ACTUALIZACIÓN MÉDICA DE LA TOSFERINA

Rubén Darío Pimentel*

INTRODUCCIÓN

La tosferina, infección aguda con un período prolongado de síntomas respiratorios (paroxismos, estridor inspiratorios) muy contagioso (hasta 100% en personas vulnerables) (9), sigue planteando un importante problema de salud pública en los países industrializados y en los en vía de desarrollo. Es una condición que, cuando menos es prolongada y desagradable, y cuando más, es una amenaza para la vida. La tosferina es endémica en todo el mundo también pueden ocurrir brotes epidémicos (29). En la República Dominicana, lo mismo que en la mayoría de las naciones de condiciones socio-económicas similares a ésta, no se dispone de estadísticas que muestren la real frecuencia de esta enfermedad. Otros países, sólo disponen de datos acerca de su mortalidad. A la baja actividad o a diferencias antigénicas entre las cepas de la vacuna y también a la infección que puedan producir, se han atribuido las fallas que ponen en entredicho el efectivo control en países desarrollados y en desarrollo de la tosferina; que continúa cobrando vida entre los niños del mundo (31, 34). La OMS estima que 600.000 niños mueren al año en el mundo por causa de la tosferina, y la tasa de mortalidad es mucho mayor en los países en vías de desarrollo que en los industrializados (5). La transmisión más importante es por aerosoles y en general se origina de un paciente cuando tiene la enfermedad en su etapa catarral inicial. La transmisión es alta, y la tasa de ataques es tan alta como del 90 por ciento. El grupo más afectado es el de niños menores de cinco años de edad, y la mortalidad casi siempre se limita a los menores del año (9,10,13). En fin se estima que la mortalidad es de 72 por ciento en menores de seis meses y de tres por ciento en mayores de cinco años (37).

ETIOLOGÍA

El agente causal es la *Bordetella Pertussis*. En algunas comunidades, *Bordetella Parapertussis* cau-

sa entre 5-20 por ciento de síndrome tosferino (37). En los Estados Unidos, entre 1.200-4.000 casos por año, ocurren con una mortalidad de 5-12 por año (5). Nelson, et al (27), refieren varios casos de infección simultánea por *Bordetella Pertussis* y Virus Sincicial Respiratorio (VSR). Llama la atención de que es difícil diferenciar entre niños infectados solo con pertussis, de niños infectados solo con VSR.

CLINICA

La tosferina comienza con los síntomas de un resfriado común y luego se presentan paroxismos de tos. La tos sucede en convulsiones y en ellas el rostro del niño se torna rojo o azul. Al final de un ataque de tos, el niño inspira en forma estridente. La tos es a menudo acompañada por vómitos. El peligro inmediato de las convulsiones es que se pueda detener la respiración (apnea) y el niño entonces puede sufrir una seria falta de oxígeno, con peligro de muerte o daño cerebral. El riesgo es mayor entre los niños más pequeños. En 1978-1983 se notó un aumento de la enfermedad en personas mayores de 15 años que ahora representan el 6.5 por ciento. El mayor problema es que en ellos la enfermedad se presentó de manera atípica, por lo que constituyen un reservorio para infectar a los grupos de mayor mortalidad (3). La inmunidad de la *B. Pertussis* es larga pero no es permanente. Cuando ocurre reinfección, generalmente los síntomas son leves (29).

TOXINA PERTUSSIS

La *Bordetella Pertussis* sólo se multiplica en las cilias del aparato respiratorio. No invade otros tejidos. La enfermedad que ocasiona es mediada por una toxina: Toxina Pertussis (30).

DIAGNÓSTICO

Después de la tercera semana de infección, se

* Santo Domingo, República Dominicana

pueden detectar anticuerpos séricos contra *B. pertussis* en fase I por medio de pruebas de aglutinación, precipitación o fijación del complemento. Aislamiento del agente en el medio de bordet-Gengou(23) inoculado con material obtenido mediante un raspado nasofaríngeo. El hisopo se pasa por una solución de penicilina antes de rayar el Agar para impedir del crecimiento de otros microorganismos sin afectar el de *B. pertussis*. Después de dos a tres días, manteniendo a una temperatura de 37°C, se pueden observar las pequeñas colonias blanquecinas brillantes como una perla, y la identificación final se hace por aglutininas con antisuero específico o por la técnica de inmunofluorescencia (IF) (32). La IF directa en muestras de frotis nasofaríngeas es un método rápido para identificación de *B. pertussis* (26). Se está usando con éxito la medición de anticuerpos IgA e IgM mediante Elisa (prueba de la in-munoabsorción enzimática) de muestras faríngeas (6, 36). En el leucograma hay leucocitosis con linfocitosis absoluta (10, 12).

BORDETELLA PERTUSSIS: CARACTERÍSTICAS

Es un bacilo gram negativo, pequeño, capsulado (cuando es virulento). En aislados recientes se encuentra su composición antigénica completa (organismo capsulados de la fase I con vellosidades). Las transferencias prolongadas en el laboratorio producen organismos intermedios (fase II y III) y en los organismos de la fase IV, se pierde la virulencia, la cápsula y las vellosidades. Las reacciones de aglutinación sirven para identificar a los diversos antígenos; son específicos de género, especie e incluso de cepa. Las vellosidades tienen hemaglutininas y la pared celular posee una toxina que es estable con la temperatura y una toxina que es lábil con la temperatura; estas dos toxinas son también antigénicas. El líquido que sobrenada, que se obtiene de aislados recientes, posee un factor promotor de los linfocitos (FPL) (12) que induce la linfocitosis, un factor que sensibiliza la histamina (SH) y un factor que es mitogénico para los linfocitos T (15).

PERIODO DE INCUBACIÓN
5-10 días (máximo 21 días).

TRATAMIENTO

La enfermedad puede durar muchas semanas e

incluso meses, y los antibióticos no son eficaces, aunque la Eritromicina (50 mg/Kg/día en 4 dosis/14 días, PO) puede lograr que el niño sea menos infeccioso para sus contactos. En algunos casos se prescribe el Fenobarbital (2-3 mg/Kg/dosis PO, cada 8 horas) como antitusígeno; pero su eficacia ha sido dudosa. Trimetoprim-Sulfametoxazol (TMP-SMX) (8-10 mg/Kg-TMP ó 40-50 mg SMX/día, c/12 horas/14 días, PO) se está inclinando como una droga alternativa, pero aún no hay estudios suficiente que respalden su eficacia (5). El uso de corticosteroides (hidrocortisona: 4-8 mg/Kg/dosis, después 10 mg/Kg/día, c/6 horas, IV) está recibiendo especial atención pues se ha comprobado que reduce el número y la severidad de los episodios (2). Se postula que la tos y el estridor son ocasionados por bloqueo B2 adrenérgicos. Aunque controversial se ha recomendado el uso de Salbutamol a dosis de 0.01-0.03 mg para disminuir la frecuencia y duración del estridor y los paroxismos de tos (11).

Es bien conocido que la tosferina está acompañada de una hiperreactividad grave de los receptores tráqueo bronquiales, que probablemente se debe a una tosferina endotoxina de la *B. pertussis*. Esto permanece -especialmente en niños jóvenes- mucho después de haber desaparecido el microorganismo infectante de las vías respiratorias y predispone a ataques de tos desencadenados por agentes exógenos y endógenos. El Cromoglicato Sódico (Intal), 20 mg en solución nebulizada (4 veces/día) parece ser la solución a este problema (25). Estudios han revelado la eficacia de este medicamento, al segundo día de haberse utilizado en la tosferina (25). La inmunoglobulina anti-tosferina no tiene valor demostrado y no se recomienda para la inmunización pasiva (1, 2, 31). Aislamiento del paciente: Durante 5-10 días (es decir, período de tratamiento), (transmisible durante 4 semanas si no se trata). Observación o cuarentena: Dos semanas desde la última exposición. Cuarentena para los vacunados menores de 6 años; observar a los demás.

COMPLICACIONES

Además de las ya citadas, otras complicaciones importante de la tosferina es el daño pulmonar y las bronquiectasias (tabla 1). La complicación más frecuente es la neumonía, responsable de más de 90 por ciento de muertes en menores de 3 años (9). Se ha reportado que, las neumonías son, generalmente secundarias a: estafilococos o a *H. influenzae* (24).

Tabla 1. Tosferina. Complicaciones

Hiperreactividad bronquial
 Neumonías
 Bronquiectasias pulmonares
 Atelectasias
 Convulsiones
 Encefalopatía
 Daño Cerebral
 Hipocalcemia
 Hipoglicemia
 Alcalosis hipoclorémica
 Hemorragia por isquemia cerebral

Ref: (24)

Las convulsiones que se presentan son de tipo generalizado, y se atribuyen a (37):

- Fiebre
- Anoxia
- Hipocalcemia
- Alcalosis por vómitos

La encefalopatía por pertussis ha sido atribuida a (7):

- Hemorragia por isquemia cerebral
- Daño anóxico
- Hipoglicemia severa
- Oclusión vascular por leucostasis
- Infecciones virales secundarias
- Daño cerebral por toxinas pertussis.

VACUNA CONTRA LA TOSFERINA

- DPT (Difteria/pertussis/tétano)(13).
  - Dosis: 0.5 ml (IM).
  - Sitio de inyección: Masas musculares grandes, como glúteos, deltoides, cara externa del muslo.
  - Intervalo (véase cuadro 1). a los 2, 4 y 6 meses y refuerzos a los 18 meses y entre los 4 y 6 años (20,33).

**CUADRO 1.
 INTERVALO ENTRE LA ADMINISTRACIÓN SUCESIVA DE
 UNA MISMA VACUNA.**

Vacuna	Intervalo	Óptimo	Mínimo	Máximo
DPT	Entre 1º y 2º iny.	2 meses	3 meses	3 meses
	entre 2º y 3º iny.	2 meses	3 meses	6 meses
	entre 3º y ref.	12 meses	10 meses	16 meses
Polio	entre 1º y 2º	2 meses	4 meses	3 meses
	entre 2º y 3º	2 meses	4 meses	6 meses
	entre 3º y ref.	12 meses	4 meses	16 meses

Ref.: (20).

Si el plazo transcurrido entre la dosis excede del máximo, no será preciso iniciar de nuevo la vacunación si se ha recibido más de una dosis. Tras la inmunización básica las dosis refuerzo consiguen una elevación rápida de la tasa de anticuerpos (y duradera) que no se pierde aunque este refuerzo se retrase más de lo correcto.

A partir de los 6 años no es necesaria la vacunación contra la tosferina ya que la morbilidad de

esta enfermedad en el niño mayor y adulto es muy baja (18). 2. Precauciones de la vacuna (véase cuadro 2) a. los efectos secundarios comunes de la vacunación anti-tosferina incluyen: enrojecimiento, tumefacción o dolor local (40-70%) y fiebre leve (50%), y no constituyen contraindicaciones para nuevas inmunizaciones (4, 8, 16, 34). b. Existen pocas guías específicas para inmunizar a los niños con historia de convulsiones febriles u otros trastornos

neuroológicos. El valor de la inmunización debe sopesarse frente a la posibilidad de reacciones adversas. Los antipiréticos y anticonvulsivantes profilácticos pueden considerarse en los niños con alto riesgo de convulsiones (17, 22). c. Los niños con trastornos convulsivos o reacciones severas a la DPT (fiebre mayor de 39°C, gemidos, somnolencia, shock, convulsiones) no deben recibir nuevas dosis contra la tos ferina (17, 22). 3. Situaciones especiales: a. Si un niño con edad inferior a 6 años ha sufrido tosferina demostrada, usar solo DT(14). (La parapertussis no proporciona inmunidad cruzada); b. después de la edad de 6 años, usar el antígeno Td; c. En presencia de un brote de tosferina, administrar 0.25 ml de vacuna anti tosferina absorbida, como dosis de refuerzo (24). 4. Efectividad versus inocuidad de la vacuna. La vacuna que se usa en la actualidad se prepara con bacterias enteras muertas. Es la más criticada entre las utilizada por el programa de inmunización de niños, dudándose tanto su eficacia como su inocuidad. Tal vez la información más acertada de ambos aspectos ha surgido en Inglaterra, donde a fines de los años sesenta emerge una crisis del desconfianza pública en la vacuna: a. Efectividad. La vacuna no garantiza un 100 por ciento de protección contra la enfermedad (28). Sin embargo, en muchos años no se habían dado brotes de magnitud de los que ocurrieron cuando la proporción de niños vacunados en Inglaterra descendió de un 80 a un 33 por ciento. Esta experiencia sin duda demostró la protección que otorga la vacuna; b. Inocuidad. La preocupación principal la constituye la posibilidad de que la vacuna cause daño cerebral grave y permanente en algunos niños (17). La dificultad para establecer si ello realmente ocurre, y de ser así, cuál es su frecuencia, se debe a que la enfermedad relacionada con la vacuna -encefalopatía con convulsiones, fiebre o estado de coma- no es rara en este grupo de edad, y puede suceder sin que sea el resultado de la inmunización. Según algunas estimaciones, el riesgo general de muerte o lesión cerebral permanente es de 1 en 100.000 niños que hayan completado el ciclo primario de 3 inmunizaciones (17). Es muy difícil comparar con precisión cuáles son los riesgos y beneficios de la vacuna en un niño. No cabe duda que los beneficios son mayores que los riesgos y que una alta cobertura de inmunización en la comunidad beneficia a todos los niños, en especial a los niños más pequeños y más vulnerables. Esto es muy cierto en los países en vías de desarrollo. 5. Futuro. La cautela que existe hacia la vacuna contra la tosferina se debe principalmente a las dudas acerca de su eficacia, combinada con el temor respecto a su neurotoxicidad. Esto ha induci-

do a muchos padres e incluso médicos a rechazarla. Recientemente se han desarrollado vacunas que se espera sean a la vez más seguras y efectivas. Mientras que las vacunas actualmente en uso se componen de bacterias muertas enteras, las nuevas se espera incluyan, solo aquellos componentes antigénicos específicos del organismo *Bordetella Pertussis* que se necesitan para inducir una respuesta de inmunidad protectora (19). La dificultad radicó en la identificación y purificación de los componentes más importantes, y en su detoxicación sin reducir su inmunogenicidad. Tales vacunas han sido utilizadas en el Japón (21, 35) desde 1981 y actualmente se están desarrollando muchas otras. Sin embargo, será necesario realizar muchas pruebas de campo de inmunogenicidad, reactogenicidad y eficacia protectora antes de que cualquiera de ellas pueda ser aceptada para uso común. La OMS ha realizado varias reuniones con el fin de asistir en la promoción y coordinación de las actividades de investigación necesarias. En la actualidad se están llevando a cabo ensayos de importancia. Los resultados preliminares son muy alentadores y al parecer en un plazo de pocos años las vacunas de componentes de la tosferina reemplazará las vacunas de células enteras.

Cuadro 2

PRECAUCION

Para evitar el riesgo de reacción adversa a la vacuna contra la tosferina, ésta no debe ser administrada a:

- niños con antecedentes de convulsiones o cuyos padres o hermanos tienen historia de epilepsia;
- niños con una enfermedad neurológica;
- niños que han manifestado una reacción grave, local o general, a una dosis de la vacuna.

Ref.: (13).

BIBLIOGRAFIA

1. Bass JW, et al. Do newborn infants have pas-

- sive immunity to pertussis? *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8(6): 352-3.
2. Bass JW. Pertussis management and treatment. *Pediatr Infect Dis J* 1985; 4: 614-19.
  3. Bass JW. The return of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 1987; 6: 141-43.
  4. Blonnow M, et al. adverse reactions an serologic response to a booster dose of acellulas pertussis vaccine in children immunized with acellular or whole-cell vaccine as infants. *Pediatrics* 1989; 84 (1): 62-7.
  5. Cherry JD, et al. Task Force of pertussis and immunization. *Pediatrics* 1988, 82 (suppl): 937-89.
  6. Conway SP, et al. Serologic diagnosis of whooping cough by Elisa. *Pediatr Infect Dis J* 1988; 7: 570-73.
  7. Doris L, et al. Pertussis encephalopathy. *Pediatr Infec Dis J* 1984; 3: 449-51.
  8. Feher PJ. Pertussis vaccine: Why do some parents say no? (letter) *Can Med Assoc J* 1989; 140(5): 489.
  9. Feigin RD, Cherry JD. *Pertussis. Inf Dis 2da ed.* 1987: 1225-38.
  10. Fenichel GM. Pertussis: The disease and the vaccine. *Pediatr Neurol* 1988; 4(4): 201-6.
  11. Frantz CD, et al. Salbutamol and pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 1986; 5: 719-20.
  12. Fujiwara H, et al. The quantitative assay of the clustering activit of the lymphocytosis-promoting factor (pertussis toxin) of *Bordetella pertussis* on chinese hamster ovary (CHO) cells. *J Biol Stand* 1989; 17 (1): 53-64.
  13. Fuginiti VA. The current state of pertussis and pertussis vaccines. A report on the Fifth International symposium on pertussis (editorial). *Am J Dis Chil* 1989; 143(5): 532-3.
  14. Goldman B. The search for a safer pertussis vaccine. *Can Med Assoc J* 1989; 140(1): 56-9.
  15. Gray LS, et al. Pertussis toxin effects on Tlymphocytes re mediated through CO3 and not by pertussis toxin catalizaed modifications of a G protein. *J Immunol* 1989; 142(5): 1631-38.
  16. Cross TP, et al. Bulging fontanelle after immunizarion with diphtheria-tetanus-pertussis vaccine and diphtheria vaccine. *J Pediatr* 1989; 114 (3): 423-5.
  17. Hewlett EI, et al. Evaluation of the mouse model for study of encephalopathy in pertussis vaccine recipients. *Infect Immun* 1989; 57(3): 661-3.
  18. Hick JF, et al. Optimun needle length for diphtheria-tetanus-pertussis inoculation of infants. *Pediatrics* 1989; 84(1): 136-7.
  19. Hoope JE, et al. Comparison of foviz charcoal media for the isolation of *Bordetella pertussis*. *J Clin Microbiol* 1989; 27(5): 1097-8.
  20. International Symposium on vaccine Development and Utilization. Washington, D.C., 9-10, 1986. Proceedings. *Rev Infect Dis* 1989; 3 (II suppl): 5491-667.
  21. Kimura M, et al. Experiences with acellulas pertussis vaccine in Japan and epidemiology or pertussis. *Tokai J Exp Clin Med* 1987; 12(5-6): 263-73.
  22. Kurtz PH. Unpredictable adverse reaction (letter). *West Med* 1989; 151(1): 84.
  23. Kurzynsky TA, et al. Comparison of modified Bordet-Gengou and modified Regan-Lowe media for the isolation of *Bordetella pertussis* and *Bordetella Parapertussis*. *J Clin Microbiol* 1989; 26(12): 2661-3.
  24. Krugman S, Ward R and Katz LM. *Imfectious Diseases of children*, 4a ed. st. Louis, Missouri, C.V. Mosby Co., 1977, págs. 223-258.
  25. Miraglia Del Giudice M y Capristo A. Tratamiento de la tosferina con Cromoglicato sódico en solución nebulizada. Conferencia Internacional sobre hiperreactividad bronquial. La Haya, 27-29 de mayo, 1982. PágÑ102 (resumen).

26. Nawmova MK, Petrova MS, Malinova OM and Surotina TF. Experience with the luminescence serologic test in diagnosis of pertussis. *Trans Moscw Inst Epidemiol Microbiol* 1975; 16: 145-49.
  27. Nelson P, et al. Simultaneous infections with *B. pertussis* and R.S.V. in hospitalized children. *Pediatr Infect Dis J* 1986; 5: 540-44.
  28. Olin P, et al. The efficacy of acellular pertussis vaccine (letter) *JAMA* 1989; 261(4): 560.
  29. Olso LC. Pertussis. *Medicine* 1975; 54(6): 427-69.
  30. Pittman M. The concept of pertussis as a toxins mediated disease. *Pediatr Infect Dis J* 1984; 3N 467-86.
  31. Preblud SR, et al. International travel and the child younger than two years: I. Recommendations for immunization. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8(7): 416-25.
  32. Rotta J & Falckiam RR. Documento de la OMS. WHO/BAC/80.1
  33. Shendurnikar N. Pertussis vaccine. *Indian Pediatr* 1989; 26(3): 270-3.
  34. Stuart-Harris C. Benefects and risks of immunization against pertussis. *Dev Biol Stand* 1979; 43: 75-83.
  35. Takayama N, et al. Seroepidemiology of ptussis in the Japonesc population. *Med Microbiol Immunol* 1989; 178(1): 1-8.
  36. Torre D, et al. Total serum IgE levels in children with pertussis (letter). *Lancet* 1989; 1(8647): 1148.
  37. Wilkins J, Wehrle PF. *Bordetella* species practice and principles of infectious diseases. 2a ed. Edit. Mandell 1985; 1301-05.
-