

## Tosferina neonatal y del lactante

Dr. José Uberos Fernández  
Profesor Titular de Universidad acreditado.  
Universidad de Granada

Ultima revisión: 22 de Agosto de 2013

En España, a pesar de mantener elevadas coberturas de vacunación, se observan ciclos epidémicos de tos ferina cada 3-5 años, con un aumento en la incidencia desde el año 2010, como está ocurriendo en países de nuestro entorno. Este incremento de incidencia afecta a niños menores de un año, sobre todo a menores de dos meses que todavía no han recibido la vacuna y a adolescentes y adultos mayores de 15 años de edad.

La evidencia disponible muestra que las vacunas acelulares frente a tos ferina son efectivas para prevenir la enfermedad, aunque proporcionan una protección a corto plazo. La vacunación sistemática del lactante con primovacuna y dos dosis de recuerdo antes de los 6 años es probablemente el esquema que ofrece mayor protección a los niños frente a tos ferina. Las estrategias de vacunación dirigidas a adolescentes, adultos y familiares y cuidadores de un recién nacido no muestran evidencia sólida de disminución de la carga de enfermedad en lactantes a nivel poblacional. En el momento actual hay importantes cuestiones pendientes en relación con la vacunación de embarazadas y la vacunación del neonato. El ministerio de Sanidad ha publicado recientemente un Informe donde se revisa el Programa de vacunación frente a la tosferina en España y se proponen estrategias comunes de vacunación en todas las Comunidades Autónomas ([Ver informe](#)).

En las últimas décadas hemos asistido a un aumento de los casos de tosferina durante el periodo neonatal; resultado de un aumento del número de diagnósticos tras incorporarse técnicas diagnósticas más sensibles a la batería de pruebas habituales, disminución del estado inmunitario de adolescentes y adultos. Los casos de tosferina neonatales son especialmente graves, con un riesgo de fallecimiento mayor que a otras edades, que puede llegar al 3%. En L. A. Castagnini and F. M. Munoz. [Clinical Characteristics and Outcomes of Neonatal Pertussis: A Comparative Study. J Pediatr 156 \(3\):498-500, 2010](#) (1); se describen los hallazgos clínicos de la tosferina neonatal y se comparan con los hallazgos propios de otras enfermedades respiratorias no pertusis a esta edad. El diagnóstico de tosferina en el estudio se realiza por PCR. De 216 neonatos estudiados, el 15% tuvo un resultado positivo para tosferina y el 66% positivo para virus respiratorio sincitial, 18% positivo para rinovirus, parainfluenza en 9% e influenza A en 6%. Como datos analíticos cabe destacar que el recuento absoluto de linfocitos es significativamente mayor en los pacientes con tosferina aunque este dato no se correlaciona con severidad clínica. Los requerimientos de ventilación mecánica son significativamente mayores para los pacientes con tosferina en relación a los pacientes en tosferina.

La transmisión de la mayoría de las infecciones respiratorias en el neonato se producen a través del contacto doméstico con familiares cercanos. Las observaciones derivadas del estudio de Castagnini LA y cols., sugiere que la adquisición de tosferina

por el neonato se produce a través del contacto con los padres, a diferencia de las infecciones virales que suelen derivarse del contacto con hermanos. De estos datos se pueden derivar diversas estrategias de prevención de tosferina en neonatos. La inmunización frente a tosferina en adolescente y adultos, mediante la vacuna dTpa (Boostrix ®) es una buena estrategia. Otra estrategia propuesta consiste en la inmunización de la gestante, lo que supone un paso efectivo de anticuerpos a través de la placenta, con protección del recién nacido hasta la edad de 4 meses sin interferir con las dosis vacunales administradas. Los intentos de inmunización del recién nacido obtienen resultados menos consistentes.

### **Análisis histórico.**

Las primeras descripciones clínicas de tos ferina datan de Guillaume de Baillou (1538–1616), quien describe una epidemia desarrollada en París en 1578, refiriéndose como Coqueluche a esta enfermedad; aunque ya Hipócrates (400 DC) había hecho referencia a este proceso, refiriendo como "quinta" los accesos de tos característicos de este proceso. La reciente aparición de brotes epidémicos en países con amplia cobertura vacunal frente a *B. pertussis* hacen que esta enfermedad siga manteniendo nuestra atención. A este respecto, Nicholas Wood and Peter McIntyre. [Pertussis: review of epidemiology, diagnosis, management and prevention. Paediatric Respiratory Reviews 9 \(3\):201-212, 2008](#) (2); y Florens G. A. Versteegh, Joop F. P. Schellekens, André Fleer, John J. Roord. [Pertussis: a concise historical review including diagnosis, incidence, clinical manifestations and the role of treatment and vaccination in management. Review in Medical Microbiology 16:79-89, 2005](#) (3), publican dos buenas revisiones al respecto.

### **Microbiología.**

El género Bordetella agrupa a 7 especies: *B. pertussis*, *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica*, *B. avium* (también denominada *Alcaligenes faecalis*), *B. hinzii* (también denominada *A. faecalis* tipo II), *B. holmesii*, *B. trematum* y *B. petrii*. Las tres primeras especies son las habitualmente implicadas en el cuadro clínico de tos ferina; y sólo *B. pertussis* es patógeno obligado humano. Con morfología de cocos y características tintoriales de Gram negativos tienen un tamaño de 0.4 x 0.8 µm. Son capsulados, aerobios estrictos y no producen esporas, morfológicamente difíciles de diferenciar del género Haemophilus.

### **Patogénesis.**

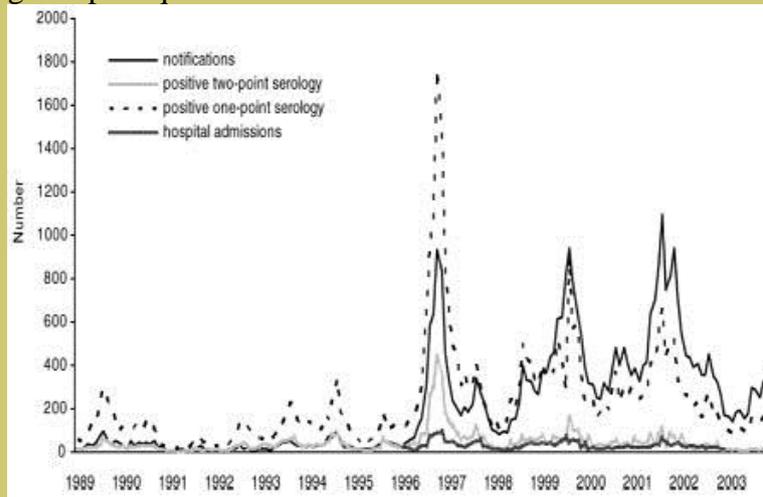
Tras la colonización inicial, la bacteria crece en las membranas del tracto respiratorio superior. Se liberan diversos factores de virulencia entre los que se incluyen: adenilatoclasa, toxina pertúsica, hemaglutinina filamentosa, pertactina, citotoxina traqueal y toxina dermonecrótica. La bacteriemia no suele ocurrir. En el ser humano en respuesta a la infección tiene lugar una hiperplasia linfoide peribronquial, seguida de necrosis e infiltración de leucocitos en bronquios, tráquea y laringe; lo que contribuye al desarrollo de peribronquiolitis, atelectasias y enfisema.

La reacción inmunitaria desarrollada frente a *B. pertussis* no protege frente a otras especies de Bordetella. Recientemente se ha demostrado que los anticuerpos frente a pertactina son esenciales en la fagocitosis de *B. pertussis*; y que la inmunogenicidad puede verse incrementada por la presencia de toxina pertúsica.

## Epidemiología.

La tos ferina origina de 10-20 millones de casos al año, de los cuales el 90% ocurren en países desarrollados, con 200.000-400.000 fallecimientos al año. En algunos países se ha encontrado un aumento de la incidencia desde 1990, la imagen que reproduzco está tomada del artículo que me sirve de base para el presente artículo, en ella se muestran picos de máxima incidencia en los últimos años en Holanda. En USA la incidencia anual de tosferina en menores de 4 meses se ha incrementado desde 63.4 casos por 100.000 habitantes en la década de los 80, a 88.7 casos por 100.000 habitantes en la década de los 90.

Durante el periodo de 1960 a 1980 se observó una disminución de la diversidad genotípica que coincidió con la introducción de la vacuna y que se ha seguido en las



últimas décadas de un aumento del polimorfismo genético, responsable en cierta medida de los repuntes de incidencia que hemos comentado.

En la mayoría de los países *B. pertussis* es endémico con ciclos epidémicos cada 4 años en los países con alta cobertura vacunal y cada 2-3 años en los menos

cubiertos. *B. pertussis* es muy contagioso. La vía respiratoria, por medio de secreciones contaminadas aerosolizadas y necesariamente entre humanos que son más contagiosos al inicio de la fase catarral, son los requisitos de una infección que ocurre generalmente entre los meses de Julio a Octubre. La situación de portador crónico en humanos no esta documentada.

La infección o la vacunación por *B. pertussis* genera inmunidad que no necesariamente es de por vida. El nivel de anticuerpos frente a toxina pertúsica, pertactina, hemaglutinina filamentosas, son los indicadores habitualmente utilizados para evaluar el grado de protección. Los estados de protección parcial, observados con cierta frecuencia en adultos, pueden dar lugar a una infección con tos persistente de más de 7 días sin otra sintomatología, periodo durante el cual el sujeto puede contagiar a sujetos más vulnerables.

La vacunación sistemática durante la infancia ha originado una disminución de la oportunidad de recibir dosis booster de pertussis lo que unido a la disminución de la inmunidad frente a tosferina con los años a originado un aumento de la susceptibilidad a la infección por pertussis durante la adolescencia. Se estima que la duración de la protección después de recibir la vacuna de células enteras es de 4 a 14 años, después de vacunar con DTPa la duración de la protección es de 5-6 años. Se estima que para conferir protección frente a pertussis son precisas dos o más dosis de vacuna. Se estima que los adultos y particularmente los padres son una vía importante de transmisión de tosferina a los lactantes más pequeños. Se ha sugerido que algunas cepas

de *Bordetella pertussis* se han adaptado a expresar toxina pertúsica y pertactina distintas a las incluidas en la vacuna, lo que restaría efectividad a la vacuna.

### **Manifestaciones clínicas.**

Van a depender del estado de vacunación del paciente. El periodo de incubación: de 5 a 10 días, con un límite en 21 días. El curso clínico se puede dividir en tres estadios:



- Fase catarral: con una duración de 1-2 semanas y caracterizada por la presencia de fiebre moderada, rinorrea y tos progresiva. Al final de la fase catarral está presente leucocitosis marcada (de hasta 100.000 leucocitos/mcl) con linfocitosis relativa.

- Periodo de estado. Se caracteriza por la aparición de tos espasmódica con gallo inspiratorio y a menudo acompañada de cianosis y vómitos. Entre episodios el paciente puede permanecer asintomático. Los episodios de tos son más frecuentes por la noche, con una media de unos 15 episodios diarios. Durante las primeras 1-2 semanas los episodios se hacen progresivamente más frecuentes, para ir disminuyendo de intensidad en la 3<sup>a</sup>-4<sup>a</sup> semanas. En lactante menores de 6 meses, el gallo inspiratorio puede no estar presente, pero se hacen más evidentes las pausas de apnea.

- Fase de convalecencia. de 1-3 semanas de duración, se caracteriza por una disminución progresiva de la tos.

Los datos clínicos de sospecha de tosferina incluyen:

- Tos de más de 2 semanas de duración
- Paroxismos.
- Gallo inspiratorio.
- Vómitos después de la tos.

Los datos de sospecha epidemiológica incluyen:

- Los contactos estrechos pueden ser infecciosos desde la fase catarral hasta 3 semanas después del inicio de la tos.
- Evidencia de enfermedad confirmada por laboratorio en uno de los casos.
- Los contactos comienzan la enfermedad 6-20 días después de producirse éste.

### **Complicaciones.**

En lactantes menores de 6 meses, donde tienen lugar hasta el 72% de las complicaciones, se han descrito bronconeumonía (17%), convulsiones (2%), encefalopatía aguda (0.5%).

## **Diagnóstico.**

Los criterios diagnóstico de tos ferina fueron establecidos por la OMS en el año 2000, que incluye la existencia de tos de al menos 2 semanas de duración y al menos uno de los siguientes síntomas sin otra causa que los justifique:

- Paroxismos de tos.
- Gallo inspiratorio o vómito postusivo.

Los criterios de confirmación son aislamiento de *B. pertussis* o detección de su secuencia genética por PCR o dos serologías positivas con títulos crecientes a intervalos de 15 días. Tanto PCR como cultivo obtienen su máxima rentabilidad al inicio de la infección, en tanto al final del periodo de estado la serología tiene mas rentabilidad diagnóstica.

Si los síntomas tienen menos de 3 semanas de evolución puede considerarse para su diagnóstico la toma de un frotis nasofaríngeo para cultivo y PCR, se puede considerar la realización de una serología IgG frente a pertussis. Si la evolución desde el inicio de la tos es superior a 3 semanas considerar únicamente la realización de serología.

Diversos test permiten confirmar la presencia de tosferina:

- Cultivo frente a *Bordetella pertussis*: Requiere cultivo en medios especiales. El tiempo medio desde su siembra hasta la confirmación diagnóstica oscila entre 7-12 días. La sensibilidad de esta prueba es del 15% y la especificidad del 100%. El valor predictivo positivo (PPV) es del 100% y el valor predictivo negativo de la prueba es del 88%.
- Reacción en cadena de la polimerasa. Permite confirmar el diagnóstico en 1 - 2 días. Su resultado no se interfiere por la utilización de antibióticos. La sensibilidad de esta prueba es del 94% y su especificidad es del 97%. Su VPP es del 84% y su VPN del 99%.
- Inmunofluorescencia directa. Permite también confirmar el diagnóstico con rapidez. Puede utilizarse cuando existe alta sospecha clínica y el cultivo es negativo. La sensibilidad de esta prueba es del 52% y la especificidad del 98%. El PPV es del 83% y el VPN es del 92%.
- Serología. Su utilización no se recomienda por el CDC. Tanto la especificidad como la sensibilidad son variables según el laboratorio

## **Diagnóstico diferencial.**

La infección por *B. pertussis* es clínicamente difícil de diferenciar de otras infecciones originadas por adenovirus, virus respiratorio sincitial, influenzavirus, parainfluzavirus, *Chlamidia pneumoniae* o *Mycoplasma pneumoniae*.

## **Profilaxis y tratamiento**

Aunque la vacunación ha originado una importante disminución en la incidencia de tos ferina, todavía se registran brotes epidémicos en los países con alta cobertura vacunal. Se considera que aproximadamente el 80% de la población infantil mundial

esta vacunada frente a la tos ferina. En la vacunación sistemática frente a la tosferina se utilizaron inicialmente lisados de bacterias, que posteriormente se ha sustituido por la vacunación frente a la hemaglutinina filamentosa, pertactina y toxina pertúsica, que constituyen la vacuna acelular.

Tanto *Bordetella pertussis*, como *B. parapertussis* son susceptibles a la mayoría de los antibióticos in vitro, y resistentes a la mayoría de las cefalosporinas orales. El antibiótico más ampliamente utilizado para tratar las infecciones relacionadas con esta bacteria ha sido la eritromicina. Desde 1994, se han venido comunicando casos de cepas de *B. pertussis* resistentes a la eritromicina, el mecanismo desarrollado por la bacteria parece consistir en una mutación en el punto de unión del antibiótico al gen RNA del ribosoma 23S de la bacteria; estos aspectos pueden consultarse en: K. E. Wilson, P. K. Cassiday, T. Popovic, G. N. Sanden. [Bordetella pertussis isolates with a heterogeneous phenotype for erythromycin resistance. J Clin Microbiol. 40 \(8\):2942-2944, 2002](#) (4). La dosis de eritromicina habitualmente recomendada es de 15-20 mg/Kg/día repartida en 3-4 dosis durante un periodo de 14 días. Una reciente revisión Cochrane recomienda la utilización de azitromicina y claritromicina como antibióticos de primera línea en su tratamiento. La azitromicina a 10-12 mg/Kg/día en una dosis diaria durante 5 días o la claritromicina a 15-20 mg/Kg/día repartida en 2 dosis durante 7 días pueden resultar igualmente efectivas. El tratamiento antibiótico durante la fase catarral disminuye la duración y severidad de los síntomas, sin embargo durante la fase paroxística la utilidad del tratamiento antibiótico es discutida. En pacientes mayores de 2 meses con alergia a macrólidos una alternativa útil de tratamiento puede ser el cotrimoxazol.

La primera línea de profilaxis frente a *B. pertussis* descansa en el uso de la vacuna frente a tosferina. La utilización de quimioprofilaxis antibiótica en contactos domésticos de un caso índice se indica según las distintas guías de práctica clínica en lactantes de corta edad o sujetos de cualquier edad que no están completamente inmunizados por la vacuna. La dosis habitualmente recomendada es:

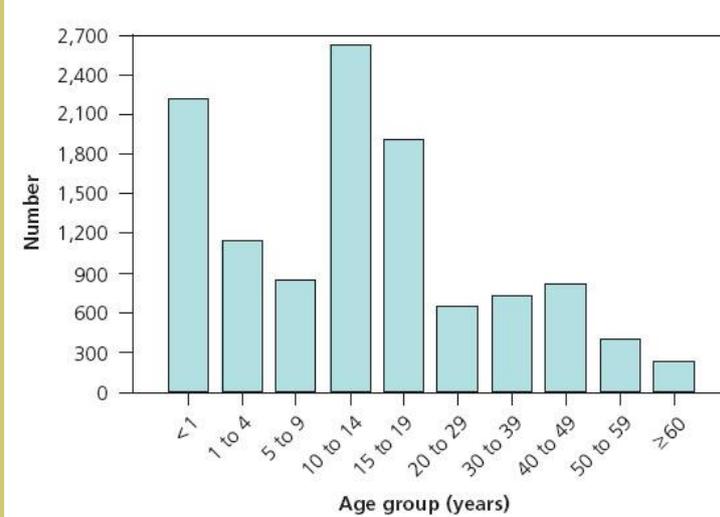
- Menores de 2 años: Eritromicina 125 mg/6 h
- De 2 a 8 años: 250 mg/6h.
- Mayores de 8 años: 250-500 mg/6h.

La duración de la quimioprofilaxis es aproximadamente de 7 días.

Estos aspectos son recogidos en el trabajo de C. H. Von Konig. [Use of antibiotics in the prevention and treatment of pertussis. Pediatr Infect.Dis.J 24 \(5 Suppl\):S66-S68, 2005](#) (4). Para otros autores (H. Dodhia, N. S. Crowcroft, J. C. Bramley, E. Miller. [UK guidelines for use of erythromycin chemoprophylaxis in persons exposed to pertussis. J Public Health Med 24 \(3\):200-206, 2002](#)) (5), la quimioprofilaxis antibiótica en los contactos domésticos de tosferina es de escaso valor y únicamente mantienen su indicación para los recién nacidos y lactantes de corta edad.

Antes de la utilización sistemática de la vacuna el 90% de los casos de tosferina ocurrían en niños de menos de 10 años. La inmunidad con la vacuna no es completa durante el primer año de vida, lo que explica que pese a la vacunación puedan observarse casos de tos ferina durante este periodo.

En sujetos adolescentes y adultos vacunados pueden desarrollarse



manifestaciones atípicas de la enfermedad; representan casos donde la vacuna a inducida una inmunidad incompleta. El interés de estos casos estriba en que frecuentemente no son diagnosticados y por tanto no son tratados, pudiéndose extender la infección al resto de la población susceptible.

D. S. Gregory.

[Pertussis: a disease affecting all ages. Am.Fam.Physician](#)

[74 \(3\):420-426, 2006](#) (6); revisan los diferentes test diagnósticos recomendados frente a pertussis y la conveniencia de revacunar en adolescentes o sujetos adultos.

Se sabe que la inmunidad frente a tosferina disminuye a los 4 - 12 años de la vacunación, lo que explica la mayor susceptibilidad actual en adolescente y niños, además de la observada durante el primer año de vida. Recientemente se ha recomendado por la FDA Norteamericana la utilización de una vacuna combinada con pertussis acelular con toxoide tetánico y diftérico (dTpa) para uso en adolescentes y adultos (Boostrix ®). Con esta vacuna de utilización entre los 10-18 años se ha disminuido entre un 62-92% la incidencia de tos ferina de presentación atípica en adolescentes y adultos. El artículo publicado por D.S. Gregory recoge la incidencia de Tos ferina en USA en el año 2003, según sus datos el 60% de los casos de tos ferina ocurren por encima de los 10 años, circunstancia que debe tenerse en cuenta para decidir la revacunación en jóvenes adolescentes y adultos.

## REFERENCIAS

- (1) Castagnini LA, Munoz FM. Clinical Characteristics and Outcomes of Neonatal Pertussis: A Comparative Study. *J Pediatr* 2010 Mar;156(3):498-500.
- (2) Wood N, McIntyre P. Pertussis: review of epidemiology, diagnosis, management and prevention. *Paediatric Respiratory Reviews* 2008 Sep;9(3):201-12.
- (3) Versteegh FGA, Schellekens JFP, Fleer A, Roord JJ. Pertussis: a concise historical review including diagnosis, incidence, clinical manifestations and the role of treatment and vaccination in management. *Review in Medical Microbiology* 2005;16:79-89.
- (4) Von Konig CH. Use of antibiotics in the prevention and treatment of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 2005 May;24(5 Suppl):S66-S68.
- (5) Dodhia H, Crowcroft NS, Bramley JC, Miller E. UK guidelines for use of erythromycin chemoprophylaxis in persons exposed to pertussis. *J Public Health Med* 2002 Sep;24(3):200-6.

(6) Gregory DS. Pertussis: a disease affecting all ages. *Am Fam Physician* 2006 Aug 1;74(3):420-6.