

Tos ferina

D. Moreno Pérez, F. Baquero Artigao,
C. Rodrigo Gonzalo de Liria**, M.J. Cilleruelo Ortega****

Unidad de Infectología e Inmunodeficiencias. Servicio de Pediatría. Hospital Materno-Infantil. Complejo Hospitalario Universitario Carlos Haya. Málaga. *Unidad de Infectología Pediátrica. Hospital Infantil La Paz. Madrid. **Unidad de Enfermedades Infecciosas e Inmunología Clínica. Servicio de Pediatría. Hospital Universitario “Germans Trias i Pujol”. Universidad Autónoma de Barcelona. Badalona, Barcelona. ***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⁽¹⁾, 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⁽³⁾. 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⁽⁴⁾.

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⁽¹⁾.



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 influenciada 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%⁽⁵⁾. Esta estrategia es especialmente apta para el diagnóstico de niños mayores de un año, adolescentes y adultos⁽⁵⁾. 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⁽⁵⁾.

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⁽⁵⁾. 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⁽⁵⁾, 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)⁽⁵⁾. Aun-

que 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 progresivamente. 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⁽⁵⁾. 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⁽⁵⁾.

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 corta⁵. En lactantes menores de 3 meses puede ser un cuadro grave e incluso mortal⁽⁴⁾. Cerca de tres cuartas partes de los niños menores de 6 meses requieren hospitalización⁽⁴⁾. El periodo catarral es más cor-

to, 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⁽⁵⁾. 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⁽⁵⁾. 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⁽⁵⁾.

En adolescentes y adultos, la incidencia anual de infección es del 4-10%, aunque en solo el 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. 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 cianósica, los vómitos postusivos y el estridor inspiratorio⁽⁵⁾.

En 2005, los CDC de Atlanta emitieron unas definiciones de caso, desde el punto de vista clínico y de laboratorio⁽⁶⁾, que se resumen en la tabla I.

TABLA I. Criterios diagnósticos de tos ferina (según los CDC de Atlanta)⁽⁶⁾.

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

5. TRATAMIENTO

En cuanto a la elección del antibiótico, existe consenso universal en emplear macrólidos⁽⁶⁻⁸⁾. La administración precoz (en fase catarral) de macrólidos puede reducir la intensidad y duración de la sintomatología, así como la contagiosidad^(7,8). De todos modos, en el mejor de los casos, el efecto sobre la clínica es escaso^(7,8), y es nulo si se inicia a partir del día 14-21 del inicio de la tos^(7,8).

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 prime-

ra opción clásica, fundamentalmente dado su bajo coste. Sin embargo, la aparición de macrólidos igualmente eficaces y erradicadores de *B. pertussis* en nasofaringe⁽⁸⁾, pero con mayor cumplimiento terapéutico, debido al mejor perfil de tolerabilidad gastrointestinal y de dosificación-duración (menos dosis 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^(6,7) (véase 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 este-

TABLA II. Dosis de los principales macrólidos empleados en el tratamiento y quimioprofilaxis de la tos ferina. EHP: estenosis hipertrófica de píloro.

	Eritromicina	Claritromicina	Azitromicina
< 1 mes	Uso discutible*	No recomendable (no datos)	10 mg/kg/24 h, 5 días (datos limitados)
1 a 5 meses	40-50 mg/kg/día, cada 6 h, 14 días	15 mg/kg/día, cada 12 h, 7 días (datos limitados)	10 mg/kg/24 h, 5 días (datos limitados)
6 meses a 14 años	40-50 mg/kg/día, cada 6 h (máx.: 2 g/día) 14 días	15 mg/kg/día cada 12 h (máx.: 1 g/día) 7 días	1 ^{er} día: 10 mg/kg (máx.: 500 mg/día) 2 ^o -5 ^o día: 5 mg/kg/día (máx.: 250 mg/día)
Adultos	500 mg/6 h 14 días	500 mg/12 h 7 días	1 ^{er} día: 500 mg 2 ^o -5 ^o día: 250 mg/día

*Nota: *Uso discutible dado que se han descrito casos de estenosis hipertrófica de píloro relacionados con su empleo a esta edad^(6,9).*

nosis hipertrófica de píloro cuando se emplea a esa edad, sobre todo en los primeros 15 días de vida⁽⁹⁾. El riesgo se ha calculado en el 1-5%. Dada la escasa experiencia existente con claritromicina o azitromicina, no se conoce su posible efecto sobre la estenosis de píloro⁽⁹⁾. Sólo existen algunos datos con azitromicina, y los CDC de Atlanta lo han considerado el macrólido preferido en este grupo de edad⁽⁶⁾; no obstante, la dosis de azitromicina recomendada 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⁽⁶⁾. 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^(6,7) recomiendan 14 días cuando se emplea etilsuccinato de eritromicina. Pero se ha observado la misma eficacia con 7 días de estolato de eritromicina⁽⁶⁾. La duración de



claritromicina y azitromicina se describe en la tabla II.

5.2. Fármacos de segunda elección: trimetoprim-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 EE.UU.). La dosis recomendada es de 8 mg/kg/día, cada 12 h (máximo 160 mg/12 h), durante 7-14 días⁽⁶⁾. 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 datos a favor de la leuco-deplección urgente en casos de tos ferina grave⁽¹⁰⁾.

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⁽⁶⁾. La prevención se basa sobre todo en dos pilares: la quimioprofilaxis de los contactos del caso índice y la vacunación.

6.1. Quimioprofilaxis posexposición

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⁽⁶⁾. Esta indicación debe llevar mayor énfasis, recomendándose el seguimiento estrecho del cumplimiento, en lactantes menores de 12 meses y sus convivientes, mujeres en el tercer trimestre del embarazo y sujetos con enfermedades de base con riesgo especial para tos ferina grave⁽⁶⁾. 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⁽⁷⁾.

En todos los consensos y revisiones⁽⁶⁻⁸⁾, 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⁽⁶⁾.

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 tanto no recomendable, si han pasado ya más de 21 días⁽⁶⁾. 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⁽⁶⁾.

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 primovacuna 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 vacuna anti-pertussis tipo adulto (dTpa), con una baja carga antigénica de difteria, pertussis y tétanos, se postula como la mejor solución a este problema, habiendo demostrado ser segura en personas que hayan recibido hasta 5 dosis previas durante la infancia⁽¹¹⁾. Se administra en dosis única, a ser posible en la adolescencia. Diversos organismos oficiales recomiendan esta práctica, incluido el Comité Asesor de Vacunas de la AEP⁽¹²⁾. En nuestro país, solamente está incluida en el calendario de Ceuta y Melilla. Por otro lado, desde el año 2006, EE.UU. realiza vacunación sistemática entre los 11 y 18 años de edad⁽¹³⁾, y también está incluida como dosis única en el calendario de adultos⁽¹⁴⁾.
- 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)⁽¹⁾.
- c. **Vacunación de madres posparto.** Actualmente, los CDC recomiendan en aquellas madres sin antecedente de vacunación con dTpa, la reciban lo antes posible tras el parto⁽¹⁵⁾.
- d. **Vacunación selectiva de adolescentes y adultos: vacunación antitetá-**



nica. 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 (WHO). Pertussis vaccines: WHO position paper. *Weekly Epidemiol Rec.* 2010; 85: 385-400.
2. European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). EUVAC-NET. Pertussis Surveillance Annual Report 2009. Disponible en: www.euvac.net (último acceso: 1 de diciembre de 2010).
3. 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.
4. 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.
5. Long SS, Edwards KM. Bordetella pertussis (Pertussis) and other species. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG, eds. *principles and practice of pediatric infectious diseases.* 3th ed. New York: Churchill Livingstone Inc; 2008. p. 858-66.
6. 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.
7. Committee on Infectious Diseases, The American Academy of Pediatrics. Pertussis. En: Pickering LK, ed. *2009 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases.* 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009. p. 504-19.
8. Altunajji SM, Kukuruzovic RH, Curtis NC, Massie J. Antibiotics for whooping cough (pertussis). *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007, Issue 3. Art. No.: CD004404. DOI: 10.1002/14651858.CD004404.pub3
9. Maheshwai N. Are young infants treated with erythromycin at risk for developing hypertrophic pyloric stenosis? *Arch Dis Child.* 2007; 92: 271-3.
10. Rowlands HE, Goldman AP, Harrington K, Karimova A, Brierley J, Cross N, et al. Impact of rapid leukodepletion on the outcome of severe clinical pertussis in young infants. *Pediatrics.* 2010; 126: e816-27.
11. Liese JG, Rieber N, Malzer T, Ocak M, Johnson DR, Decker MD, et al. Reactogenicity of tetanus, diphtheria, 5-component acellular pertussis vaccine administered as a sixth consecutive acellular pertussis vaccine dose to adolescents. *Pediatr Infect Dis J.* 2010; 29: 1067-71.
12. Comité Asesor de Vacunas de la AEP. Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2011. Disponible en: www.aeped.es.
13. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommended immunization schedules for persons aged 0 through 18 years-United States, 2010. *MMWR.* 2010; 58 (No.51-52): 1-4.
14. Centers of Diseases Control and Prevention (CDC). Recommended adult immunization schedule-United States, 2010. *MMWR.* 2010; 59(1).
15. Centers of Diseases Control and Prevention (CDC). Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants. *MMWR.* 2008; 59(57): 1-47.