

Tos ferina

David Moreno-Pérez ⁽¹⁾, Fernando Baquero-Artigao ⁽²⁾
 Carlos Rodrigo-Gonzalo-de-Liria ⁽³⁾, María José Cilleruelo Ortega ⁽⁴⁾

⁽¹⁾ Unidad de Infectología e Inmunodeficiencias. Servicio de Pediatría. Hospital Materno-Infantil, Complejo Hospitalario Universitario Carlos Haya, Málaga.

⁽²⁾ Unidad de Infectología Pediátrica. Hospital La Paz. Madrid.

⁽³⁾ Unidad de Enfermedades Infecciosas e Inmunología Clínica, Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Germans Trias i Pujol, Universidad Autónoma de Barcelona. Badalona, Barcelona.

⁽⁴⁾ Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Puerta de Hierro, Majadahonda, Madrid.

1. INTRODUCCIÓN

La tos ferina continúa siendo un problema de salud pública mundial ⁽¹⁾. En países desarrollados, a pesar de la vacunación universal en la infancia, se ha observado un aumento de casos en ciertos grupos de edad, como adolescentes y adultos jóvenes, así como lactantes pequeños, presentando éstos las mayores tasas de hospitalización, complicaciones graves y mortalidad ⁽²⁾.

2. EPIDEMIOLOGÍA.

La tos ferina es una enfermedad muy contagiosa, con tasas de ataque de hasta el 80% en personas susceptibles ⁽¹⁾. La transmisión es por vía respiratoria, y es máxima antes de la aparición de los primeros síntomas, y se extiende al menos 2 semanas después del inicio de la tos.

La vacunación sistemática redujo drásticamente la incidencia de la enfermedad en muchos países ⁽¹⁾. La reemergencia de esta patología en los últimos años ha ocurrido incluso en países con buenas coberturas de vacunación ^(2, 3), aumentando los casos declarados sobre todo en adolescentes y adultos. Se ha visto que la inmunidad vacunal conseguida en la infancia disminuye con el

tiempo ⁽⁴⁾. La ausencia de refuerzo natural por el descenso marcado de la patología ha provocado que una bolsa de población formada por adolescentes y adultos jóvenes susceptibles a la enfermedad. Éstos últimos precisamente suelen estar más en contacto con el grupo más vulnerable para la tos ferina grave, como son los lactantes pequeños, con cobertura vacunal ausente o parcial a esta edad ⁽⁵⁾.

La frecuente inespecificidad de las manifestaciones en lactantes, adolescentes y adultos y adolescentes hacen que la sospecha clínica no sea tan evidente y la dificultad para la confirmación etiológica puede contribuir a infravalorar la incidencia actual ⁽³⁾.

3. DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO DE INFECCIONES POR B. PERTUSSIS.

3.1. Cultivo.

El cultivo de Bordet-Gengou ha sido la forma de diagnóstico tradicional, pero se ha ido abandonando por diversas razones, como la escasa sensibilidad (< 25%), muy influenciado por la calidad de la toma de la

muestra y rapidez en la siembra, así como la tardanza para los resultados (7-10 días).

3.2. Inmunofluorescencia directa (ID) en muestra nasofaríngea.

Aunque es una técnica rápida y sencilla presenta deficiencias de sensibilidad y especificidad por lo que no se acepta como método diagnóstico de tos pertusoides.

3.3. Serología.

Los métodos de ELISA permiten detectar anticuerpos frente a diferentes antígenos de Bordetella. En general, las clases de anticuerpos más utilizadas con fines diagnósticos son IgG e IgA. Los anticuerpos IgM parecen carecer de especificidad. Una ventaja teórica de la detección de IgA radica en que estos anticuerpos raramente aparecen tras la vacunación. Sin embargo, su sensibilidad es menor que la de la detección de IgG. Los métodos de ELISA son ideales para la realización de estudios epidemiológicos. Su principal desventaja es la ausencia de un marcador serológico que pueda distinguir absolutamente entre la respuesta a la vacunación de la respuesta a la infección y el hecho de que se desconozca el nivel de anticuerpos definitivamente relacionado con la inmunidad. El diagnóstico de casos esporádicos se basa en la titulación en una única muestra de suero (títulos elevados respecto a la población general), con sensibilidad y especificidad próximos al 90% ⁽⁶⁾. Esta estrategia es especialmente apta para el diagnóstico de niños mayores de un año, adolescentes y adultos ⁽⁶⁾. En recién nacidos pueden surgir problemas por la interferencia de los anticuerpos maternos. En esta situación se ha aplicado la comparación de los títulos entre los lactantes y sus madres ⁽⁶⁾.

La serología puede resultar especialmente útil tras el tratamiento antibiótico y cuando

el cultivo y PCR no se encuentren disponibles o aporten resultados negativos.

3.4. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR).

Su empleo con muestras respiratorias se ha ido generalizando en los últimos años, sobre todo mediante la técnica de PCR en tiempo real ⁽⁶⁾. La mayor rapidez y sensibilidad de la técnica respecto al cultivo ayudan drásticamente en la toma precoz de decisiones terapéuticas y preventivas. Se recomienda la recogida de la muestra con un hisopo de dacron. Actualmente se puede identificar la Bordetella, sea *B. pertussis* o *B. parapertussis*, incluso en pacientes con tratamiento antibiótico ⁽⁶⁾, pero la sensibilidad disminuye con el paso de los días. También es menor su sensibilidad en niños y adultos que han recibido dosis de vacuna antipertúsica.

4. MANIFESTACIONES CLÍNICAS.

El periodo de incubación suele durar entre 7 y 10 días (rango 4-21 días) ⁽⁶⁾. Aunque el curso es insidioso, suelen aparecer 3 fases bien definidas. La 1ª fase o catarral es la más contagiosa, dura 1-2 semanas y es indistinguible de un catarro común. En la 2ª fase o paroxística, aparecen los síntomas clásicos de la tos ferina: accesos de tos paroxística, congestiva, a veces emetizante, con gallo inspiratorio. El número de accesos diarios oscila entre 5-7 en las formas leves a más de 20 en las graves. Son de predominio nocturno, y pueden desencadenarse por estímulos como el llanto, la risa, el estornudo, el ejercicio físico o la alimentación. Característicamente entre los ataques de tos el paciente presenta un aspecto de total normalidad. Los accesos aumentan en intensidad durante 1-2 semanas, se estabilizan durante 2-3 semanas y van disminuyendo progresiva-

mente. Otros síntomas relacionados con la tos son las hemorragias subconjuntivales, la epistaxis y las petequias en cara y cuello. La fiebre y la dificultad respiratoria son muy poco frecuentes, y su presencia nos obliga a descartar la presencia de sobreinfecciones o coinfecciones⁽⁶⁾. Durante la última fase o de convalecencia, los síntomas van remitiendo a lo largo de semanas o incluso meses, aunque pueden exacerbarse con nuevas infecciones respiratorias⁽⁶⁾.

Existen formas atípicas que aparecen con mayor frecuencia en niños previamente inmunizados, neonatos y adolescentes y adultos. La tos ferina del niño inmunizado tiende a ser más leve y más corta⁽⁶⁾. En lactantes menores de 3 meses puede ser un cuadro grave e incluso mortal^(2,5). Cerca de tres cuartas partes de los niños menores de 6 meses requieren hospitalización⁽⁵⁾. El periodo catarral es más corto, la presencia de gallo inspiratorio es más rara y aparecen con frecuencia cianosis y pausas de apnea, muchas veces sin tos paroxística acompañante. Es frecuente la complicación pulmonar en forma de bronconeumonía o atelectasias⁽⁶⁾. El cuadro clínico más grave es la llamada “tos ferina maligna”. Se caracteriza por tos paroxística, pausas de apnea y fallo respiratorio progresivo con bronconeumonía e hiperleucocitosis extrema, que conduce a hipertensión pulmonar e hipoxemia rápidamente progresivas, refractarias al tratamiento convencional, y que ocasiona shock y muerte en un 70% de los casos⁽⁶⁾. Otras complicaciones son las neurológicas, en forma de convulsiones (2%) o encefalopatía (0.5%), las nutricionales por los vómitos repetidos, y las debidas a los efectos de la presión durante los paroxismos de tos, como neumotórax, atelectasias, fracturas costales, epistaxis, hematomas subdurales, hernias o prolapso rectal⁽⁶⁾.

En adolescentes y adultos, la incidencia anual de infección es de 4-10 %, aunque en solo 0.4-1.5 % es sintomática. El síntoma más constante es la tos prolongada, siendo el diagnóstico de una cuarta parte de los casos con más de un mes de evolución⁽¹⁾. De hecho, la enfermedad muchas veces se diagnostica erróneamente de bronquitis o asma. Por tanto, la tos persistente de predominio nocturno, con o sin paroxismos, es el síntoma más frecuente en el adulto, siendo rara la tos cianósante, los vómitos postusivos y el estridor inspiratorio⁽¹⁾.

En 2005, los CDC de Atlanta emitieron unas definiciones de caso, desde el punto de vista clínico y de laboratorio⁽⁷⁾, que se resumen en la tabla I.

5. TRATAMIENTO.

En cuanto a la elección del antibiótico, existe consenso universal en emplear macrólidos⁽⁷⁻¹⁰⁾. La administración precoz (en fase catarral) de macrólidos puede reducir la intensidad y duración de la sintomatología, así como la contagiosidad^(8,10). De todos modos, en el mejor de los casos, el efecto sobre la clínica es escaso^(8,10), y es nulo si se inicia a partir del día 14-21 del inicio de la tos^(8,10).

5.1. Fármacos de primera elección: macrólidos.

En la tabla II, se pueden observar los principales macrólidos empleados para la tos ferina, siendo la eritromicina la primera opción clásica, fundamentalmente dado su bajo coste. Sin embargo, la aparición de macrólidos igualmente eficaces y erradicadores de *B. pertussis* en nasofaringe^(10,11), pero con mayor cumplimiento terapéutico⁽¹¹⁾, debido al mejor perfil de tolerabilidad gastrointestinal y de dosificación-duración (menos dosis

Tabla I. Criterios diagnósticos de tos ferina (según los CDC de Atlanta) ⁽⁷⁾

Diagnóstico clínico	Tos de duración mayor de 2 semanas, más uno de los siguientes: <ul style="list-style-type: none"> – Tos paroxística – Gallo inspiratorio – Vómitos tras los accesos de tos sin otra causa aparente
Diagnóstico microbiológico (en muestra de origen nasofaríngeo)	Posibilidades: <ul style="list-style-type: none"> – Aislamiento de <i>Bordetella pertussis</i> – Reacción en cadena de la polimerasa positiva
Caso probable	Caso que cumple los criterios de diagnóstico clínico, pero no se ha podido demostrar microbiológicamente ni se ha podido filiar epidemiológicamente a un caso definitivo
Caso confirmado	Posibilidades: <ul style="list-style-type: none"> – Cualquier cuadro respiratorio con cultivo positivo para <i>Bordetella pertussis</i> – Cualquier cuadro que cumple los criterios de diagnóstico clínico, con PCR positiva para <i>Bordetella pertussis</i> o asociación epidemiológica a un caso con diagnóstico microbiológico

diarias y menor duración en días), hace que en las guías y revisiones actuales se dé la opción al médico para decidirse por el empleo de eritromicina o bien claritromicina o azitromicina ⁽⁷⁻⁹⁾ (ver tabla II).

En lactantes menores de 1 mes puede haber más problemas a la hora de elegir un macrólido. El uso de eritromicina se ha relacionado con la aparición de estenosis hipertrófica de píloro cuando se emplea a esa edad, sobre todo en los primeros 15 días de vida ⁽¹²⁾. El riesgo se ha calculado en 1-5 %. Dada la escasa experiencia existente con claritromicina o azitromicina, no se conoce su posible efecto sobre la estenosis de píloro ⁽¹²⁾. Sólo existen algunos datos con azitromicina, y los CDC de Atlanta lo han considerado el macrólido preferido en este grupo de edad ⁽⁷⁾; no obstante, la dosis de azitromicina recomen-

dada parece excesiva y no está validada ni por el laboratorio farmacéutico (que no incluye a los menores de 3 meses en las indicaciones del producto por falta de estudios) ni por investigaciones fiables independientes, lo cual pone en entredicho su empleo.

A partir del mes de vida se puede emplear cualquiera de los tres macrólidos, y aunque los datos sobre claritromicina y azitromicina son más limitados que con eritromicina en lactantes de 1-6 meses, los estudios existentes sugieren los mismos resultados que con eritromicina ⁽⁷⁾. También en este caso, la indicación y posología sugeridas de azitromicina y claritromicina no están aprobadas, y de hecho la ficha técnica de ambos los desaconseja en menores de 6 meses por falta de estudios.

La mayoría de las guías actuales ^(7, 8) recomiendan 14 días cuando se emplea etilsucci-

Tabla II. Dosis de los principales macrólidos empleados en el tratamiento y quimioprofilaxis de la tos ferina.			
	ERITROMICINA	CLARITROMICINA	AZITROMICINA
< 1 mes	Uso discutible*	No recomendable (no datos)	10 mg/kg/24 hs, 5 días (datos limitados)
1 a 5 meses	40-50 mg/kg/d cada 6 hs, 14 días	15 mg/kg/d, cada 12 hs, 7 días (datos limitados)	10 mg/kg/24 hs, 5 días (datos limitados)
6 meses a 14 años	40-50 mg/kg/d, cada 6 hs, (máx: 2 gr/día) 14 días	15 mg/kg/d cada 12 hs, (máx: 1 gr/día) 7 días	1er día: 10mg/kg (max: 500 mg/día) 2º-5º día: 5 mg/kg/d (max: 250 mg/día)
Adultos	500 mg/6 hs, 14 días	500 mg/12 hs, 7 días	1er día: 500 mg 2º-5º día: 250 mg/día

*Uso discutible dado que se han descrito casos de estenosis hipertrófica de píloro relacionados con su empleo a esta edad (7,12). EHP: estenosis hipertrófica de píloro.

nato de eritromicina. Pero se ha observado la misma eficacia con 7 días de estolato de eritromicina (7). La duración de claritromicina y azitromicina se describe en la tabla II.

5.2. Fármacos de segunda elección: Trime-toprim-sulfametoxazol.

Está indicado si existe alergia o intolerancia a los macrólidos. No está indicado por sospecha de resistencia a macrólidos, ya que ésta es excepcional (<1 % en EEUU). La dosis recomendada es de 8 mg/kg/día, cada 12 hs (máximo 160 mg/12 hs), durante 7-14 días (7). Está contraindicado en menores de 1-2 meses.

5.3. Tratamiento adyuvante.

Dada la intensa y molesta sintomatología de la tos ferina, se emplean gran diversidad de fármacos, con mayor o menor efectividad, como antitusígenos (codeína), corticoides sistémicos o inhalados, o broncodilatadores

inhalados. Para las pausas de apnea en el lactante puede emplearse cafeína, que está desplazando al clásico salbutamol oral. Otras medidas pueden llegar a ser la oxigenoterapia-ventilación mecánica y la antibioterapia empírica ante sospecha de sobreinfección bacteriana. Existen casos publicados de tos ferina maligna tratados con éxito con exanguinotransfusión (13).

6. MEDIDAS PREVENTIVAS.

El mantenimiento de una alta tasa de cobertura vacunal en niños, adolescentes y adultos, evitando además la exposición de los lactantes y otros sujetos de alto riesgo de adquirir tos ferina, son las medidas más efectivas en el control de esta enfermedad. La erradicación de *B. pertussis* de la nasofaringe de los sujetos infectados, sintomáticos y asintomáticos, es también vital para la disminución de la circulación de esta bacteria

en la comunidad. Se ha observado como en sujetos sintomáticos, la erradicación espontánea no sucede hasta pasadas al menos 3-4 semanas del inicio de la tos en la mayoría de casos, llegando a ser incluso superior a 6 semanas en lactantes no vacunados⁽⁷⁾. La prevención se basa sobre todo en dos pilares: la quimioprofilaxis de los contactos del caso índice y la vacunación.

6.1. Quimioprofilaxis post-exposición.

Se centra en la administración precoz de macrólidos a los contactos de los casos índice: convivientes asintomáticos, en los que la tasa de ataque llega a ser del 80-90 %, y lactantes incorrectamente vacunados de guarderías⁽⁷⁾. Esta indicación debe llevar mayor énfasis, recomendándose el seguimiento estrecho del cumplimiento, en lactantes menores de 12 meses⁽⁹⁾ y sus convivientes, mujeres en el tercer trimestre del embarazo y sujetos con enfermedades de base con riesgo especial para tos ferina grave⁽⁷⁾. No está indicado en compañeros de clase en colegios o institutos, dado el retraso habitual en el diagnóstico del caso índice y las obvias dificultades de implantación de una quimioprofilaxis correcta⁽⁸⁾.

En todos los consensos y revisiones⁽⁷⁻¹⁰⁾, la recomendación es emplear los mismos fármacos, dosis y duración que las comentadas anteriormente para el tratamiento de los casos (tabla I). El empleo de claritromicina o azitromicina pueden ser opciones igual o más válidas que la clásica eritromicina⁽⁷⁾.

En cuanto al momento del inicio de la quimioprofilaxis, se aconseja que sea lo más precoz posible, siendo más efectiva cuanto antes se inicie. Probablemente esta efectividad sea muy baja si se inicia más allá de los 12 días de la exposición al inicio de la tos paroxística del caso índice, y nula, y por tan-

to no recomendable, si han pasado ya más de 21 días⁽⁷⁾. En realidad, este concepto invita al pesimismo en cuanto a las medidas de quimioprofilaxis en tos ferina, dada la dificultad habitual, en la práctica diaria, para el diagnóstico clínico y microbiológico del caso índice. Además, no existe una evidencia clara del beneficio de la quimioprofilaxis para la prevención del cuadro clínico, aunque si como control de la circulación de la Bordetella. La única excepción a esta recomendación se dará en neonatos, donde la tos ferina es potencialmente tan grave que no se tendrá en cuenta el tiempo que haya pasado desde la exposición⁽⁷⁾.

6.2 Vacunación.

Los inconvenientes para la identificación de los casos de tos ferina, así como los problemas inherentes al tratamiento y quimioprofilaxis correctos, además de su dudosa eficacia, hacen que la mejor medida preventiva para el control de esta enfermedad sea la vacunación. En nuestro país, la estrategia vacunal actual consiste en la administración de la vacuna anti-pertussis acelular en el esquema de primovacunación a los 2, 4 y 6 meses de vida, con refuerzos a los 15-18 meses y 4-6 años. A pesar de elevadas coberturas, esta estrategia es insuficiente, ya que la pérdida de la inmunidad vacunal a los 6-10 años de la dosis de los 4-6 años de edad provoca la aparición de casos en adolescentes y adultos.

A continuación se presentan una serie de estrategias potenciales recomendables para el control de la enfermedad en nuestro medio:

a. Vacunación universal de adolescentes y de adultos.

La reciente creación de una vacuna anti-pertussis tipo adulto (dTpa), con una baja carga antigénica de difteria, pertussis y teta-

nos, se postula como la mejor solución a este problema. Se administra en dosis única, con un refuerzo cada 10 años. En el año 2006, EEUU inició la vacunación sistemática en sujetos entre los 11 y 18 años de edad, debiéndose esperar 5 años de la última dosis de tétanos o al menos 2 años si se trata de una persona de riesgo (o sus convivientes) de padecer un cuadro grave⁽¹⁴⁾. Existen estudios de coste-efectividad que también avalan la vacunación a esta edad⁽¹⁴⁾, así como su excelente perfil de seguridad⁽¹⁴⁾. Actualmente, está incluida como posibilidad en el calendario de vacunación de adultos de EEUU⁽¹⁵⁾.

b. Vacunación selectiva de adolescentes y adultos: “estrategia del nido”. En caso de imposibilidad económica y/o logística para la vacunación universal de adolescentes y adultos, la estrategia más razonable es vacunar a los convivientes de los lactantes pequeños (grupo más susceptible de padecer un cuadro grave e incluso letal).

c. Vacunación selectiva de adolescentes y adultos: vacunación antitetánica. La vacuna dTpa tiene aprobada la indicación del manejo de heridas potencialmente tetanígenas en personas que han recibido un esquema de vacunación antitetánico previo.

BIBLIOGRAFÍA

1. World Health Organization Pertussis vaccines WHO position paper. *Weekly Epidemiological Record* 2005; 80: 31-9.
2. Celentano P, Massari M, Paramatti D, Salmaso S, Tozzi AE; EUVAC-NET Group. Resurgence of pertussis in Europe. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 761-5.
3. Cherry JD, Grimpel E, Guiso N, Heininger U, Mertsola J. Defining pertussis epidemiology: clinical, microbiologic and serologic perspectives. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: S25-34.
4. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: S58-61.
5. Moraga F, Roca J, Méndez C, Rodrigo C, Pineda V, Martínez A, et al. Epidemiology and surveillance of pertussis among infants in Catalonia, Spain, during 1997-2001. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: 510-3.
6. Long SS, Edwards KM. Bordetella pertussis (Pertussis) and other species. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG. *Principles and Practice of Pediatric Infectious Diseases*. 3th ed. New York: Churchill Livingstone Inc; 2008. p. 858-66.
7. Centers for Disease Control and Prevention. Recommended antimicrobial agents for treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC guidelines. *MMWR* 2005; 54 (RR-14): 1-16.
8. Committee on Infectious Diseases, The American Academy of Pediatrics. Pertussis. In: Pickering LK, ed. *2006 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases*. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006. p. 498-520.
9. National Advisory Committee on Immunization. National consensus conference on pertussis, Toronto, Canada, May 25-28, 2002. *Can Commun Dis Rep* 2003; 2953: 23.
10. Altujani S, Kukuruzovic R, Curtis N, Massie J. Antibiotics for whooping cough (pertus-

- sis). The Cochrane Database and Systematic Reviews, 2005. Issue 1, Art. No.: CD004404.pub2.DOI:10.1002/14651858.CD004404.pub2, 1-44. 1-24-2005. Disponible en: <http://www.cochrane.org/reviews/en/ab004404.html>.
11. Lebel MH, Mehra S. Efficacy and safety of clarithromycin versus erythromycin for the treatment of pertussis: a prospective, randomized, single blind trial. *Pediatr Infect Dis J* 2001; 20: 1149-54.
 12. Hauben M, Amsden GW. The association of erythromycin and infantile hypertrophic pyloric stenosis: causal or coincidental? *Drug Saf* 2002; 25: 929-42.
 13. Donoso AF, Cruces PI, Camacho JF, León JA, Kong JA. Exchange transfusion to reverse severe pertussis-induced cardiogenic shock. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25: 846-8.
 14. Centers for Disease Control and Prevention. Preventing tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR* 2006; 55 (RR-3): 1-43.
 15. Centers of Diseases Control and Prevention (CDC). Recommended adult immunization schedule - United States, October 2007-September 2008. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/recs/schedules/adult-schedule.htm>