

TOS FERINA O TOS PAROXÍSTICA



La tosferina (tos ferina, tos paroxística o «tussis quinta» como se denominaba en la Europa medieval) es una enfermedad infecciosa que afecta tanto a niños, como adolescentes y adultos. Debuta entre 4 y 10 días después del contagio.

Excepcionalmente el período de latencia se puede prolongar hasta 3 semanas.

CURSO CLÍNICO DE LA TOSFERINA

Se inicia con un proceso catarral insidioso (coriza, estornudos, febrícula y tos esporádica). La tos es cada vez más paroxística (violenta). La fiebre es de leve a moderada leve durante todo el proceso infeccioso.



La tos paroxística hace sospechar que se trata de tosferina (diagnóstico clínico). El enfermo experimenta paroxismos de tos, con dificultad para expulsar las secreciones debido a la paralización de la actividad ciliar del árbol respiratorio. Obsérvese que *Bordetella pertussis* tiene

fimbrias (véase imagen microscópica) con las que se adhiere a los cilios del epitelio de bronquios y bronquiolos. Al final de cada episodio de tos paroxística, se produce una inspiración profunda seguida de un estridor característico. En ocasiones las crisis de tos paroxística pueden hacer que el paciente se torne cianótico, con náuseas e incluso vómito. Entre dos crisis de tos paroxística el enfermo parece hallarse relativamente bien.

Las crisis de tos paroxística son más frecuentes por la noche. Se suelen producir unas 15 crisis de tos paroxística cada día.

La frecuencia de crisis de tos aumenta durante 1 o 2 semanas, se estabiliza durante 2 a 3 semanas; y disminuye a lo largo de las semanas siguientes. Una tos residual puede persistir hasta 10 semanas hasta su total desaparición. Tal vez por ello la enfermedad se conoce en China como la «tos de los cien días».

Los niños de menos de 1 año con tosferina son hospitalizados porque no tienen la fortaleza para toser y expulsar las secreciones. Prácticamente toda la mortalidad por tosferina se produce en este grupo de edad, niños de menos de 1 año.

Durante los meses siguientes a sufrir tosferina se incrementa el riesgo de sufrir infecciones respiratorias.

Los adultos que sufren esta versión menguada de tosferina representan una importante fuente de contagio para niños no vacunados o protegidos parcialmente por la vacuna.

COMPLICACIONES DE LA TOSFERINA

- 1 niño de cada 4 (23% valor promedio): neumonía.
- 1% (1,1% valor promedio): convulsiones.
- 3 niños de cada 5 (61% valor promedio): apneas.
- 1 niños de cada 300 (0,3% valor promedio): encefalitis.
- 1% (1%): fallecen.

Las complicaciones a partir de la adolescencia son relativamente leves, sobre todo si han sido vacunados.

La tos es paroxística (violenta), pudiendo llegar a causar fracturas vertebrales (aproximadamente en el 4% de los casos).

Otras complicaciones (adolescentes y adultos) incluyen:

- 1 de cada 3 (33%): pérdida de peso.
- 1 de cada 3 (28%): pérdida de control vesical.

Cuando la tosferina afecta personas vacunadas, el cuadro clínico es mucho más leve: la tos solo dura unos pocos días, hay menos náuseas y las fases de apnea son infrecuentes y breves (sin apenas cianosis).

El microorganismo causal de la tosferina es un bacilo Gram negativo, *Bordetella pertussis*, aislado en 1906 por el microbiólogo belga *Jules Jean Bordet*. El género *Bordetella* es epónimo de su apellido. [Jules Jean Bordet](#) fue galardonado en el año 1919 con el Premio Nobel de Fisiología y Medicina por sus «[descubrimientos relacionados con la inmunidad](#)». En el año 2004 se consiguió descifrar el genoma completo de *Bordetella pertussis*. Contiene 4.086.186 pares de bases de nucleótidos.

La primera vacuna eficaz contra la tosferina se formuló a comienzos de la década de 1940 (*Thorvald Madsen*, Dinamarca). *Madsen* usó esta vacuna en las islas Feroe (territorio de Dinamarca) donde las epidemias de tos ferina eran muy frecuentes.

Pearl Kendrick, en 1942, combinó la vacuna celular (preparada con bacterias íntegras) con toxoide antitetánico y toxoide antidiftérico, obteniendo la vacuna combinada DTP (*Diphtheria, Tetanus, Pertussis*). Sin embargo, esta vacuna celular (formulada con bacterias enteras) perdía su protección con relativa rapidez, y, además, daba lugar a significativas reacciones.

Yuji Sato logró preparar en Japón la primera vacuna *acelular* (usando antígenos bacterianos en lugar de la bacteria completa). La vacuna *acelular*, combinada también con toxoide antitetánico y toxoide antidiftérico, comenzó a usarse primero en Japón en el año 1981; y enseguida en todo el mundo.

Antes de que se dispusiese de la vacuna, la tosferina era una de las enfermedades infantiles más comunes con una importante mortalidad. Tras la introducción de la vacuna ésta se redujo más de un 80%. No obstante, la tosferina continúa siendo un grave problema de salud pública en países con bajos estándares de desarrollo.

Bordetella pertussis sintetiza y segrega múltiples productos biológicamente activos con capacidad antigénica, los más significativos siendo la *toxina pertussis*, *hemaglutinina filamentosa*, *aglutinógenos*, *adenilato ciclasa*, *pertactina* y *citotoxina traqueal*. La clínica de la enfermedad se justifica por las acciones de estas toxinas. Todas ellas son *inmunogénicas*, usándose para la formulación de la vacuna *acelular*.

La inmunidad natural (adquirida tras sufrir la infección) no es permanente.

Las bacterias (*Bordetella pertussis*) quedan ancladas en los cilios de las células epiteliales del tracto respiratorio debido a sus fimbrias, liberando toxinas que paralizan los cilios, a la vez que desencadenan una respuesta inflamatoria. Este proceso interfiere la función de las células del epitelio respiratorio, que consiste en eliminar secreciones.

Antes se creía que la bacteria no invadía los tejidos. Esta suposición se ha demostrado errónea tras observar a las bacterias en el interior de los macrófagos alveolares.

Bordetella pertussis solo infecta a los humanos. No se conoce ningún vector animal. Los adolescentes y los adultos son reservorios de la bacteria, actuando como vectores para su transmisión a niños.

La incidencia de tosferina es mayor en verano y otoño, pero no sigue un patrón estacional característico.

El contagio se produce por vía aérea (secreciones expelidas por los pacientes durante sus crisis de tos paroxística).

DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

El diagnóstico de tosferina se basa en la historia clínica (tos paroxística durante más de dos semanas), junto con un conjunto de pruebas de laboratorio:

- Anticuerpos fluorescentes frente a antígenos bacterianos de la pared celular (anti-O), de la cápsula (anti-K) o de las proteínas de las fimbrias (anti-F).
- Serología: detección de anticuerpos *anti-IgG* o *anti-pertactinas*.
- Reacción en cadena de la polimerasa ([PCR](#)).

TRATAMIENTO

Históricamente se usaron tratamientos variopintos. Así, el 8 de marzo de 1923 un periódico de Boston, Massachusetts, Estados Unidos, daba cuenta de que la exposición a los rayos X se mostraba de utilidad en el tratamiento de la tosferina. Los médicos añadían que no encontraban explicación, pero los «resultados confirmaban este tratamiento empírico».

El tratamiento de la tosferina es «de soporte», junto con antibióticos *macrólidos* (*Eritromicina*, *Claritromicina* y [Azitromicina](#)).

En caso de alergia a los *macrólidos*, se usa *Trimetoprim-Sulfametoxazol*.

El tratamiento antibiótico se ha de administrar al enfermo y sus contactos (posibles contagios), con independencia de su *status* de vacunación. Un inicio temprano (incluso anticipado) del tratamiento antibiótico modifica de modo favorable el curso de la enfermedad.

EPIDEMIOLOGÍA

La prevalencia de la tosferina es mundial. La ruta de contagio es aérea.

VACUNAS ANTI-TOSFERINA

Vacuna celular (DTP – *Diphtheria, Tetanus, Pertussis* -)

Louis W. Sauer, a la sazón en el hospital Evanston (Evanston, Illinois, Estados Unidos) elaboró una primera vacuna contra la tosferina a comienzos de la década de 1920.

A comienzos de la década de 1940 *Thorvald Madsen*, en Dinamarca, formuló otra vacuna elaborada con bacterias enteras (vacuna celular).

Esta vacuna ha ido desapareciendo a favor de las vacunas *acelulares* por dos razones: (1ª) la disminución de títulos de anticuerpos al cabo de entre 5 y 10 años; y (2ª) la significativa reacción siguiendo la administración de la vacuna celular (enrojecimiento en el lugar de inyección, dolor, inflamación).

Vacunas *acelulares* (DTPa – *Diphtheria, Tetanus, Pertussis, acellular*-)

Estas vacunas se formulan con componentes aislados y purificados de *Bordetella pertussis*. Cada vacuna *acelular* tiene una combinación particular de antígenos a determinadas concentraciones.

Las vacunas *acelulares* incluyen en el mismo preparado los toxoides antidiftérico y antitetánico.

Las vacunas anti-tosferina *acelulares* son las únicas comercializadas. En España (2017):

BOOSTRIX® jeringa precargada 0,5ml. Composición:

- Fracción antigénica de *Bordetella pertussis*:
 - Toxoide pertúsico 8mcg
 - Hemaglutinina filamentosa 8mcg
 - Pertactina 2,5mcg
- Toxoide tetánico (≥20UI)
- Toxoide diftérico (≥2UI)

INFARIX® jeringa precargada 0,5ml. Composición:

- Fracción antigénica de *Bordetella pertussis*:
 - Toxoide pertúsico 25mcg
 - Hemaglutinina filamentosa 25mcg
 - Pertactina 8mcg
- Toxoide tetánico (≥40UI)
- Toxoide diftérico (≥30UI)

TRIAxis® vial liofilizado 0,5ml. Composición:

- **Fración antigénica de *Bordetella pertussis*:**
 - Toxoide pertúsico 25mcg
 - Hemaglutinina filamentosa 5mcg
 - Pertactina 3mcg
 - Toxoide tetánico ($\geq 20\text{UI}$ [5Lf])
 - Toxoide diftérico ($\geq 2\text{UI}$ [2Lf])

Nota: Lf: unidades de floculación.

No se han demostrado diferencias de eficacia entre las tres vacunas *acelulares*.

VACUNACIÓN

El calendario de vacunación de la Comunidad Autónoma de Aragón (España) incluye la administración de la vacuna DTPa en varias administraciones: a los 2 meses, 4 meses, 11 meses, 18 meses y 6 años. Además se administrará a todas las embarazadas durante el tercer trimestre de gestación (DGTS 06/2015). Dado que la protección disminuye al cabo de 1 año aproximadamente, es necesario revacunar en sucesivos embarazos.

En otras regiones, consultar las particularidades de cada calendario de vacunación.

Tras una drástica disminución de la prevalencia de tosferina tras la [Segunda Guerra Mundial](#), consecuencia del desarrollo de vacunas eficaces, la infección repuntó a partir de la década de 1990, llegando a un [máximo alrededor del año 2005](#); iniciándose desde entonces una progresiva disminución.

Zaragoza, a 21 de noviembre de 2017

Dr. José Manuel López Tricas
Farmacéutico especialista Farmacia Hospitalaria
Farmacia Las Fuentes
Zaragoza