



REVISIÓN BIBLIOGRÁFICA

TOSFERINA, UNA ENFERMEDAD PREVALENTE

Gustavo Durán Bolaños¹
Cintha Monge Castro²
Giovanni Herrera Mora³
Mark Gamboa Montero⁴

Resumen

El incremento a nivel mundial de vacunación contra tosferina ha reducido sustancialmente la morbilidad y mortalidad asociada a esta enfermedad. Sin embargo, en los últimos años, el patrón epidemiológico de esta en países con altas tasas de vacunación ha cambiado radicalmente. Se ha postulado que la pérdida de inmunidad en adolescentes y adultos ha permitido que estos actúen como reservorios transmitiendo así la enfermedad a la población más susceptible. Costa Rica no es la excepción, según datos del Ministerio de Salud la cantidad de casos reportados de tosferina ha aumentado notablemente en los últimos años.

Existen múltiples test de laboratorio utilizados para el diagnóstico de la enfermedad, todos con sus ventajas y desventajas, por lo cual los expertos recomiendan el uso combinado de estos según la etapa en que se encuentra la enfermedad para aumentar así las probabilidades diagnósticas. Estos planteamientos así como los aspectos más importantes de esta enfermedad se discuten a continuación.

Palabras claves

Tos Ferina, Bordetella pertussis, Vacuna contra la Tos Ferina

Abstract

An increase on vaccination worldwide has significantly reduced the sickness rate and mortality due to tosferine. However, during last years, the epidimolgy of this disease in countries with high vaccination coverage has changed, with a trend to increase. It has been proposed the adolescents and adults that lose their immunity function as reservoirs of the disease, increasing the contagion to more susceptible individual such as children. According to the Costa Rican Ministry of Health, the incidence of the disease has increased substantially during last years, becoming a public health problem.

For the diagnosis of the disease there are multiple tests available, each one with its' advantages and disadvantages, according to the experts the recommendation is to combine them so that a certain diagnostic can be achieved. These hypothesis and the key elements of tosferine are discussed in this article.

Key Words

Whooping Cough, Bordetella pertussis, Pertussis Vaccine

¹ Médico General. Licenciado en Medicina y Cirugía. Hospital Nacional de Niños.

² Médico General. Licenciada en Medicina y Cirugía.

³ Médico General. Licenciado en Medicina y Cirugía. Coopesalud, Área de Salud Pavas.

⁴ Médico General. Licenciado en Medicina y Cirugía. Centro de Salud Barva, Heredia. Correo electrónico: markleegm@hotmail.com

Recibido para publicación: 19 de noviembre de 2012. **Aceptado:** 15 de enero de 2013

Introducción

La tosferina es una enfermedad altamente contagiosa, causada por un coccobacilo gram negativo, la Bordetella Pertussis. Este es un patógeno exclusivo de los seres humanos, transmitido a través de las gotas de secreciones vía aérea. El periodo de incubación es de 5 a 21 días, y los brotes ocurren en ciclos cada 3-4 años. Con el incremento a nivel mundial de la vacunación contra tosferina se logró una reducción substancial en la morbilidad y mortalidad de esta, sin embargo, en los últimos años se ha observado un cambio radical en el patrón epidemiológico de presentación en países con altos niveles de vacunación, mostrando un aumento de casos en adolescentes y adultos con previa inmunización. ^(2, 3, 4, 5, 6, 7)

Materiales y métodos

Se realizó una búsqueda en la base de datos MD CONSULT donde se encontraron revisiones bibliográficas, revisiones sistemáticas del tema, y meta-análisis utilizando los descriptores tosferina, Bordetella pertussis; de la misma manera, se analizan estadísticas brindadas por Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC), Organización Mundial de la Salud (OMS), y del Ministerio de Salud de Costa Rica.

Resultados

Epidemiología

A pesar de las mejoras observadas en cuanto a morbilidad y mortalidad por tosferina en diversos países con altas tasas de vacunación, muchos de estos han experimentado recientemente un resurgimiento de la enfermedad, tanto en niños que son muy pequeños para tener el esquema de vacunación completo, como en adolescentes y adultos previamente vacunados. De acuerdo con datos de la OMS, en el año 2004 se reportaron 236 844 casos de tosferina contra 186 151 casos reportados en el año 2000 ⁽³⁾. Más recientemente, el Centro de Control de Enfermedades de Estados Unidos (CDC) informó sobre brotes de tosferina en diversas regiones de los Estados Unidos, en

Washington el 3 de abril del 2012 se declaró una epidemia, hasta el 20 de octubre del 2012 se habían reportado 4,387 casos en comparación con 562 reportados en el 2011 durante el mismo periodo. En Minnesota hasta el 18 de octubre del 2012 se habían reportado 3,853 casos contra 661 casos reportados en el 2011. En Wisconsin y Colorado se han reportado brotes similares en el año 2012 ⁽⁹⁾

De la misma forma, en Costa Rica se presenta un aumento de la incidencia, según datos del Ministerio de Salud, en Costa Rica en el año 2006 se notificaron 409 casos de tosferina contra 1047 casos notificados en el año 2009 ⁽¹⁴⁾

La tosferina es considerada primariamente una enfermedad pediátrica, y existe una creencia incorrecta a que con la vacunación se logra una inmunidad de por vida. Crowcroft et al realizaron un estudio donde estimaron la proporción de niños susceptibles a contraer tosferina en países con amplia cobertura de vacunación (>70 %), sus resultados muestran un 10 % de susceptibilidad al año, 60 % a los 5 años y un 100 % a los 15 años. ⁽¹⁰⁾. Muchas razones han sido postuladas para explicar esta aparente pérdida de inmunidad y el aumento en la incidencia en adolescentes y adultos, entre estas un aumento en la capacidad de diagnosticar la enfermedad, una limitada duración de la protección proporcionada por la vacuna, una variación cíclica en el patrón de esta enfermedad y la pérdida de eficacia de vacuna debido a la emergencia de nuevas cepas de Bordetella Pertussis. Sin embargo, ninguna ha sido aceptada como la razón absoluta. La problemática con este comportamiento es que estos adolescentes y adultos susceptibles se han convertido en reservorios para la enfermedad, sirviendo como fuente de contagio para los niños pequeños que no han completado su esquema de vacunación ⁽³⁾

Cuadro Clínico

Las manifestaciones clínicas de esta enfermedad varían dependiendo de diversos factores, como lo son la edad, sexo, estado de inmunización, entre otros. ^(2, 4). El cuadro clásico tiene una duración aproximada de 4-6 semanas y se divide en tres fases:



Fase Catarral: Esta primera fase se caracteriza por síntomas no específicos, similares al resfriado común, con coriza, conjuntivitis, clínicamente indistinguibles de un cuadro de infección de las vías respiratorias superiores, lo cual dificulta el diagnóstico temprano. Tiene una duración aproximada de 1 a 2 semanas, y durante este periodo es cuando el paciente es más contagioso ⁽⁴⁾

Fase Paroxística: Esta segunda fase tiene una duración aproximada de 2 a 4 semanas, y se caracteriza por un empeoramiento progresivo de la tos. La descripción clásica de esta es que, posterior a una tos espasmódica, se da una inspiración súbita de aire produciendo el conocido sonido "whoop". Estos episodios se pueden acompañar de vómitos post-tusivos, hemorragias conjuntivales, petequias faciales, entre otros. La fiebre suele estar ausente o en muy bajo grado ^(1, 2, 3).

En niños menores a 6 meses se puede presentar con tos severa de cualquier duración, episodios de apnea o bradicardia, pobre succión, y ausencia de los paroxismos de tos. La pérdida de peso y leucocitosis con linfocitosis son comunes en esta fase ⁽⁵⁾.

Fase Convaleciente: En esta fase se da una resolución lenta de los paroxismos, sin embargo la tos puede persistir por meses. El leucograma también tiende a normalizarse en esta fase ^(1, 5). El periodo de máxima transmisibilidad de la tosferina es en la fase catarral y fase paroxística temprana.

Presentación atípica: Se da bajo ciertas circunstancias, por ejemplo, en adolescentes y adultos previamente vacunados, los cuales presentan síntomas paroxísticos menos severos. Esta presentación inespecífica provoca que sean subdiagnosticados y a menudo confundidos con otras causas de tos crónica de este grupo etario, como el asma, por lo cual no reciben tratamiento y se convierten en reservorios y medios de transmisión de esta enfermedad ⁽³⁾.

Los niños vacunados presentan cursos más cortos de enfermedad que los niños con vacunación incompleta. Las niñas mayores a 3 años pueden presentar paroxismos más severos que los niños de la misma edad. A menor edad, los

episodios paroxísticos tienden a ser más severos, sin embargo, los niños pequeños pueden no presentar paroxismos del todo ⁽⁵⁾

La complicación más frecuente observada en niños es neumonía, otras incluyen sinusitis, otitis media, sobreinfecciones virales y bacterianas, deficiencias nutricionales (debidas a los vómitos post-tusígenos repetidos) y complicaciones neurológicas (por hipoxia durante los paroxismos de tos y episodios de apneas) ^(2, 4)

Diagnóstico

El cuadro clínico característico más un incremento en el conteo de leucocitos con una marcada linfocitosis son sugestivos de esta enfermedad ⁽⁴⁾. Sin embargo, este hallazgo es poco común en pacientes vacunados o niños menores a 6 meses de edad ⁽¹⁾. Sumado a esto, existen varios test de laboratorios disponibles para el diagnóstico de esta, cada uno con sus ventajas y desventajas.

Cultivo: el crecimiento de la Bordetella Pertussis en un medio de cultivo es difícil, se requiere un transporte cuidadoso en un medio especial o una inoculación directa en el agar, y puede tomar de 7 a 12 días en confirmar el crecimiento bacteriano ⁽⁵⁾. Es menos sensible en pacientes previamente inmunizados, en los que la antibioticoterapia fue iniciada o en los que el cuadro de tos lleva más de 3 semanas de evolución ^(2, 5). Posee un valor predictivo positivo del 100%, sin embargo su sensibilidad es variable y un cultivo negativo no excluye el diagnóstico ⁽⁴⁾.

Reacción en cadena de polimerasa (PCR): es un método de detección de Bordetella Pertussis más sensible que el cultivo en una fase más avanzada de la enfermedad. Confirma el diagnóstico rápidamente (1 a 2 días), y no se ve afectada por antibioticoterapia previa ⁽⁵⁾. Como desventaja, posee una alta tasa de falsos positivos si se realiza en un laboratorio con poca experiencia, su sensibilidad y especificidad van de la mano con los "primers" usados ⁽⁴⁾

Serología: Es posible establecer un diagnóstico de tosferina si se demuestra un aumento en los niveles de anticuerpos específicos en suero entre

la fase aguda y la fase de convalecencia ⁽²⁾. Es usado en adolescentes y adultos en los cuales se sospecha de la enfermedad tardíamente. Sin embargo, la habilidad de demostrar la seroconversión del paciente puede verse afectada por el estado inmunológico previo del paciente (previa vacunación o infección), o por el momento en que se tomen las muestras serológicas ⁽⁴⁾. Nuevos estudios proponen que niveles de IgG anti-PT (anti toxina de Pertussis) > 100 -125 unidades de endotoxina/ml en una muestra serológica son específicos de una exposición reciente a la bacteria ⁽³⁾. Sin embargo, en estos estudios solo un pequeño subgrupo de pacientes tuvieron una respuesta humoral de suficiente magnitud y duración para poder ser diagnosticados ⁽⁴⁾.

Test de inmunofluorescencia directa: posee una alta especificidad y provee resultados con rapidez, sin embargo su sensibilidad es menor que la PCR y se requiere de laboratorios altamente especializados para su realización. La CDC (centro de control y prevención de enfermedades) no recomienda este test para el diagnóstico de esta enfermedad.

La recomendación de la CDC consiste en utilizar cultivos más PCR dentro de las primeras 4 semanas de inicio de los síntomas o en cuadro de tos de 3 semanas de duración, PCR más serología cuando la tos se ha presentado por 3 a 4 semanas, y solo pruebas serológicas cuando la tos supera las 4 semanas de duración ⁽³⁾

Tratamiento

La antibioticoterapia de elección para el tratamiento y profilaxis postexposición a Pertussis son los macrólidos (Tabla1).

El tratamiento antibiótico administrado en la etapa catarral puede mejorar el cuadro clínico, en la fase paroxística no tiene efecto sobre la evolución, sin embargo está indicado para evitar la diseminación de la enfermedad. La Academia Americana de Pediatría recomienda el tratamiento con un régimen de 14 días de eritromicina, sin embargo la evidencia señala que el tratamiento con Azitromicina y Claritromicina logran una erradicación bacteriana similar a la

eritromicina, con menos efectos adversos y una mayor adherencia al tratamiento ^(4, 5, 8).

Por otra parte, el tratamiento con eritromicina tiene un costo económico menor, por lo cual se deben valorar estos factores a la hora de tomar la decisión de que medicamento escoger. En neonatos, la Azitromicina se recomienda como tratamiento de elección. TMP/SMX (trimetoprim sulfametoxazol) es el tratamiento alternativo en caso de intolerancia, alergia o resistencia (rara) a los macrólidos, sin embargo está contraindicado en menores de 2 meses por riesgo de kernicterus ⁽⁸⁾.

Profilaxis

La vacunación con DTaP (Difteria, Tétanos y Pertussis acelular) previene la transmisión de la tosferina en niños. El esquema actual de vacunación de Costa Rica consiste en 3 aplicaciones básicas de DTaP a los 2, 4 y 6 meses, más dos dosis de refuerzo a los 15 meses y a los 4-6 años. Posterior a estas se aplica un refuerzo de Dt (difteria tétanos) cada 10 años. Nótese que el último refuerzo de pertussis se aplica a los 4 años de edad ⁽¹⁵⁾. Dos vacunas de Tdap (toxide tetánico, difteria reducida y pertussis acelular) se aprobaron en EE.UU en el 2005 para uso en adolescentes y adultos, Adacel® de Sanofi Pasteur® y Boostrix® de GSK®. Se plantea que con el uso de estas se podría reducir el reservorio de tosferina existente en este grupo etario ⁽¹¹⁾.

No existe evidencia suficiente que respalde el uso seguro de estas vacunas durante el embarazo, el CDC recomienda analizar riesgo versus beneficio a la hora de utilizarla. La mayoría de los estudios de vacunación en embarazo se realizaron entre 1930-1950. En estos estudios no se demostró efectos perjudiciales sobre el embarazo, por esta razón, algunos autores apoyan su uso en este periodo ⁽¹²⁾

La administración de Tdap rutinaria en mujeres en edad reproductiva sigue siendo la estrategia más efectiva. La CDC recomienda la administración de Tdap en el postparto inmediato a la madre y miembros de la familia que vayan a tener contacto cercano con el recién nacido, práctica que ya se lleva a cabo en nuestro país ^(2, 11)



Conclusiones

La tosferina a pesar de ser una enfermedad vacuno prevenible sigue teniendo una alta prevalencia a nivel mundial, nuestro país no es la excepción. Entre las posibles causas se plantea el hecho de que la mayoría de los países incluyen la vacunación contra Bordetella Pertussis hasta los 4 años de edad, quedando por fuera los adolescentes y adultos que se convierten en reservorios y a su vez, pueden ser medio de transmisión a niños pequeños que aun no tienen su esquema de vacunación completo. La aparición de nuevas vacunas para este grupo etario, excluido previamente, podrían contribuir a eliminar el reservorio de la enfermedad, y por consiguiente, disminuir la cantidad de casos de tosferina en los niños más pequeños. No existe suficiente evidencia sobre la seguridad del uso de vacunas contra Bordetella Pertussis durante el embarazo, por el momento, las estrategias recomendadas son la vacunación rutinaria en mujeres en edad reproductiva, así como la vacunación en el postparto inmediato a la madre y los contactos cercanos al recién nacido.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shah, S. (2007). Pediatric Respiratory Infections. *Emerg Med Clin North Am*, 25(4), 961-79.
2. Gentile, A. (2010). Infección por Bordetella Pertussis. *Arch Argent Pediatr*. 108(1), 78-81.
3. Singh, M. (2006). Whooping cough The Current Scene. *Chest*. 130 (5), 1547-53.
4. Tozzi, A. E. (2005). Diagnosis and management of pertussis. *CMAJ*, 172(4), 509-15.
5. Gregory, D. S. (2006). Pertussis a disease affecting all ages. *Am Fam Physician*. 74(3), 420-6.
6. Preston, A. (2005). Bordetella Pertussis the intersection of genomics and pathobiology. *CMAJ*. 173 (1), 55-62.
7. Weisberg, S. S. (2007). Pertussis. *Disease a Month*, 53(10), 488-494.
8. Graham, L. (2006). CDC releases guidelines on antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis. *Am Fam Physician*. 74(2), 333-336.
9. Pertussis. Centro para el Control y Prevención de enfermedades. Recuperado el 12-12-2012 de: <http://www.cdc.gov/pertussis/outbreaks-sp.html>
10. Crowcroft, N. S., Stein, C., Duclos, P., et al. (2003). How best to estimate the global burden of pertussis? *Lancet Infect Dis*, 3, 413-418
11. Armstrong, C. (2009). ACIP releases guideline on prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria in pregnant women and newborns. *Am Fam Physician*. 79(6), 513-514.
12. Mooi, F. R. (2007). The case for maternal vaccination against pertussis. *Lancet Infect Dis*. 7(9), 614-24.
13. Herman, J. (2012). Vaccine preventable diseases and their prophylaxis. *Infect Dis Clin N Am*, 26, 595-608.
14. Costa Rica. Ministerio de Salud. Memoria Institucional 2010. Recuperado el 12-12-2012 de: http://www.ministeriodesalud.go.cr/sobre_ministerio/memorias/memoria2011/UMI_MEMORIA_INSTITUCIONAL_2010.pdf
15. Costa Rica. Ministerio de Salud. Esquema de Vacunación Costa Rica 2010. Recuperado el 12-12-2012 de: http://www.ministeriodesalud.go.cr/index.php/inicio-menu-principal-centro-de-informacion-ms/inicio-menu-principal-centro-informacion-material-educativo-ms/cat_view/56-centro-de-informacion/58-material-educativo/184-esquema-de-vacunacion-costa-rica-2010

Tabla 1
Antibioticoterapia recomendada para el tratamiento y profilaxis
postexposición a Pertussis, por grupo etario.

Grupo etario	Azitromicina	Eritromicina	Claritromicina	TMP/SMX*
Menores 1 mes	Recomendado. 10mg/kg/d por 5 días.	No recomendado, asociado a hipertrofia del píloro.	No recomendado. (datos de seguridad insuficientes).	Contraindicado en menores de 2 meses.
1 a 5 meses	10mg/kg/d por 5 días.	40-50 mg/kg /d cada 6h por 14 días.	15 mg/kg/d cada 12h por 7 días.	TMP 8 mg/kg/d cada 12h por 14 días. (contraindicado menores 2 meses).
Niños	10mg/kg/d el primer día, 5mg/kg/d día 2 al 5.	40-50 mg/kg /d cada 6h por 14 días. (max. 2g al día)	15 mg/kg/d cada 12h por 7 días. (max. 1g al día).	TMP 8 mg/kg/d cada 12h por 14 días.
Adultos	500mg día 1, 250mg día 2 al 5.	2g al día en 4 dosis por 14 días.	1g al día en 2 dosis por 7 días.	TMP 320mg al día en 2 dosis por 14 días.

TMP/SMX: trimetoprim sulfametoxazol.

* TMP/SMX utilizado como agente alternativo en intolerancia, alergia o resistencia a macrólidos.

Adaptado de: CDC Releases guidelines on antimicrobial agents for the treatment and postexposure prophylaxis of pertussis, 2006.