



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

LA TOSFERINA: UN ACERCAMIENTO A SUS ÚLTIMAS INVESTIGACIONES

*Quirós González, Gabriela**
*Solano Tenorio, Natalia***

RESUMEN:

La Tosferina es una infección respiratoria causada por *Bordetella pertussis*, la cual se caracteriza por paroxismos de tos persistente y sofocantes durante varias semanas. A pesar de ser una enfermedad inmunoprevenible, sigue siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en recién nacidos y lactantes, quienes sufren los cuadros más graves; razón por lo cual esta enfermedad no deja de preocupar a las autoridades sanitarias. En este artículo, se hará una revisión del tema con respecto a su etiología, clínica, diagnóstico, tratamiento y prevención. Así mismo, se hará referencia a la situación epidemiológica de dicha enfermedad en Costa Rica.

PALABRAS CLAVE:

Tos ferina, *Bordetella Pertussis*, Vacuna contra *Pertussis*

ABSTRACT:

Whooping cough is a respiratory infection caused by *Bordetella Pertussis*, characterized by a persistent and suffocating cough which lasts several weeks. Although the disease is preventable, it continues to be an important cause of morbidity and mortality in newborns and infants in whom the clinical course is more serious, and therefore remains a concern for health care officials. This article will review the topic examining etiology, clinical course, diagnostics, treatment, and prevention, making reference to the situation in Costa Rica

KEY WORDS:

Whooping Cough, *Bordetella Pertussis*, *Pertussis Vaccine*

INTRODUCCIÓN

La Tosferina es una infección respiratoria aguda causada por la bacteria *Bordetella Pertussis*. El vocablo Tosferina fue asignado en 1679 por el médico inglés Thomas Sydenham y significa "Tos violenta"⁵, ya que su principal característica clínica consiste en accesos de tos persistentes, sofocantes, y emetizantes, por varias semanas; razón por la cual, se le conoce también como "la tos de los 100 días", debido a su larga evolución clínica.^{4, 8, 14}

* *Licenciatura en Medicina y Cirugía – Médico General en Área de Salud Guatuso.*

** *Licenciatura en Medicina y Cirugía – Médico General Interino en Área de Salud Belén – Flores. Correo electrónico: naty-s@hotmail.com*
Recibido para publicación 28/10/15 Aceptado 22/11/15



Agente Etiológico

La *Bordetella Pertussis* es un coco bacilo gram negativo, aeróbico, con capacidad de infectar únicamente a seres humanos. Es un organismo fastidioso, de crecimiento lento, que sobrevive poco tiempo en las secreciones respiratorias, debido a esto es muy difícil de cultivar en los medios usuales de laboratorio.^{4,5,8,10} Igualmente, es posible aislar otros agentes los cuales son menos frecuentes, como lo son la *Bordetella Parapertussis* que produce un cuadro más leve²; y la *Bordetella bronchiseptica* que se encuentra principalmente en animales domésticos y puede producir infecciones oportunistas.⁸

Factores de virulencia bacterianos

La *Bordetella pertussis* produce una variedad de productos biológicos activos de gran importancia en la patogénesis e inducción de respuestas inmunes, entre los que se encuentran⁸:

Los factores de adherencia: funcionan como adhesinas para la colonización del tracto respiratorio, además son muy inmunogénicos, razón por la se utilizan como el principal componente de las vacunas acelulares. Los factores de adherencia son: la Hemaglutinina filamentosa, filamentos, fimbrias, y Pertactina.

Los factores toxigénicos: se han asociado con los efectos sistémicos observados en la enfermedad. Entre ellos se hallan:

- Toxina pertussis: es el principal factor de virulencia, y su función es modificar la fisiología de las membranas, además de retrasar el reclutamiento de neutrófilos. También funciona como adhesina.
- Adenilato ciclasa: esta inhibe la migración y activación de linfocitos T.
- Citoxina traqueal y toxina dermonecrótica: causan daño al epitelio respiratorio.^{4,8,14}

Patogenia

La infección por tosferina ocurre en cuatro etapas: 1) inicia con la unión de la bacteria a las células ciliadas del epitelio respiratorio por medio de los factores de adherencia; 2) posteriormente, ocurre la evasión de la defensa local del huésped (adenilciclasa y toxina pertussis); 3) hay evidencia de daño local (toxina traqueal y dermonecrótica), 4) finalmente se presentan manifestaciones sistémicas por liberación de toxinas al torrente sanguíneo.^{8,13} Ahora bien, la variabilidad en la intensidad de los síntomas dependerá de la virulencia de la cepa, y de la inmunidad específica de cada hospedador.⁴

Epidemiología

La Tosferina es una enfermedad exclusiva del ser humano, la cual posee la propiedad de ser muy contagiosa, ya que afecta aproximadamente un 80% de contactos susceptibles, y hasta un 20% en poblaciones con adecuada vacunación. Es una infección endémica, que produce brotes cíclicos cada 3-5 años.⁸

Antes de la introducción de la vacuna en 1940, era una enfermedad grave con altas tasas de mortalidad, en este sentido la vacuna redujo en más del 80% el número de casos (250mil casos en 1934 hasta 1010 casos en 1976)^{5,9}

La infección se transmite por el contacto con secreciones respiratorias de pacientes infectados⁴, y su mayor contagiosidad ocurre durante la fase catarral, y hasta 2 semanas después del inicio de la tos¹. La trasmisión sobreviene por la exposición sostenida durante largos periodos de tiempo, tal como los espacios familiares, o las guarderías.¹⁴

A pesar de ser considerada una enfermedad de la infancia, eventualmente podría afectar a cualquier grupo de edad, como adolescentes y adultos jóvenes en los que muchas veces no se identifica la enfermedad como tal⁸, y actúan como fuente de contagio para neonatos y lactantes^{4,11}. La edad en que ocurre la mayor incidencia es en lactantes menores



de 4 meses, quienes no han completado el esquema de tres dosis de vacunación; razón por la cual este grupo es más vulnerable a complicaciones como neumonía e infecciones graves, asociadas a altas tasas de mortalidad.^{1, 10} Según, datos del CDC^A, el 50% de los niños menores de 1 año infectados requerirán hospitalización, y de estos un 50% van a desarrollar neumonía, de los cuales un 1% morirá de complicaciones producidas por la infección.¹⁴

Lamentablemente, a partir de 1970 se ha visto un incremento consistente de casos de Tosferina, lo que podría estar asociado a una mejoría en los métodos diagnósticos existentes, o bien, a una disminución de la inmunidad inducida por vacunación en adolescentes.⁵ A pesar, de los avances en vacunación la tosferina continúa siendo una causa importante de morbilidad y mortalidad en países en vías de desarrollo (hasta un 90% según la OMS^B).⁸

Situación epidemiológica en Costa Rica

Según el último boletín epidemiológico, del Instituto Costarricense de Investigación y Enseñanza en Nutrición y Salud (INCIENSA), correspondiente al segundo semestre del 2014; entre el 2008 y el 2014 la enfermedad presentó un comportamiento cíclico, con incrementos en el número de casos, cada 3 años (2009 y 2012), por lo que es esperable que haya un aumento de número de casos en el año 2015.

De acuerdo con los estudios, el último brote de tosferina en Costa Rica inició a finales del 2006, y finalizó a principios del 2008. El mismo, afectó todo el territorio nacional y ocasionó 19 defunciones, siendo la mayoría de casos infantes menores de 6 meses, es decir un (89.5%). Así mismo, entre los años 2012-2014, la población más afectada por Tosferina fueron los menores de 6 meses (67%, 64%, 68%) respectivamente. En relación con las muertes por Tosferina, en el año 2012 hubo 3 muertes; en el 2013 se reportó sólo una y ninguna muerte en el 2014.³

CLINICA

La Tosferina tiene un periodo de incubación entre 7 y 10 días (rango 4-21 días)⁽¹²⁾, y su curso es insidioso, además, en la mayoría de situaciones hay historia de contacto con alguien con tos persistente.⁽¹¹⁾ Ahora bien, la tos es el síntoma guía que permite el diagnóstico, de ahí que en ausencia de tos típica, éste se realiza de forma tardía, a menos que se sospeche el contacto con un paciente infectado.¹

Esta enfermedad se caracteriza por presentar tres fases definidas; sin embargo solo un 60% de los pacientes presentan la forma clásica, mientras que un 40% de ellos presentan una enfermedad más leve.¹¹

La primera fase o catarral es la más contagiosa, con duración aproximada de una semana. Durante esta fase la enfermedad es indistinguible de un catarro común, por lo que involucra manifestaciones como: coriza, inyección conjuntival leve, tos leve, febrícula entre otros.⁴ Durante los siguientes 7-10 días la tos se exacerba, volviéndose más frecuente y persistente.

En la segunda fase o paroxística, aparecen los síntomas clásicos: accesos de tos paroxística, congestiva, a veces emetizante, con presencia de gallo inspiratorio. Esta fase dura aproximadamente de 4-6 semanas; en las cuales, los ataques son de predominio nocturno y pueden desencadenarse por estímulos como el llanto, la risa, el estornudo o la alimentación, no obstante, el paciente presenta intervalos con aspecto de total normalidad.^{4, 12} Los recién nacidos y lactantes más pequeños pueden presentar episodios de apnea como síntoma más relevante.

En la tercera fase o de convalecencia, los síntomas van desapareciendo a lo largo de semanas o incluso meses, aunque pueden exacerbarse con nuevas infecciones respiratorias.¹²

A Centro para el Control y Prevención de Enfermedades, según sus siglas en inglés

B Organización Mundial de la Salud



También, es posible observar formas atípicas de la enfermedad que son más frecuentes en niños previamente inmunizados, neonatos, adolescentes y adultos. Tal como, la tosferina del niño inmunizado que tiende a ser más leve y más corta.¹² Esta patología es de suma importancia en los lactantes menores de 3 meses, ya que, puede convertirse en un cuadro grave e incluso mortal.¹²

DIAGNOSTICO

En lactantes y niños no vacunados que presentan un cuadro de tos típica es relativamente sencillo realizar el diagnóstico, sin embargo es más complicado en caso de niños vacunados, adolescentes o adultos, en los que la tos no es tan característica.¹ Debido a esto, debe sospecharse el diagnóstico en pacientes de cualquier edad que presenten tos persistente durante 7 días o más, sin otra causa evidente.⁴

Existen distintos métodos diagnósticos, los cuales se detallarán a continuación:

Hemograma: Un cuadro clínico característico de tosferina asociado a un aumento en el conteo de leucocitos con linfocitosis es sugestivo de esta patología.⁷⁾

Cultivo: Es el procedimiento de referencia en la confirmación diagnóstica, que consiste en la toma adecuada de una muestra de moco nasofaríngeo, la cual es recogida y cultivada en un medio selectivo específico. Esta prueba posee rendimiento máximo en período catarral, y disminuye durante la fase paroxística. Es importante obtener la muestra antes de iniciar tratamiento antimicrobiano.⁴

Reacción en cadena de polimerasa (PCR): es un método de detección más sensible que el cultivo; además es rápido, específico, sensible, y no se ve afectada por terapia antimicrobiana previa. Sin embargo, su desventaja es que posee una alta tasa de falsos positivos.^{7, 14}

Serología: es una buena técnica para confirmar casos tardíos. No obstante, todavía está pendiente su estandarización universal, por lo que es infrecuente su uso como criterio diagnóstico.^{4, 14}

Test de inmunofluorescencia directa: Es una técnica rápida y de bajo costo, usualmente podría ser positiva hasta 2-3 días de iniciada la terapia con antibiótico. Su limitante es la cantidad de falsos positivos por reacciones cruzadas con antígenos bacterianos de otras especies.⁴

TRATAMIENTO

El tratamiento de la tosferina debe ser tanto sintomático, como etiológico, por lo que se debe disminuir la intensidad y frecuencia de la tos, proporcionando adecuadas medidas de soporte; así como erradicar la infección de la nasofaringe, a fin de interrumpir la transmisión.¹ Es importante tener en cuenta, que tanto en el caso de neonatos como lactantes menores de tres meses, deben ser hospitalizados, debido al riesgo que posee este grupo etario de presentar complicaciones. Posterior a los tres meses, la decisión de hospitalización depende del cuadro clínico.⁴

Se debe realizar aislamiento por “gotitas” hasta cumplir 5 días de antibióticos, y generalmente, no se necesita oxigenoterapia en los momentos intercrisis. El beneficio de corticosteroides, beta adrenérgicos e inmunoglobulina IV aún no se ha establecido.⁴

Ahora bien, la Bordetella Pertussis es universalmente susceptible a macrólidos, sulfas y beta lactámicos, por lo que el fármaco de elección en recién nacidos y menores de 6 meses es la azitromicina 10mg/kg/día por 5 días. Así mismo, se pueden administrar otros macrólidos y sulfas (ver tabla 1). Respecto al tiempo de duración de la terapia antibiótica, se ha generado un



tema de debate, ya que tradicionalmente se recomendaban pautas prolongadas de 14 días, sin embargo, recientes estudios han evidenciado que las pautas cortas de 7 días de claritromicina y 5 días de azitromicina son adecuadas.¹

También, ha quedado por demostrado que cuando el tratamiento se administra en la etapa catarral puede mejorar el cuadro clínico, así como reducir la intensidad y duración de la enfermedad; contrario a lo ocurrido en la fase paroxística donde el antibiótico no tiene efecto sobre la evolución, sin embargo, está indicado su uso para evitar la diseminación de la enfermedad.^{7, 12}

GRUPO ETARIO	AZITROMICINA	ERITROMICINA	CLARITROMICINA	TMP/SMX
Menores 1mes	Recomendado. 10mg/kg/d por 5d.	No recomendado, asociado a hipertrofia del píloro	No recomendado. Ausencia de datos	Contraindicado en menores 2 meses
1 a 6 meses	10mg/kg/d por 5d.	40-50mg/kg/d cada 6h por 14d.	15mg/kg/d cada 12h por 7 días	TMP 8mg/kg/d, SMX 40mg/kg/d en 2 dosis por 14 días
Niños	10mg/kg/d el primer día, 5mg/kg/d día 2-5	40-50mg/kg/d cada 6h por 14d(max.2g día)	15mg/kg/d cada 12h por 7 días (max 1g al día)	TMP 8mg/kg/d, SMX 40mg/kg/d en 2 dosis por 14 días
Adultos	500mg día 1, 250md día 2-5	2g al día en 4 dosis por 14días	1g al día en 2 dosis por 7 días	TMP 320 mg/d, SMX 1600 mg/d en 2 dosis por 14 días

Tabla 1. Terapia antimicrobiana contra *Bordetella Pertussis* según grupo etario. Adaptado del CDC. Recommended antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis. MMWR. 2005; 54(RR14):1-16

Prevención

Profilaxis

Según los estudios, los antibióticos podrían prevenir la enfermedad en individuos que han estado en contacto con personas infectadas, dentro un rango de 21 días iniciados los síntomas. Debido a esto, es recomendado utilizar profilaxis antibiótica en aquellos pacientes con riesgo de desarrollar enfermedad grave, tales como: neonatos, lactantes menores de un año, mujeres embarazadas en II y III trimestre, así como pacientes con enfermedad respiratoria crónica, y ancianos. En este caso, la dosis recomendada de profilaxis antibiótica es la misma que se utiliza en el tratamiento^{4,14}

Vacunación

La vacunación es la principal medida preventiva frente a la tosferina, ya que posee una eficacia demostrada del 80-85%, debido a que ha permitido reducir la carga de la enfermedad y su mortalidad. Además, disminuye la magnitud de los brotes epidémicos, y atenúa la intensidad de la enfermedad.^(1,4) Actualmente existen dos tipos de vacunas:

Vacunas celulares: contienen *Bordetella Pertussis* íntegra, la cual representa uno de los componentes de la vacuna DPT^C. Según los estándares nacionales de vacunación, se deben administrar tres dosis durante el primer año de vida (2, 4, y 6 meses). Del mismo modo se deben aplicar dos refuerzos, el primero a los quince meses, y segundo en la edad escolar^D.¹⁶ La vacuna DPT, se acompaña de efectos secundarios a causa del componente pertussis, el cual

C Toxide Diftérico, Pertussis, Toxide Tetánico

D Basado en Norma Nacional de Vacunación de Costa Rica - 2013



produce fiebre, irritabilidad, y algunos efectos mayores como shock hipotónico, o convulsiones entre otros, razón por la cual no se recomienda su aplicación después de los 7 años.

Vacunas acelulares: disminuyen los efectos adversos del componente pertussis, y están compuestas por antígenos purificados como Pertactina y Hemaglutinina⁴

Los estudios han demostrado que la protección que brinda la vacunación disminuye con el tiempo¹, esto explica porque se afectan más los adolescentes y adultos jóvenes que recibieron la vacuna hace varios años, así como los lactantes que no están protegidos por los anticuerpos de su madre^{1, 13}

Crowcrof en 1999, realizó un estudio a través del cual buscaba estimar la cantidad de niños vacunados con riesgo de contraer Tosferina, en el que obtuvo como resultados que en aquellos países con adecuada cobertura de vacunación (más del 70%), existe un riesgo de susceptibilidad de un 10% al año de vacunación, un 60% a los 5 años, y un 100% a los 15 años, también se ha demostrado que la enfermedad natural no confiere inmunidad permanente.⁶

De ahí que se tenga por demostrado, que la vacunación de la población adulta es importante, para evitar la propagación a la población más susceptible. Por lo tanto, se debe vacunar a las mujeres embarazadas después de las 20 semanas, a fin de proteger al recién nacido mediante los anticuerpos transplacentarios, así como a todos miembros de la familia y cuidadores.¹⁴

Vacunación en Costa Rica

En nuestro país, la prevención contra tosferina inició en la década de los años cincuenta, con la introducción de la vacuna de células enteras, lo que causó un cambio en la epidemiología del país¹⁵ Además, como estrategia de control, en el 2007 se introdujo la vacunación en el post parto inmediato con tosferina acelular (Estrategia Capullo^E), y a partir de febrero de 2013 la vacuna se aplica después de las 20 semanas de gestación.³

Conclusiones:

1. A pesar de los cambios epidemiológicos tan importantes que tuvo la tosferina, respecto a la disminución de morbilidad y mortalidad a nivel mundial, con la introducción de la vacuna contra Bordetella Pertussis, sigue siendo una enfermedad prevalente, potencialmente fatal, especialmente en lactantes menores y neonatos.
2. En Costa Rica, se puede observar un patrón epidemiológico similar al patrón mundial, el cual se caracteriza por poseer un incremento cíclico de casos cada 3 años, y de la misma manera persiste una incidencia mayor en lactantes y neonatos.
3. Es importante tener un alto grado de sospecha de la enfermedad en todas aquellas personas con tos persistente de más de 7 días de evolución, ya que los adolescentes y adultos se presentan con un cuadro leve y atípico que en múltiples ocasiones no es reconocido, y funcionan como fuente de infección para neonatos y lactantes. Por esta razón, se debe hacer énfasis en la importancia de colocar refuerzos contra la Bordetella Pertussis, debido a que la inmunidad provista por la vacuna no es permanente, de la misma manera se debe vacunar a las mujeres embarazadas después de las 20 semanas de gestación, y a cuidadores (Efecto Capullo).

E Estrategia mundial basada en vacunar a quienes rodean a los recién nacidos debido a la evidencia que existe de que la principal fuente de infección de esta población solo los adultos que los rodean.



Bibliografía

1. Arbolave, D. (2014). Actualización en Tos ferina. *Pediatría Integral*, XVIII(2), 101-107.
2. Avila, M., Morice, A., Chanto, G., Bolaños, H., Campos, E., Salazar, H. y Morera, M. (2009, Mayo). *Protocolo de vigilancia epidemiológica Tosferina*. San José, CR: MS.
3. Chanto, G. y Lara, J. (2014, Julio-Diciembre). Vigilancia de laboratorio de la tosferina en Costa Rica, 2014. *Boletín Inciensa*, 26(2), 23-24.
4. Cofré, J. (2013). *Tos Ferina*. En *Meneghello Pediatría*, (6° ed.). Chile: Panamericana. 697-701.
5. Cornia, P. & Lipsky, B. (2014). Bordetella Pertussis Infection: Epidemiology, microbiology, and pathogenesis. *Uptodate*.
6. Crowcroft, N., Stein, C., Duclos, P. & Birmingham, M. (2003). How best to estimate the global burden of pertussis? *Lancet infectious diseases*, 3(7), 413-418.
7. Durán, G., Monge, C., Herrera, G. y Gamboa, M. (2013). Tosferina, una enfermedad prevalente. *Medicina Legal de Costa Rica*, 30(1), 123-128.
8. Halperin, S. (2009). *Tosferina y otras infecciones por Bordetella*. En *Harrison, Principios de Medicina Interna*, (17° ed.). México: McGrawHill. p. 933-936.
9. Hamborsky, J., Kroger, A. & Wolfe, C. (2015). *Centers of Disease Control and Prevention. Epidemiology and Prevention of Vaccine - Preventable Diseases*, (13° ed.). Washington, USA: Public Health F.
10. Marcdante, K., Kliegman, R., Jenson, H. & Behrman, R. (2011). *Síndrome Coqueluchoide*. En *Nelson: Pediatría Escencial*, (6° ed.). España: Elsevier Saunders. p. 395-397.
11. McMillan, J., Feigin, R., De Angelis, C. & Jones, D. (2006). *Oski's Pediatrics: Principles & Practice*, (4° ed.). España: Lippincott Williams & Wilkins.
12. Moreno, D. & Baquero, F. (2013). Tos ferina. *Protocolos diagnóstico - Terapéuticos de la AEP. Infectología Pediátrica*, 95-102.
13. Quian, J. (2012). Tos ferina: vieja enfermedad, nuevos desafíos. *Biomedicina*, 7(3), 22- 27.
14. Snyder, J. & Fisher, D. (2012). Pertussis in Childhood. *Pediatrics in Review*, 33, 412- 421.
15. Ulloa, R. (2008). Estrategias actuales de vacunación contra tos ferina en niños y adultos. *Acta Pediátrica Costarricense*, 20(2), 81-87.
16. Zúñiga, V., Sánchez, A., Fernández, N., Ramírez, H., Salazar, H. y Arroba, R. (2013). *Norma Nacional de Vacunación*. San José, CR: Ministerio de Salud.