sitio. En Alemania se utiliza la vacuna combinada DTaP-Hib desde 1996 y se ha mostrado una declinación continua en el número de casos reportados de enfermedad por *H. influenzae* y la erradicación de la enfermedad invasiva en los niños que han completado las tres dosis. Son necesarios más estudios para definir este punto²⁹.

Administración de la Vacuna

Esquema de vacunación en Perú: El Programa Ampliado de Inmunizaciones ha dispuesto la aplicación de tres dosis de la vacuna en menores de un año, según el siguiente esquema³⁰:

1ª dosis: 2º mes

2ª dosis: 3º mes

3ª dosis: 4º mes

dosis de refuerzo al año de la 3ª dosis y antes de cumplir los 5 años de edad

Esquema de vacunación en EEUU: son 5 dosis. Las tres primeras dosis se aplican durante el primer año de vida, usualmente a los 2, 4 y 6 meses. La cuarta dosis (o primera dosis de refuerzo) se aplica entre los 15 y 18 meses de edad del niño. Esta dosis debe ser administrada al menos 6 meses después de la tercera dosis, pudiendo ser administrada desde los 12 meses de edad, si es que hay riesgo de perder al niño. La quinta dosis (o segundo

refuerzo) es recomendado para niños entre los 4 y 6 años de edad, para proteger al niño durante los primeros años en el colegio. Si la cuarta dosis la recibió después de los 4 años, ya no es necesario la quinta dosis.

Vacunas utilizadas: en el Perú se utiliza la vacuna de células íntegras. En EEUU, además de esta se encuentran licenciadas tres vacunas acelulares con diferentes componentes antigénicos, además de los toxoides de difteria y tétanos: Tripedia® (toxina pertussis y hemaglutinina filamentosa), su variante TriHIBit TM® (además del contenido de Tripedia®, conjugado polisacarido capsular de *H. influenzae*), ACEL-INMUNE (toxina pertussis, hemaglutinina filamentosa, pertactina y fimbria tipo 2) e Infanrix TM® (toxina pertussis, hemaglutinina filamentosa y pertactina). De ser necesario, los esquemas de vacunación pueden ser continuados con cualquiera de estas vacunas, así como un esquema iniciado con la vacuna de células íntegras también puede ser continuado con estas vacunas.

Dosis y administración: la dosis de las vacunas celulares y acelulares es de 0.5 mL, administrado intramuscularmente. Dosis menores de 0.5 mL no deben ser administrados. El lugar de inyección preferido es la zona anterolateral del muslo o el musculo deltoides del miembro superior.

La vacuna puede ser administrada simultáneamente con la vacuna de la Hepatitis B, la vacuna oral o parenteral de polio, la vacuna de *H. influenzae*, la vacuna de sarampión, rubéola y parotiditis y la vacuna para varicela.

Vacunación en niños con infección por VIH: sustancial incremento en los títulos de VIH-1, de viremia en plasma, RNA viral en células mononucleares de sangre periférica y otros indicadores de replicación viral han sido detectados en asociación temporal con la administración de vacunas, aunque los resultados son controversiales. La respuesta a las vacunas de la infancia parece estar en relación al déficit inmunológico, sin embargo estas vacunas son aplicadas a edad temprana cuando la respuesta inmune es adecuada. Los efectos colaterales no son más frecuentes que en otros niños³¹. El esquema de vacunación que se utiliza es el mismo que para los niños no infectados por VIH³².

Para conocer mejor cual es el efecto de la inmunización en la progresión de la enfermedad en los niños infectados por VIH, se realizó un estudio en Italia³³. Se llevo a cabo un seguimiento de 88 niños seropositivos vacunados con DPT y 244 vacunados con DT, durante 77 y 56 meses en promedio, respectivamente. Durante este periodo no se observó diferencias entre ambos grupos en la evolución clínica y disminución de los niveles de Linfocitos CD4. Si bien la estimulación antigénica repetida favorece la replicación del VIH, no parece que la vacuna de pertussis produzca un deterioro adicional en la evolución de la enfermedad, además que los niños están constantemente expuestos a varios antígenos, producto de los esquemas de vacunación y los adquiridos por el contacto con el ambiente. La prevención de la morbimortalidad por enfermedades inmunoprevenibles, en todo caso hace contrapeso a este riesgo.

Consideraciones especiales:

- Aquellos niños con antecedente de convul-

siones (febriles o no febriles) tienen un mayor riesgo de presentar convulsiones después de la vacunación con células íntegras, por lo que esta recomendado en ellos la vacuna acelular.

- Aquellos niños que han presentado pertussis confirmado por laboratorio, tiene indicado recibir la vacuna DT (difteria y tétano), aunque algunos expertos recomiendan que también reciba la vacuna para pertussis debido a que no se conoce la duración de la inmunidad que sigue a la infección.
- Vacunación después de los 7 años: en la medida que adolescentes y adultos tengan disminuida su inmunidad para pertussis y se convierten en reservorios importantes de la enfermedad, podría considerarse la vacunación de este grupo. Sin embargo, son necesarios más estudios de incidencia de la enfermedad y de costo efectividad.

Contraindicaciones: si se presenta cualquiera de los siguientes eventos, la posterior vacunación con la vacuna de células íntegras o la acelular esta contraindicada.

- Reacción anafiláctica inmediata: vacunación con cualquiera de los componentes de la vacuna debe ser diferido y un alergista debe realizar una evaluación y desensibilización para el toxoide tetánico.
- Encefalopatía no atribuible a ninguna causa: desorden del sistema nervioso central, agudo y severo, que ocurre dentro de los 7 días de la vacunación y generalmente consiste de alteraciones mayores en la conciencia, no respuesta o convulsiones generalizadas o focalizadas que persisten mas de unas pocas horas, sin recuperación dentro de las 24 horas. El esquema de vacunación debe ser completado con DT³⁴.

Cobertura de Vacunación

La cobertura de vacunación con DPT (3 dosis), en los últimos 20 años se ha incrementado significativamente según la información de la OMS. Esto a su vez ha traído como consecuencia una marcada disminución de la incidencia de Pertussis. En las Américas estamos en una cobertura por encima del 80%. Algunos brotes que se han producido han teni-

do como población especialmente susceptible a los adolescentes y adultos, como ocurrió en Ecuador. Este país tuvo un brote que empezó en 1993 y duro hasta 1995, con aproximadamente 600 casos³⁵.

La cobertura de vacunación en el Perú, por la información disponible, es buena. En 1998 la cobertura a nivel nacional fue de 99.7%. En la tabla se puede observar las coberturas por departamentos.

Tabla N° 10
Cobertura de Vacunacion por DPT según Departamentos.
Perú 1998

Departamento	%
Amazonas	88.6
Ancash	97.0
Apurimac	96.4
Arequipa	104.5
Ayacucho	100.6
Cajamarca	94.4
Callao	117.5
Cusco	95.3
Huancavelica	95.2
Huánuco	84.9
Ica	99.7
Junín	100.4
La Libertad	97.9
Lambayeque	99.9
Lima	108
Loreto	91.4
Madre de Dios	100.4
Moquegua	101.2
Pasco	100.6
Piura	104.3
Puno	91.9
San Martín	104.7
Tacna	93.7
Tumbes	80.8
Ucayali	87.2

*Fuente: Página Web de OPS-Perú

VACUNA DPT

Composición: cada 0.5 ml. contiene:

Toxoide diftérico ≤ 25 Lf (≥ 30 IU)

Toxoide tetánico ≥ 5 Lf (≥ 40 IU)

B. pertussis ≤ 16 OU (≥ 4 PU)

Absorbidos en fosfato de aluminio (AIPO₄) ≥ 1.5 mg.

Presentación: Ampolla de 1 dosis de 0.5 ml.

Frasco de 10 dosis de 5 ml.

Frasco de 20 dosis de 10 ml.

Conservación: en un lugar seco y oscuro a una temperatura de 2 - 8°C. No se debe congelar.

Transporte: a una temperatura de 2 – 8°C

Preparación: agitar el frasco antes de usar; con una jeringa retirar 0.5 ml. para aplicar.

Dosis: 0.5 ml. por aplicación

Vía de administración: intramuscular; el área preferida es la cara anterolateral del muslo superior.

Esquema de vacunación:

- 1ª dosis: a los dos meses de edad
- 2ª dosis: a los tres meses de edad
- 3ª dosis: a los cuatro meses de edad
- dosis de refuerzo al año de la 3ª dosis y antes de cumplir los 5 años de edad (MINS)

Efectos adversos: fiebre, dolor y signos inflamatorios en el lugar de aplicación, llanto persistente, convulsiones febriles (raro)

Contraindicaciones: niños con enfermedad aguda, niños con antecedente de enfermedad neurológica. Puede ser usada en niños con infección por VIH.

Uso con otras vacunas: no existen interacciones

Anexos

ANEXO 1

MINISTERIO DE SALUD OFICINA GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA	PERTUSIS, TOS FERINA O TOS CONVULSIVA F CHA DE INVESTIGACION CL N CO EP DEMIOLÓGICA	FECHA:...../...../..... CASOS Nº:																														
CASO PROBABLE: <ul style="list-style-type: none"> • En niños menores de 3 meses: cuadro clínico inespecífico de infección de vías respiratorias llegando hasta la cianosis y apnea desencadenados por estímulos (alimentación por ejemplo). Con antecedentes de contacto con casos de tos ferina. • En mayores de 3 meses: tos por más de 2 semanas con algunos de los siguientes síntomas y signos: paroxismos de tos, "estridor" inspiratorio, vómitos después de la tos y sin otra causa aparente que explique esa enfermedad. 																																
I. DATOS DEL PACIENTE APELLIDOS Y NOMBRES: _____ FECHA DE NACIMIENTO: ____/____/____ EDAD: ____ años/meses SEXO: M() F() DOMICILIO DE REFERENCIAS: _____ LOCALIDAD: _____ DISTRITO: _____ PROVINCIA: _____ REGION: _____																																
II. INFORMACION CLINICA FECHA DE INICIO DE SINTOMAS: ____/____/____ <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 50%;">1. SINTOMAS Y SIGNOS</td> <td style="width: 10%;">SI</td> <td style="width: 10%;">NO</td> <td style="width: 50%;">2. COMPLICACIONES</td> <td style="width: 10%;">SI</td> <td style="width: 10%;">NO</td> </tr> <tr> <td>PAROXISMO DE TOS</td> <td>()</td> <td>()</td> <td>NEUMONIA</td> <td>()</td> <td>()</td> </tr> <tr> <td>INPIRACIÓN RUIDOS AL</td> <td></td> <td></td> <td>DESHIDRATAACION</td> <td>()</td> <td>()</td> </tr> <tr> <td>FINAL DEL ACCESO</td> <td>()</td> <td>()</td> <td>DESNUTRICION</td> <td>()</td> <td>()</td> </tr> <tr> <td>VOMITOS DESPUES DE LA TOS</td> <td>()</td> <td>()</td> <td>OTRAS</td> <td>()</td> <td>()</td> </tr> </table> HOSPITALIZACION: SI () NO () FECHA DE HOSPITALIZACION: ____/____/____ HOSPITAL O C. SALUD _____ Nº H. CLINICA: _____ CONDICION DE ALTA: _____ FECHA DE ALTA: ____/____/____ FALLECIDO: SI () NO () IGN () FECHA DE DEFUNCION: ____/____/____			1. SINTOMAS Y SIGNOS	SI	NO	2. COMPLICACIONES	SI	NO	PAROXISMO DE TOS	()	()	NEUMONIA	()	()	INPIRACIÓN RUIDOS AL			DESHIDRATAACION	()	()	FINAL DEL ACCESO	()	()	DESNUTRICION	()	()	VOMITOS DESPUES DE LA TOS	()	()	OTRAS	()	()
1. SINTOMAS Y SIGNOS	SI	NO	2. COMPLICACIONES	SI	NO																											
PAROXISMO DE TOS	()	()	NEUMONIA	()	()																											
INPIRACIÓN RUIDOS AL			DESHIDRATAACION	()	()																											
FINAL DEL ACCESO	()	()	DESNUTRICION	()	()																											
VOMITOS DESPUES DE LA TOS	()	()	OTRAS	()	()																											
III. ANTECEDENTE DE VACUNACION CARNET DE VACUNACION: TIENE () NO TIENE () <p style="text-align: center;">DPT</p> 1ºD () 2ºD () 3ºD () 1er REF. () 2ºREF. () FECHA DE ULTIMA DOSIS : ____/____/____																																
IV. ANTECEDENTE EPIDEMIOLOGICO <table border="0" style="width: 100%;"> <tr> <td style="width: 40%;">1. POSIBLES FUENTES DE CONTAGIO</td> <td style="width: 10%;">SI</td> <td style="width: 10%;">NO</td> <td style="width: 20%;">NOMBRE</td> <td style="width: 20%;">LUGAR</td> </tr> <tr> <td></td> <td>()</td> <td>()</td> <td>_____</td> <td>_____</td> </tr> </table>			1. POSIBLES FUENTES DE CONTAGIO	SI	NO	NOMBRE	LUGAR		()	()	_____	_____																				
1. POSIBLES FUENTES DE CONTAGIO	SI	NO	NOMBRE	LUGAR																												
	()	()	_____	_____																												

2. CONTACTOS EN DOMICILIO <small>(MENORES DE 15 AÑOS)</small> _____ _____ _____	EDAD _____ _____ _____	SEXO M() F() M() F() M() F()	VACUNADO SI() NO() SI() NO() SI() NO()	CON TOS HOY SI() NO() SI() NO() SI() NO()
3. OTROS CONTACTOS CONTACTOS EN EL ESTABLECIMIENTO ESCOLAR O LUGAR QUE FRECUENTA				
NOMBRE _____ _____ _____ _____	VACUNADO SI() NO() SI() NO() SI() NO() SI() NO()	LUGAR _____ _____ _____ _____		
V. MEDIDAS DE CONTROL				
	SI ()	NO ()	FECHA DE VACUNACION _____/_____/_____	
a) VACUNACION A CONTACTOS DOMICILIARIOS	()	()	_____/_____/_____	
b) VACUNACION EN ESTABLECIMIENTOS ESCOLARES	()	()	_____/_____/_____	
c) VACUNACION EN ZONA CERCANA AL CASO	()	()	_____/_____/_____	
d) OTRAS				
VI. LABORATORIO				
	FECHA _____/_____/_____	RESULTADO _____ _____ _____		
TOMA DE MUESTRA PARA CULTIVO	_____/_____/_____			
TOMA DE MUESTRA PARA INMUNOFLUORESCENCIA	_____/_____/_____			
OTRAS	_____/_____/_____			
VII. DIAGNOSTICO DEFINITIVO				
CONFIRMADO () NEXO EPIDEMIOLOGICO () DESCARTADO POR: _____ <small>(EN CASO DE BROTE)</small>				
VIII. INVESTIGADOR DEL CAMPO				
CARGO: _____ ESTABLECIMIENTO: _____ FECHA: ____/____/_____				
				_____ FIRMA Y SELLO

ANEXO 2



**INSTITUTO NACIONAL DE SALUD
CENTRO NACIONAL DE LABORATORIOS EN SALUD PÚBLICA**

FICHA PARA DIAGNOSTICO DEL LABORATORIO

DATOS DE LA INSTITUCIÓN		
DISA : _____		
ESTABLECIMIENTO DE SALUD _____		
DIRECCIÓN: _____		TELÉFONO/FAX: _____
DATOS DEL PACIENTE:		
APELLIDO PATERNO _____	APELLIDO MATERNO _____	NOMBRE _____
		EDAD <input type="text"/>
		SEXO <input type="checkbox"/> M <input type="checkbox"/> F
DIRECCIÓN: _____		
DISTRITO: _____		PROVINCIA: _____
DEPARTAMENTO: _____		
OCUPACIÓN: _____		
FECHA DE INICIO DE SINTOMAS: _____		SIGNOS Y SINTOMAS PRINCIPALES
FECHA DE OBTENCIÓN DE MUESTRA: _____		
DIAGNÓSTICO PRESUNTIVO: _____		
INMUNIZACIONES:	FECHA DE LA ÚLTIMA DOSIS	
<input type="checkbox"/> Fiebre Amarilla _____	_____	
<input type="checkbox"/> Hepatitis B _____	_____	
<input type="checkbox"/> Otra: _____	_____	
VIAJES: _____		
CONTACTO CON ANIMALES _____		
TRATAMIENTO RECIBIDO _____		
OTROS: _____		
DATOS SOBRE LA MUESTRA/CEPA:		La muestra/cepa corresponde a:
INVESTIGACIÓN DE BROTE <input type="checkbox"/>		CONTROL DE CALIDAD <input type="checkbox"/>
PROYECTO DE INVESTIGACIÓN <input type="checkbox"/>		VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA <input type="checkbox"/>
PARTICULAR <input type="checkbox"/>	(especificar proyecto) _____	
MUESTRA QUE SE ENVIA	EXAMEN SOLICITADO	CEPA QUE SE ENVIA
<input type="checkbox"/> 1. Suero	_____	_____
<input type="checkbox"/> 2. Sangre	_____	_____
<input type="checkbox"/> 3. Heces	_____	_____
<input type="checkbox"/> 4. LCR	_____	_____
<input type="checkbox"/> 5. Cerebro	_____	_____
<input type="checkbox"/> 6. Hisopado	_____	_____
<input type="checkbox"/> 7. Biopsia	_____	_____
<input type="checkbox"/> 8. Esputo	_____	_____
<input type="checkbox"/> 9. Otra:	_____	_____
AUTORIZADO POR: _____		SELLO Y FIRMA DEL SOLICITANTE
(No llenar en caso de muestras particulares)		
FIRMA		

Referencias bibliográficas

- 1 Gorbach S. Infectious Diseases. Philadelphia. Editorial W. B. Saunders. 1992.
- 2 Plotkin, A.; Mortimer, E. Vaccines. 2a edición USA. Editorial W. B. Saunders Company. 1994.
- 3 Evans. Bacterial Infections of Humans. 2a edición. USA. 1991.
- 4 Mandell, G.; Bennet, J.; Dolin, R. Principles and practice of infectious diseases. 5a edición. USA. Editorial Churchill Livingstone. 1995.
- 5 Centers for Diseases Control and Prevention. Manual for the Surveillance of Vaccine - Preventable Diseases. Atlanta; 1999.
- 6 Baron E., Finegold S. Bailey and Scott's diagnostic microbiology. 8a. ed. USA. Editorial Mosby; 1990.
- 7 Instituto Nacional de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos, "Dr. Manuel Martínez Baez". Bordetella pertussis: microbiología y diagnóstico. México. Publicación Técnica del INDRE N°5; 1991.
- 8 Koneman E.; Allen S.; Dowell J.; Janda W.; Sommers H., Win W. Diagnóstico Microbiológico. 3a edición. Buenos Aires. Editorial Medina Panamericana; 1992
- 9 Hart, C.; Broadhead, R. Atlas en color de las enfermedades infecciosas pediátricas. 1ra. edición. España. Editorial Mosby/Doyma Libros; 1994.
- 10 Hewlett, E. Pertussis: current concepts of pathogenesis and prevention. The Journal Pediatric of Infectious, Diseases 1997; 16: pp.S78-84.
- 11 Noriega Nalvarte, Yrka. Causas de muerte en tos convulsiva, revisión clínico patológica. Universidad Peruana Cayetano Heredia; 1991.
- 12 Pittman, M. The concept of pertussis as a toxin-mediated disease. Pediatric Infectious Disease Journal. 1984; 3:467.
- 13 Pou Diaz J. Tos ferina en : Sala Ginabreda JM. Tratado de las Enfermedades Infecciosas en la Infancia. 2a edición. Editorial Científico-Médica Barcelona, 1962: 659.
- 14 Feigin R.; Cherry R. : Pertussis, in Feigin R., Cherry R. Textbook of Pediatric Infectious Diseases 2a edición. W. S. Saunders Company. Phyladelphia. 1987:1227
- 15 Krugman S.; Ward R.; Katz D. Enfermedades Infecciosas. 6a. Ed. Interamericana. México: 1979, 189.
- 16 Hoppe, J. Neonatal pertussis. Pediatric Infectious Disease Journal, 2000; 19: 244-7.
- 17 Wharton M.; Roush S. Manual For The Surveillance of Vaccine-Preventable Diseases, 2da edición. USA. Centers for Diseases Control and Prevention; 1999.
- 18 Balows, A.; Hausler, W.; Lennette, E. Laboratory diagnosis of infectious diseases: principles and practices. 1ra edición. USA. Editorial Arcata graphics; 1988.

- 19 Center for Diseases Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases course Textbook. 6a edición. USA. Centers for Diseases Control and Prevention; 2000.
- 20 Loeffelholz y col. Comparison of PCR, culture and direct fluorescent-antibody testing for detection of *Bordetella pertussis*. *Journal of Clinical Microbiology*. 1999, p. 2872-2876.
- 21 Shann, F.; Steinhoff, M. Vaccines for children in rich and poor countries. *Lancet* 1999; 354, (suplII): 7-11.
- 22 Organización Mundial de la Salud. Pertussis. Documento publicado en Internet.
- 23 Black, S. Epidemiology of pertussis. *The Journal Pediatric of Infectious Diseases* 1997; 16: S85-89.
- 24 Organización Mundial de la Salud. Vigilancia de Pertussis. Documento publicado en Internet.
- 25 CDC. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMWR*, May. 2, 1997; vol. 46; N° RR-10.
- 26 Oficina General de Epidemiología. Vigilancia epidemiológica de las enfermedades transmisibles. Guía para el nivel local. Ministerio de Salud; 1997.
- 27 Cherry, J. Comparative efficacy of acellular pertussis vaccines: an analysis of recent trials. en: *The Journal Pediatric of Infectious Diseases*, 1997; 16: S90-6.
- 28 Edwards, K.; Decker, M. Combination vaccines consisting of acellular pertussis vaccines. *The Journal Pediatric of Infectious Diseases* 1997; 16: S97-102.
- 29 Eskola, J.; Ward, J.; Dagan, R.; Goldblat, D.; Zepp, F.; Siegrist, C. Combined vaccination of *Haemophilus influenzae* type b conjugate and diphtheria-tetanus-pertussis containing acellular pertussis. *The Lancet* 1999; 354: 2063-2068.
- 30 Ministerio de Salud. Normas de control de enfermedades prevenibles por vacunación. Lima, 1995.
- 31 Negra, M.; Marques H.; Queiroz W.; Ching Y. Manejo clínico da AIDS pediátrica. 1ra edición. São Paulo. Editora Atheneu; 1997.
- 32 Yogev, R.; Connor, E. Tratamiento y manejo de la infección por VIH en lactantes y niños. 1ra edición. USA. Editorial Mosby; 1993.
- 33 Tovo, P.; Martino, M.; Gabiano, C.; Galli, L. Pertussis immunization in HIV-1 - infected infants: a model to assess the effects of repeated T cell-dependent antigen administrations on HIV-1 progression. *Italian register for HIV infection in children*. *Vaccine* 2000; 18: 1203-1209.
- 34 Centers for Diseases Control and Prevention. Pertussis vaccination: use of acellular pertussis vaccines among infants and young children recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *Morbidity and Mortality Weekly Report*, 1997; 46 (RR-7): 1-25.
- 35 Quadros, C.; Tambini, G.; DiFabio, J.; Brana, M.; Santos, J. State of immunization in the Americas. *Infectious disease clinics of North América*, vol.14, N°1; Marzo 2000.

