

Universidad Nacional Autónoma de México  
FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO

***Tesis para obtención título***

***Especialidad de Pediatría***

***Tema: Tosferina; una enfermedad reemergente, ¿estamos ante la necesidad de modificación del esquema nacional de vacunación en México?***

PRESENTA:

Carlos Manuel Montaña Pérez  
Médico Residente 3er. Años de Pediatría  
Hospital Ángeles del Pedregal  
Universidad Nacional Autónoma de México

Dr. Alberto Orozco Gutiérrez  
Jefe Departamento Pediatría  
Hospital Ángeles del Pedregal  
Profesor titular Universidad Nacional Autónoma de México

México D.F.

2015



Universidad Nacional  
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

**Biblioteca Central**



**UNAM – Dirección General de Bibliotecas**  
**Tesis Digitales**  
**Restricciones de uso**

**DERECHOS RESERVADOS ©**  
**PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL**

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

## **Índice**

Agradecimientos	3
Marco teórico	4
Introducción	5
Planteamiento del problema	11
Definiciones operacionales	13
Objetivo	15
Epidemiología	16
Etiología	21
Cuadro clínico	29
Diagnostico	32
Morbilidad y mortalidad	36
Tratamiento	40
Vacunación	42
Implicaciones económicas	52
Caso clínico	53
Discusión	54
Conclusiones	57
Bibliografía	59

## Agradecimientos

*A mis padres, a mi maestro, así de sencillo.*

## **I. Marco teórico**

*“No era difícil ver a unos niños de tres a cuatro años sentados en una piedra, presos de un acceso de tos, con el rostro de una palidez cianótica y la boca llena de espuma”*

Bonaviri. El enorme tiempo. Apuntes para un diario de un médico siciliano.

## Introducción

La tosferina es una enfermedad infecciosa causada por la *Bordetella pertussis* bacilo aerobio, Gram-negativo, pleomórfico, no móvil, se transmite por partículas de secreciones respiratorias de personas infectadas. (1)(2). Su localización se restringe a los cilios de nasofaringe, tráquea, bronquios y bronquiolos del ser humano quien es el único reservorio y trasmisor de la bacteria para el desarrollo de la enfermedad. (3). La *B. pertussis* se adhiere a las células ciliadas del epitelio nasofaríngeo y del árbol traqueo-bronquial mediante las moléculas de adhesión: hemaglutinina filamentososa (HFA), fimbrias, pertactina, y otras proteínas de superficie. Estas, junto con la toxina pertussis (TP), la citotoxina traqueal (CTT), la toxina dermonecrótica (TDN) y la toxina de adenil-ciclasa (TAC), constituyen algunos de los determinantes de patogenicidad. Las manifestaciones clínicas de la tos ferina varían según el huésped, y van desde la presencia de tos paroxística con estridor inspiratorio, periodos de apnea y tos emetizante, hasta síntomas leves que pueden ser confundidos con infecciones virales de las vías respiratorias. (2). Nueve especies de *Bordetella* se han identificado hasta la fecha, sólo tres miembros adicionales, *B. bronchiseptica*, *B. parapertussis*, y *B. Holmesii*, se han asociado con infecciones respiratorias en seres humanos y otros mamíferos. *B. bronchiseptica*, se han observado en personas con inmunocompromiso. (4).

Hipócrates, desde el año 400 a. de C., denominó "quintas" a accesos de tos característicos del proceso, en 1578 se produjo una primera descripción clínica en relación con una epidemia en París. (5). En 1669 se realiza la descripción de síndrome tosferinoso. (5).

En 1679, Sydenham la denomina tosferina (es decir, tos violenta). (4). En 1906 *Bordet* y *Gengou* logran el aislamiento del agente *Bordetella Pertussis* de expectoraciones de niños y diseñan una relación entre la sintomatología y el agente etiológico. En 1916 se recomienda el examen de placa tosida y en 1964 se produce la demostración de los adenovirus tipo 2 como agentes de síndrome tosferinoso, pertusoide o coqueluchoide. En 1966 *Collier* y otros describen manifestaciones clínicas semejantes a la tos ferina en dos hermanos, se aísla el adenovirus tipo 5 y le llaman a este cuadro síndrome pertussis. En 1975 *Islur* y otros hacen referencia a un síndrome de tosferina en 201 niños, en 139 de ellos se aisló *B. Pertussis* junto con adenovirus, y en los restantes 62 pacientes, se encuentra adenovirus lo que ratifica lo establecido por *Klenk* y otros tres años antes, acerca de que una infección mixta bacteriana y viral pudiera estar presente en el síndrome tosferinoso o coqueluchoide. (5).

La infección por *B. pertussis* continúa siendo un problema de salud pública, incluso en países desarrollados con buenas coberturas de vacunación. (2). Es considerada una enfermedad reemergente, ya que su incidencia ha aumentado a nivel mundial, aún en países con adecuadas coberturas de vacunación. (6).

La Organización Mundial de la Salud estima que en 2008 hubo alrededor de 16 millones de casos y 195.000 muertes por tosferina en el mundo, pero más del 95% correspondió a países en desarrollo. La tosferina ocupa el quinto lugar como causa de muerte en los niños menores de 5 años por enfermedades inmunoprevenibles, después de las infecciones neumocócicas, sarampión, gastroenteritis por rotavirus y las infecciones por *Haemophilus influenzae* tipo b, y representa un 11% del total. (6)(7)(8).

En EUA se estimó que la incidencia de la enfermedad era en promedio de 157 casos por 100,000 habitantes y ocurría casi exclusivamente en niños no vacunados. La introducción de la vacuna DPT de células enteras (décadas de 1940 y 1950) fue altamente efectiva, y para los años setenta la tasa de reporte de la infección disminuyó cerca de 150 veces y se mantuvo entre 0.5 y 1 caso por 100000 habitantes. Entre 1982 y 2002 se observó un incremento linear en la tasa de reporte de *pertussis* que llegó hasta 3.1 casos por 100,000 habitantes. Esta tasa aumentó notablemente hasta 8.8 casos por 100000 habitantes en 2004. Estudios realizados en diferentes periodos (1962-1982 y 1983-2004) en EUA y Reino Unido (RU) señalan la persistencia del patrón endémico con picos epidémicos cada 2 a 5 años, y algunos autores sugieren que la enfermedad endémica en adolescentes y adultos es la responsable de éstos. Se estima que cada año se presentan entre 20 y 50 millones de casos de *B. pertussis* en el mundo con aproximadamente 20000 a 40000 muertes al año, de las cuales 90% ocurre en países en desarrollo, la mayoría en lactantes de edad muy temprana para haber sido vacunados o tener un esquema completo de vacunación. (2).

Según estimaciones de la OMS, la región de las Américas fue responsable de aproximadamente 7% de los casos de coqueluche en el mundo durante el año 2005. Excluyendo Canadá y E.U.A., un total de 6.936 casos fueron notificados en el año 2006, cuya distribución en orden decreciente fue la siguiente: Argentina (1.607), Chile (1.285), Venezuela (1.183), Costa Rica (1.037), Brasil (797), Colombia (233), México (171), Nicaragua (148), Honduras (138) y Panamá (132), entre otros. (9).

Estados Unidos registró su mayor número de casos de tosferina en 2012, desde 157 casos por cada 100,000 habitantes en la era posvacunal, .5 a 1 caso por cada 100,000 habitantes entre 1976 y 1982. En 2002 la tasa de incidencia fue de 3.1 caso por cada 100,000 habitantes, con un aumento abrupto en 2010 coincidiendo con el brote de California con tasas de 24.6 por cada 100,000 habitantes. En 2012 se registraron 48,277 casos (126.7 por cada 100,000 habitantes) ocurriendo 20 defunciones, de las cuales 15 en menores de 3 meses. Para 2014 se registraron 28,660 casos un 18% más del reportado en 2013. Cifras registradas por arriba de las tasas de incidencia promedio en 50 años en dicho país. (7).

Los menores de 6 meses que no han recibido su serie de inmunización primaria a los 2, 4 y 6 meses de edad consistentemente tienen las tasas de ataque y complicaciones mayores. Las muertes relacionadas con la tosferina ocurren predominantemente en niños menores de 3 meses de edad. (10). El grupo de edad más afectado es el de los menores de un año. En 2009, este grupo representó el 70.4% del total de los casos reportados. Existe evidencia de que en México los adolescentes son un reservorio importante de la enfermedad. (6).

En el año de 2013 se notificaron 966 casos de Tosferina, de los cuales 794 eran en menores de 1 año representando el 82.1% de la población. (11).

De acuerdo a la literatura el creciente número de casos de Tosferina puede obedecer a: Cambios genéticos en la *B. pertussis* que hacen que las vacunas sean menos efectivas, vacunas actuales menos eficaces que las anteriores, disminución de la inmunidad inducida por las vacunas, mayor preocupación por esta infección de parte de las autoridades en salud, los médicos y en algunos países, mayor

eficiencia de los laboratorios y mejores métodos para confirmación del diagnóstico en algunos países, mayor capacidad para reconocer la enfermedad en adolescentes y adultos. (2).

El estudio de contactos en distintas series ha observado al menos un contacto en el hogar identificado como la fuente de infección y se identificaron las madres como la fuente más frecuente de infección. (12).

En 1954 inició la aplicación de la vacuna contra difteria, tosferina y tétanos (DPT), la cual se realizó de forma masiva a partir de 1973. En 1999 se introdujo la vacuna pentavalente de células completas (DPT+HB+Hib), y desde 2007 se sustituyó por la vacuna pentavalente acelular, (DPaT/VIP+Hib). Durante muchos años el esquema de vacunación contemplaba la última dosis a los 6 meses, posteriormente se amplió y el esquema actual está dirigido únicamente a los lactantes y preescolares y comprende la aplicación de vacuna pentavalente acelular (DPaT/VIP+Hib) a los 2, 4, 6 y 18 meses de edad y refuerzo con DPT a los 4 años de edad. (6). Los lactantes menores de 3 meses vacunados oportunamente con una dosis de biológico (efectividad de la vacuna del 50.5%), aquellos con esquemas tardíos o incompletos (vacunados tardíamente) y los menores de 6 semanas que no son candidatos a iniciar la vacunación (programáticamente no prevenibles) son la población más vulnerable a adquirir la enfermedad, sus complicaciones y morir. Durante el 2009, se confirmaron 32 defunciones por tosferina y se asociaron 44 (síndrome coqueluchoide). El total de defunciones se presentó en menores de un año de edad y el 85% se concentró en los menores de 3 meses. La duración de la inmunidad posterior al esquema completo contra *B. pertussis*

disminuye paulatinamente a través de los años; se ha descrito que dura entre 4 a 12 años. (6).

A pesar de disponer de vacunas eficaces, la tosferina es la enfermedad inmunoprevenible más frecuente en los países desarrollados. Los cambios epidemiológicos ocurridos en las 2 últimas décadas muestran que su reemergencia tiene una distribución bipolar caracterizada por un incremento del número de casos en adolescentes y adultos, que son la principal fuente de contagio de los lactantes menores de 4 meses, grupo en el cual también ha aumentado la incidencia. (7).

El objetivo primario de la vacunación sistemática del adolescente y del adulto con dTpa es la protección individual, y el secundario es disminuir el reservorio de *B. pertussis* en la comunidad y, con ello, la incidencia de tosferina en otros grupos de edad, en especial en los lactantes menores de 6 meses. La vacunación de la embarazada es la última estrategia recomendada, en octubre de 2011, para la protección del lactante pequeño (Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention). La vacunación materna al final del segundo trimestre del embarazo, o durante el tercero, ofrece una doble protección al recién nacido: directa, por la transmisión pasiva de anticuerpos, e indirecta, mediante la estrategia del nido, que en este caso se realiza de manera precoz, antes del nacimiento. (13).

Un objetivo importante de futuro en la prevención de la tosferina es la obtención de vacunas más efectivas, que se correspondan con las características antigénicas de las cepas circulantes de *B. Pertussis*. (13).

## Planteamiento del problema

- En México, de la morbilidad por Tosferina en todos los grupos el más afectado es el de menores de un año de edad 1991 casos, (17.4%) respectivamente durante el periodo de 2000 a 2010, en el año de 2013 se notificaron 966 casos de tosferina de los cuales 794 se presentaron en menores de 1 año de edad lo cual representa el 82.1% de los casos encontrándose dentro de las primeras 20 causas de enfermedad en menores de 1 año de edad, actualmente la incidencia de la enfermedad es de 0.87/100,000 habitantes , cifra similar a la encontrada en 1988 según el Instituto de Referencia Epidemiológica (InDRE).
- El curso clínico de la enfermedad es variable en pacientes parcialmente inmunizados, puede desarrollarse de una manera muy ligera sin llegar a presentar el cuadro clínico característico. En el lactante menor de 3 meses el cuadro clínico no manifiesta un cuadro típico del padecimiento. El mayor número de casos de Tosferina en menores de un año son diagnosticados por criterio clínico, por lo que es indispensable reforzar la capacitación sobre vigilancia epidemiológica de este padecimiento en el personal médico.
- En México la cobertura más elevada por tipo de vacuna para la edad correspondió a BCG, seguida de la de hepatitis B y la de neumococo. El resto de las vacunas presentaron coberturas inferiores a 70%. La cobertura de esquema de tres vacunas fue también inferior a 70% e inferior a 50% considerando el esquema completo de cinco vacunas.

- Tanto la Iniciativa Global de Pertussis, como el Comité Asesor en Vacunas de los Estados Unidos de América (ACIP, por sus siglas en inglés) han recomendado un refuerzo con Tdap en adolescentes y adultos, así como la vacunación en el personal de Salud y mujeres embarazadas, sustentada en la pérdida de la inmunidad adquirida mediante la vacunación específica en estos grupos de edad, el incremento en su incidencia, su papel en la transmisión de la enfermedad y como medida potencial para reducir la morbimortalidad, principalmente en lactantes.
- En la actualidad la Tosferina es un problema importante de salud pública al igual que en otros países. Las medidas para el control de la enfermedad deben estar encaminadas a sensibilizar a todos los médicos clínicos de su diagnóstico en lactantes, adolescentes y adultos, mejorar la cobertura nacional de vacunación en todos los grupos de edad y alto riesgo, así como el desarrollo de estrategias eficaces de vacunación principalmente en neonatos, mujeres embarazadas y aquellos que proveen cuidado indirecto a todo mejor de 1 año de edad con esquemas de vacunación incompletos debido al alto índice de morbilidad y desarrollo de complicaciones en este grupo de edad.

## Definiciones operacionales

**Caso sospechoso de tosferina:** persona de cualquier edad con tos, sin importar los días de duración y con asociación con otros casos probables o confirmados. Esta definición se utiliza para la búsqueda activa de casos adicionales ante la presencia de casos probables, confirmados o atípicos, portadores, defunciones y en brotes. (1)

**Caso probable de tosferina:** persona de cualquier edad, con tos de 14 o más días de evolución y dos o más de las siguientes características; tos paroxística, en accesos, espasmódica o estridor laríngeo inspiratorio y uno o más de los siguientes datos; tos cianozante, hemorragia (conjuntival, petequias, epistaxis), leucocitosis con predominio de linfocitos; o historia de contacto con casos similares en las últimas 2 a 4 semanas previas al inicio del padecimiento.

Nota: En esta definición se incluyen a los menores de 3 meses que pueden manifestar sólo episodios de apnea o cianosis con o sin tos. (1).

**Caso confirmado de tosferina:** todo caso que tenga aislamiento de *Bordetella pertussis* por cultivo o PCR en el caso per se o cualquiera de sus contactos, convivientes o personas con asociación epidemiológica. Caso de tos ferina clínica: todo caso con datos clínicos característicos y que no cuenta con muestra, independientemente de sus cinco contactos. (1)

**Caso de tosferina atípico:** todo caso sospechoso que tenga aislamiento de *Bordetella pertussis*. (1)

***Portador asintomático de Bordetella pertussis:*** toda persona sin signos o síntomas de enfermedad respiratoria a quien se tomó muestras por tener asociación epidemiológica con un caso probable o confirmado y cuyos resultados de cultivo o PCR son positivos a *Bordetella pertussis*. (1)

## **Objetivo**

El objetivo primario de esta revisión será demostrar que la vacunación con Pentavalente acelular y DPT en una tema de prioridad nacional e internacional en adolescentes, adultos y mujeres embarazadas que deberá ser revisado a la brevedad posible para con esto disminuir las complicaciones y defunciones que la enfermedad por *Bordetella Pertussis* conlleva en el grupo más vulnerable de edad.

## **Epidemiología**

En plena era postvacunal, la tosferina sigue siendo un problema endémico mundial, no sólo en países en vías de industrialización, sino también en los industrializados. En la última década ha resurgido como un problema de salud pública. En el mundo se registran cada año de 20 a 50 millones de casos que cobran la vida de 200,000-400,000 niños. El 90% de esas muertes son de pacientes que viven en países en vías de desarrollo, sobre todo lactantes menores de seis meses de edad. (14). La gravedad de la enfermedad varía con la edad, estado inmune (inmunización previa o infección), y probablemente de factores tales como el grado de exposición y la virulencia del organismo. El riesgo y la severidad de la enfermedad son mayores en los niños no vacunados. Durante los últimos 50 años, la inmunización contra la tosferina de rutina ha reducido drásticamente la carga de morbilidad pediátrica. (15). La tosferina está comprendida entre las seis principales causas de muerte prevenibles por vacunación, aún en países con una gran cobertura de vacunación. (16).

En México, la vacunación masiva tiene una historia que inició en 1973, cuando se creó el Programa Nacional de Inmunizaciones, el cual estableció la aplicación obligatoria de cuatro vacunas: antipoliomielítica, difteria-tosferina-tétanos (DPT), antituberculosa (BCG) y antisarampión, además del toxoide tetánico (Tt). En 1991 se fundó el Programa de Vacunación Universal, de los más completos en América Latina. Las modificaciones posteriores respondieron a las necesidades nacionales. (17). En México, la tosferina y el síndrome coqueluchoide son enfermedades de notificación inmediata, a través del sistema de vigilancia y seguimiento epidemiológico de las enfermedades inmunoprevenibles. Este sistema tiene como objetivo

primordial detectar y estudiar de forma pasiva los casos probables y su seguimiento hasta establecer el diagnóstico etiológico. Los pacientes que cumplen con las definiciones operacionales ingresan al sistema a través de notificación inmediata (local, municipal, federal). El diagnóstico final de tosferina se realiza por el cuadro clínico, por laboratorio y asociación epidemiológica. La vigilancia de la mortalidad se realiza a través del Sistema Epidemiológico y Estadístico de las Defunciones (SEED). La enfermedad obedece a ciclos epidémicos cada tres a cuatro años. (6).

La incidencia basal promedio (años no epidémicos) se reporta entre 1 y 2 casos confirmados por millón de habitantes. Los periodos con mayor incidencia en los últimos 10 años han sido 2005 (3 casos/millón de habitantes) y 2009 (5 casos/millón de habitantes). La región más afectada durante el último año epidémico (2009) fue la frontera norte; durante este año se documentaron 1,959 casos sospechosos o síndrome coqueluchoide y se confirmaron 579 casos de tosferina. Los estados de Nuevo León, Sonora y Tamaulipas presentaron las tasas de incidencia más altas: 44.5, 42.6 y 16.6/millón de habitantes, respectivamente. Correspondieron al 62% del total de casos confirmados durante ese año en todo el país. (6).

En el año de 2013 se notificaron 966 casos de Tosferina, de los cuales 794 eran en menores de 1 año representando el 82.1% de la población. (11).

En los últimos años se han observado epidemias de tosferina en países que han mantenido altas coberturas vacunales, como los Estados Unidos, Canadá, Australia, Japón, Bélgica, Holanda, Noruega, el Reino Unido, Alemania y Eslovenia. Un ejemplo reciente es el de California, que en 2010 vivió un brote en el que se comunicaron 9.000 casos (con

una tasa de incidencia de 24,6 por 100.000 habitantes), una cifra similar a la de 1947, último pico observado de la era prevacunal. (7). En los Estados Unidos en la era anterior a la vacuna, la incidencia anual media de la tosferina fue reportado 157 casos por cada 100.000 habitantes. Con la introducción y el uso generalizado de vacunas contra la tosferina en la década de 1940 y principios de 1950, la tasa de tosferina cayó aproximadamente 150 veces. Para el período de 7 años entre 1976 y 1982, la tasa de tosferina reportados en los Estados Unidos se mantuvo entre 0,5 y 1,0 casos por 100.000 habitantes. Desde 1982 hasta el presente, ha habido un aumento lineal modesto en la tasa de tosferina que llegó a 3,1 casos por 100.000 habitantes en 2002. (4). En 2014, pasados 4 años, hasta el 26 de noviembre se habían declarado ya casi 10.000 casos (con una tasa de incidencia de 26 por 100.000 habitantes): una muestra que evidencia la reemergencia de la tosferina en 2 picos epidémicos con un intervalo de 4 años. (7). La razón de esta tendencia al alza se desconoce, pero en nuestra opinión, es muy probablemente debido a una mayor conciencia de la tosferina por médicos, profesionales de la salud pública y el público. (4).

México y Estados Unidos no son la excepción de esta tendencia a la alza, En la región Sur del continente americano, En Brasil a principios de la década de 1980, hubo más de 40.000 casos al año y la tasa de incidencia era de >30/100.000 habitantes. Disminuyendo considerablemente desde 1983, con la introducción de la vacuna contra la difteria, tétanos y tosferina (DTP) en el calendario de vacunación infantil de Brasil; desde entonces, se ha mostrado una tendencia a la baja. En el año de 2010, existe evidencia de resurgimiento de la tosferina en Brasil demostrada por la detección de

algunos brotes, seguidas de un aumento en el número de casos en varias capitales brasileñas. (18).

Series recientes reportan aumento considerable en la incidencia de esta enfermedad, que varió 0,15 a 0,76 por cada 100.000 habitantes entre 2007 y 2010 al 1,7 por 100.000 en 2011, 3,83 por 100.000 en 2012, y de 4,28 por 100.000 en 2013. El grupo de edad más afectado fue el de menores de 1 año, con 816 (67,5%) casos, especialmente en los menores de 2 meses. (18).

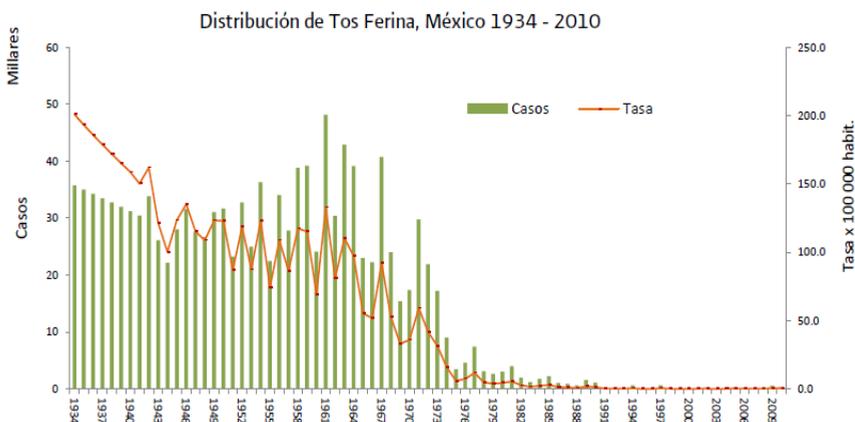


Imagen 1. Fuente: Sistema Único de Información para la vigilancia Epidemiológica/Dirección General de Epidemiología/ SALUD

En Europa, Inglaterra informa a finales de 2011, un aumento nacional en casos de tosferina confirmados, inicialmente restringido a los adolescentes y los adultos, pero extendiéndose a los menores de 1 año en el 2012, alcanzando un máximo de 1.565 casos en octubre. Se notificaron 9.353 casos en 2012 y 1052 en 2011 (incidencia anual 17.6 y 2.0 por 100 000, respectivamente). (19).

En los lactantes menores de 3 meses, la incidencia de la tosferina fue consistentemente más alta que cualquier otro grupo de edad, alcanzando su punto máximo cada 3-4 años, y en 2012 (en 240 casos por cada 100 000 habitantes) fue más del doble que en cualquier año reciente. Los ingresos hospitalarios en los menores de 2 meses fueron consistentemente más altos, siendo estos confirmados mediante laboratorio. (19).

Italia reporta (del 1 de noviembre de 1997 al 31 de octubre, 1998), independientemente de la definición de caso utilizada, la densidad de incidencia fue de 5,12 por 100 personas/año entre los beneficiarios de DT y 01/24 a 01/12 por 100 personas-año entre los beneficiarios de DTaP. (20). Alemania en 1959, después de la inmunización contra la tosferina donde la incidencia anual de la enfermedad sobre la base de casos notificados fue 79/100,000. Como consecuencia, un aumento de casos de tos ferina se produjo durante los años con una incidencia anual estimada de 180/100,000 en los años 1980. (21).

En España, la tosferina es una enfermedad de declaración obligatoria, numérica desde 1982 e individualizada desde 1997. Desde 1982 hasta 1997 la incidencia media anual fue de 58,9 casos por 100.000 habitantes, y desde 1998 hasta 2009 permaneció estable entre 0,79-1,5 casos por 100.000 habitantes. Desde el año 2010 se ha observado un aumento creciente, alcanzando la tasa máxima de 7,45 casos por 100.000 habitantes (3.439 casos) en 2012, una cifra 5,5 veces superior a la de hace 10 años. En 2014 se han declarado un 39% más de casos que en 2013. (13).

## Etiología

El agente causal de la tosferina es *Bordetella pertussis*, un cocobacilo gramnegativo aerobio, pleomórfico y no móvil. También existen otras ocho especies: *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica*, *B. avium*, *B. holmesii*, *B. hinzii*, *B. trematum*, *B. petrii*, y *B. ansorpii*. *B. pertussis* afecta exclusivamente al humano, que también sirve como reservorio. *B. parapertussis* afecta al humano y ocasionalmente a las ovejas por lo que se han descrito 2 linajes distintos: *B. parapertussis*<sub>HU</sub> y *B. parapertussis*<sub>OV</sub>. *B. bronchiseptica* y *B. hinzii* son patógenos predominantemente de animales, e infrecuentemente pueden causar enfermedad en el humano. *B. holmesii* y *B. trematum* rara vez causan infecciones respiratorias e incluso no respiratorias en el humano, mientras que *B. avium* es un patógeno exclusivo de las aves, *B. ansorpii* es la especie más recientemente descrita, reportándose tan sólo en dos casos en la literatura. (Figura 2). (14).

Especies	Huésped	Enfermedad	Comentarios
<i>B. pertussis</i>	Humanos	Tos ferina (niños), tos persistente (jóvenes-adultos)	Enfermedad clásica que dura de 6-12 semanas. Ocasionalmente hay complicaciones como neumonía, encefalopatía, crisis convulsivas, hipertensión pulmonar, muerte.
<i>B. parapertussis</i>	Humanos Ovejas	Tos paroxística, neumonía	Causa enfermedad parecida a la tos ferina, pero más leve. Los humanos y las ovejas forman dos distintos linajes, difícil intercambio entre huéspedes.
<i>B. bronchiseptica</i>	Mamíferos Humanos	Tos (perros), rinitis (cerdos)	Cursa asintomática en muchos huéspedes. La infección en humanos es rara, principalmente afecta a inmunocomprometidos.
<i>B. avium</i>	Aves	Rinotraqueítis	Infecciones propias de las aves
<i>B. trematum</i>	Humanos	Infecciones de heridas, otitis media	La infección en humanos es rara, pero se han reportado en infecciones óticas y en heridas.
<i>B. holmesii</i>	Humanos	Septicemia	Rara pero se ha incrementado el número de infecciones en humanos (septicemia), puede causar enfermedad similar a pertussis.
<i>B. hinzii</i>	Humanos Aves de corral	Asintomática	La infección en humanos es rara, reportada en pacientes con fibrosis quística. Posiblemente comensal del tracto respiratorio de aves de corral.
<i>B. petrii</i>	Ambiente Humanos	Desconocida	Aislada de un río de sedimentos de un biorreactor (ambiente). En humanos es infrecuente, se ha detectado en pacientes con mastoiditis y en fibrosis quística.
<i>B. ansorpii</i>	Humanos	Dos casos descritos	Infección de quiste dermoide e infección relacionada a catéter en un paciente inmunocomprometido.

Figura 2. Aspectos genómicos de *Bordetella pertussis* y el camino hacia el nuevo estándar de oro en el diagnóstico de tos ferina, Alejandra Aquino Andrade\* Gabriel Martínez Leyva\* Agustín de Colsa Ranero\*, \*\*, Revista de Enfermedades Infecciosas en Pediatría 2011; 24(96):139-146

## Regulación genética y patogénesis

Se suelen dividir en dos categorías principales: adhesinas y toxinas. La mayoría son proteínas, y la expresión de sus genes estructurales se regula de forma coordinada a nivel transcripcional en respuesta a señales ambientales. Los genes de virulencia no se expresan a baja temperatura o en presencia de  $MgSO_4$  o ácido nicotínico, mientras que se expresan a  $37^\circ C$  y en ausencia de  $MgSO_4$  y ácido nicotínico. Esta adaptación fisiológica reversible de *B. pertussis* se ha denominado modulación fenotípica. (22).

Hay cuatro pasos importantes en relación con la infección y la enfermedad debido a los patógenos bacterianos en general y específicamente a *B. Pertussis*: el apego, la evasión de las defensas del huésped, daños locales, y las manifestaciones sistémicas. (4). La infección se inicia por la unión de *B. pertussis* a los cilios de las células epiteliales del tracto respiratorio superior. (4).

*B. pertussis*, *B. parapertussis* (humana y ovina), y *B. bronchiseptica* comparten un sistema de control de la virulencia casi idéntica codificada por el locus *bvgAS*. *BvgA* y *BvgS* son miembros de un sistema de transducción de señales de dos componentes que utiliza cuatro pasos en su mecanismo de fosfotransferencia de His-Asp-His-Asp. *BvgA* es una unión al ADN regulador de respuesta de 23 kDa. *BvgS* es un dominio de 135 kDa. *BvgA* y *BvgS* de *B. pertussis* y *B. bronchiseptica* tienen 100 y 96% de identidad de secuencia de aminoácidos, respectivamente, y los loci son funcionalmente intercambiables. (4). *BvgAS* es sensible con el medio ambiente, aunque están aún por determinar las señales relevantes para la regulación del locus *bvgAS* in vivo. Hace más de 70 años, Leslie y

Gardner estudiaron las propiedades aglutinógenas de *B. pertussis* y describen cuatro fases (fases I, II, III y IV) del organismo en respuesta a las condiciones ambientales variadas. Lacey fue pionera en una hipótesis de que *Bordetella* podría existir en tres modos distintos fenotípicos, designado X, I, y C, en respuesta a señales ambientales. (4). El receptor BvgS es un componente fundamental de la fosforilación, actuando como un punto de control bioquímico por la mediación de fosforilación y desfosforilación de BvgA, así como la desfosforilación del transmisor. (4).

El sistema BvgA / S no sólo activa un conjunto de genes de virulencia, llamado vags (por los genes de virulencia activado), pero también puede reprimir la expresión de otro conjunto de genes, los vrgs (por genes reprimidos virulencia). (22).

La expresión de bvgR está bajo el control transcripcional de BvgA. En la fase virulenta, cuando se activa el sistema de Bvg A/S, ambos vags y bvgR se expresan, y a su vez reprime los vrgs. En condiciones de modulación, (es decir, a 25 ° C o en presencia de MgSO<sub>4</sub> o ácido nicotínico), el sistema BvgA/S se inactiva, vags no se expresan y se vrgs desreprimidos. El papel funcional de los vrgs en *B. pertussis* es desconocida. Sin embargo, la expresión ectópica de estos genes da como resultado un defecto en la colonización traqueal, al menos en modelos animales de laboratorio. (22).

De los diversos factores de virulencia de *B. pertussis* produce bajo el control del sistema de Bvg A / S, una serie de adhesinas se encuentran en la superficie del organismo, varios de los cuales se han estudiado con cierto detalle. Estos incluyen la hemaglutinina filamentosa,

fimbrias, también llamados aglutinógenos, pertactina, la proteína de suero Brk-resistencia y el factor de unión Tcf. (22).

### **Adhesinas:**

#### **Hemaglutinina Filamentosa (FHA)**

FHA es una molécula altamente inmunogénica, en forma de horquilla que sirve como el factor de unión dominante para Bordetella en sistemas de modelos animales. Se ha incluido como un componente en la mayoría de las vacunas de pertussis acelular. (4)

FHA es codificada por FhaB, uno de los genes activados por BvgAS más fuertes. Se expresa al máximo tanto bajo Bvg + - y en fase Bvgi . El promotor FhaB contiene un sitio de unión BvgA de alta afinidad primaria que consiste en dos repeticiones invertidas casi perfectos [TTTC (C / G) TA] que se centran en la posición -88,5 en relación con el inicio de la transcripción. FHA se sintetiza como un precursor de 367 kDa. Su translocación y la secreción a través de la membrana externa requieren una proteína accesoria específica, FhaC. (4)

El papel para FHA in vivo ha sido difícil de discernir principalmente debido a la falta de un huésped natural de los animales (distintos de los seres humanos) para B. pertussis, así como la complejidad de esta molécula y sus actividades biológicas asociadas. (4). Se demostró que la FHA es necesaria y suficiente para mediar en la adherencia a células epiteliales de pulmón de rata in vitro. Usando un modelo de rata con infección respiratoria, FHA ha demostrado ser absolutamente necesario, pero no suficiente, para la colonización traqueal en los animales. (4).

B. pertussis inhibe la proliferación de células T a los antígenos exógenos in vitro de una manera dependiente de la FHA. Además, McGuirk y Mills han demostrado la interacción entre los receptores de FHA con los macrófagos resultando en la supresión de la citoquinas proinflamatorias, interleucina 12 (IL-12) y 10. Estos datos ponen de manifiesto el papel de la FHA en la facilitación de la persistencia por frenar la respuesta inmunitaria protectora Th1. En contraste, un estudio posterior sugiere que la FHA puede provocar respuestas proinflamatorias y proapoptóticas en células tipo monocito y células epiteliales bronquiales. (4).

### **Pertactina**

La pertactina es una proteína de membrana externa con un peso molecular aparente de 69.000. El gen estructural, pm, codifica una proteína de 94 kDa que se transporta en el periplasma por un mecanismo dependiente de péptido señal. (22). Presenta dominios RGD lo que la relaciona con la adherencia del microorganismo al epitelio respiratorio. (23).

### **Citotoxina traqueal.**

Es un monómero de peptidoglucano de la pared celular, que tiene afinidad por las células epiteliales ciliadas. A bajas concentraciones produce cilio-estasis y a concentraciones elevadas provoca extrusión de las células ciliadas. La citotoxina traqueal interfiere de forma específica en la síntesis de DNA, por lo que impide la regeneración de las células dañadas. (23).

## **Fimbrias**

B. pertussis produce fimbrias de dos serotipos, serotipo 2 y el serotipo 3, integrado por los principales subunidades fimbriales fim2 (22,5 kDa) y fim3 (22 kDa), respectivamente. Además de las subunidades principales, las fimbrias también contienen una subunidad menor de 40 kDa, que sirven como la adhesinas. (22).

## **Toxinas**

La toxina Pertussis (PTX) consta de cinco subunidades diferentes S1 a S5, de acuerdo con sus decrecientes pesos moleculares. Las subunidades S2 a S5 forman la fracción B de la toxina, que es responsable de la interacción de la toxina con los receptores de las células blanco. La subunidad S1, también llamado el protómero A, tiene una actividad enzimática que es responsable de la mayoría, si no todas, de las actividades biológicas. (22). Una vez que la toxina pertussis (PT) se une a la membrana, la subunidad tóxica (S1) se inserta y cataliza la 5'ADP ribosilación de una proteína de membrana, esta proteína es parte del complejo regulador de nucleótidos de guanina llamado G<sub>i</sub> y está relacionada con el control de la adenilato ciclasa intracelular. La PT ADP-ribosila la subunidad alfa de la proteína G $\alpha\beta\gamma$  trimérica y un residuo de cisteína, localizado en la región terminal carboxilo, así se desacopla la señal de transducción durante la síntesis de proteínas. PT cataliza la hidrólisis del NAD-ADP-ribosa nicotinamida. El dominio A contiene esta actividad en S1. Al ser ribosilada por efecto de la toxina impide su función reguladora y acumula AMPc intracelular. (23).

### **Toxina dermonecrotica**

La toxina dermonecrotica (DNT) fue una de las primeras toxinas de *B. pertussis* en ser identificadas y estudiadas, pero mucho menos se sabe acerca de esta toxina que sobre las otras. Esto puede ser debido a la ausencia de un efecto dramático en la patogénesis en modelos animales experimentales pudiendo esta contribuir en la destrucción tisular en las infecciones localizadas por *B. Pertussis*. (22).

### **Lipopolisacaridos**

Al igual que las endotoxinas de otras bacterias gramnegativas, los LPS de especies de *Bordetella* son pirógenos, mitogénicos, y tóxicos y pueden activar e inducir la producción de factor de necrosis tumoral en los macrófagos. (4).

### **Adenilato ciclasa**

Se ha demostrado que es responsable de la muerte celular por apoptosis de los macrófagos alveolares en contacto con *B. pertussis*. Esto puede permitirle colonizar el anfitrión de manera eficiente. Tanto la enzima y las actividades hemolíticas son necesarios para la inducción de la apoptosis. (22).

En 1943 Lapin escribió un capítulo de 14 páginas sobre la patología de la tosferina, y no ha habido poca información nueva agregada durante los siguientes 60 años. (4). *B. pertussis* posee un marcado tropismo por los cilios del tracto respiratorio y se multiplica en la mucosa. Normalmente la bacteria entra por vía aérea, es atrapada por el mucus y posteriormente los fragmentos de mucina que contienen bacterias son eliminados por las células ciliadas. La colonización del epitelio respiratorio persiste por varias semanas y está asociada con cilio-estasis y daño localizado en el epitelio y en el tejido subyacente mesenquimatoso. *Bordetella* actúa uniéndose preferentemente a las células ciliadas y multiplicándose en su superficie, produciendo finalmente la muerte de éstas, debido a la producción de sus compuestos tóxicos. Los efectos sistémicos son producidos por toxinas liberadas cuando la bacteria se multiplica en el tracto respiratorio. La unión de la toxina pertussis a neutrófilos polimorfonucleares (PMN) aumenta la cantidad de CR3 en la superficie de PMN; así TP y FHA actúan en conjunto estimulando la fagocitosis de *B. pertussis*. (23). Nuestra comprensión de los mecanismos moleculares de *B. pertussis* patogénesis se ha incrementado en los últimos 15 años, desde la clonación de su primer gen de virulencia, dando lugar a importantes mejoras en las vacunas de tosferina. Estos factores de virulencia también son los principales antígenos protectores. (22).

## Cuadro clínico

La baja sospecha clínica de esta enfermedad ocurre tanto en el ámbito de los pediatras, infectólogos, especialistas en medicina general integral, como en otras especialidades. Esto, aunado a sistemas de vigilancia epidemiológica débiles y a la falta de disponibilidad en muchos países de técnicas de laboratorio adecuadas, ha contribuido a que el diagnóstico sea impreciso y, por lo tanto, todavía se desconoce la magnitud real del problema. (5).

El período de incubación es más comúnmente 7 a 10 días. Sin embargo, se observó que en el entorno del hogar, 22% de los casos secundarios se produjo más de 28 días después de la aparición de la enfermedad en el caso primario. Esto sugiere o bien un tiempo de incubación más prolongado o el retraso en la exposición en el hogar. (4).

La enfermedad clásica tiene una duración de 6 a 8 semanas, y puede ser dividida en tres etapas clínicas: catarral, paroxística, y convalecencia. (24). La fiebre generalmente está ausente en todo el curso de la enfermedad, pudiendo aparecer durante la fase catarral de bajo grado. (25). La primera fase (catarral) dura unos pocos días a 1 a 2 semana y se manifiesta por rinorrea, lagrimeo, tos leve no productiva. (25).

Estos síntomas son indistinguibles de los de una infección respiratoria de vías aéreas superiores. Durante la transición a la siguiente fase, la tos aumenta en frecuencia y gravedad produciendo paroxismos. (25).

Fase paroxística: Tiene una duración de 2 a 6 semanas y se caracteriza por presentar de 5 a 10 episodios de tos forzada en una fase espiratoria, característicamente se presenta un estridor (gallo) al final del paroxismo, como un intento de inspirar a través de una glotis estrecha y espasmódica, suelen acompañarse de vómitos, cianosis y apnea este último en caso de lactantes pequeños. Periodo de convalecencia: Su duración es de 2 semanas, los síntomas disminuyen gradualmente en frecuencia y gravedad, pero puede tomarle meses al paciente restablecerse por completo y no es raro que se presenten exacerbaciones por infecciones virales subsecuentes. (26). (Figura 3).

Signos y Síntomas de Tosferina por grupo de edad, México, 2000-2010								
Grupo de Edad	Tos	Accesos de Tos	Paroxismos	Apnea Cianosis	Espasmos	Fiebre	Estridor Laríngeo	Hemorragia
<1 año	1952	1704	1318	1376	934	829	661	178
1-4 años	230	197	170	139	132	104	98	30
>5 años	259	204	149	82	51	68	70	29
<b>Total</b>	<b>2441</b>	<b>2105</b>	<b>1837</b>	<b>1597</b>	<b>1117</b>	<b>999</b>	<b>829</b>	<b>237</b>

Figura 3. FUENTE: Base de datos del Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de Tosferina 2000-2010.



Figura 4. FUENTE: Base de datos del Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de Tosferina 2000-2010.

Las manifestaciones clínicas de la tosferina dependen de la edad del estado del paciente y la inmunización, así como el grado de exposición, los factores genéticos dentro del huésped y el organismo y, posiblemente, la presencia de anticuerpos adquiridos de forma pasiva. La tos ferina puede ser mortal en los lactantes no vacunados sin anticuerpos maternos adecuados, mientras que los bebés y los niños con la inmunización parcial pueden experimentar una enfermedad leve. Sin embargo, la infección por *B. pertussis* en los bebés puede ser atípica (por ejemplo, la presentación de episodios de apnea sin tos). (25).

## Diagnostico

En la práctica clínica, el diagnóstico de la enfermedad por *B. pertussis* debe ocurrir temprano para permitir la intervención terapéutica inmediata, reducir la gravedad de la enfermedad y en última instancia para prevenir la propagación de la enfermedad. En ese entorno, los criterios diagnósticos aplicados deben ser sensibles, incluso si la especificidad se ve comprometida. (27). El diagnóstico de la tosferina debe considerar los aspectos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio. (14).

Las técnicas de laboratorio para la identificación de *B. pertussis* han existido desde hace casi un siglo. (27). Siendo algunas de estas inespecíficas como la biometría hemática datos inespecíficos como leucocitosis > 20,000 con predominio absoluto de linfocitos. Por otra parte se ha demostrado por diferentes estudios que la cifra > 100,000 leucocitos se asocia con hipoxemia e hipertensión pulmonar. (26).

Medios específicos para el crecimiento de *B. Pertussis* descritos desde 1906, el uso de suero de anticuerpos desde 1916. (27).

Recientemente se desarrollaron diferentes pruebas moleculares para la detección de *B. pertussis*. La reacción de polimerasa en cadena (PCR) es la más utilizada, y ha sido desarrollada para diferentes formatos y plataformas. A últimas fechas, las aplicaciones diagnósticas de PCR mejoraron gracias a la implementación de la detección de fluorescencia en tiempo real (RT-PCR) de los productos amplificados. Estas técnicas reducen el tiempo de generación de resultados y de contaminación. Los ensayos en tiempo real proporcionan, de forma eficaz, la detección de la infección por *B. pertussis*, especialmente en

la etapa catarral y paroxística de la enfermedad e incluso después del tratamiento con antibiótico. (14).

Los métodos moleculares han sido comparados con el cultivo y han demostrado ser de 2-4 veces más sensibles que este último, debido a que los ensayos en tiempo real tienen una excelente sensibilidad analítica. Cuando se utiliza en el laboratorio la PCR como diagnóstico, pueden generarse resultados falsos positivos debido a la contaminación o reactividad cruzada. El uso de RT-PCR ayuda a minimizar el riesgo de falsos positivos porque se realiza en tubos cerrados y no se requiere el manejo posterior del material amplificado (amplicones). (14)

En la actualidad, se ha adoptado a la RT-PCR como un método de rutina para el diagnóstico de *B. pertussis* en diversos países europeos y norteamericanos. (14).

Prueba	Sensibilidad	Especificidad	Tiempo	Ventajas	Desventajas
Cultivo	12-60%	~100%	<2 semanas posterior al inicio de la tos	Muy específico (~100%) Util en fase catarral	Aún estándar de oro Muy baja sensibilidad Poco útil en fase paroxística Resultados tardíos: 7-10 días
DFA	30-71%	Variable	2-4 horas	Resultados rápidos En general buena especificidad	Poco estandarizado Requiere amplia experiencia Requiere microscopía de fluorescencia Reactividad cruzada No estandarizado entre laboratorios Depende del formato utilizado, así como los blancos genómicos Requiere equipo y personal capacitado Costo
RT-PCR	70-99%	86-100%	< 4 semanas posterior al inicio de la tos	Diagnóstico rápido 4-5 h Altamente sensible Altamente específico (usando multianálgas) Muy útil en fase catarral y paroxística	No estandarizado (en vías de estandarización) No se encuentra como parte de la definición de caso
Serología única (IgG)	36-76%	99%	>2 semanas	Util en fases paroxística y sobretodo en convalecencia Util posterior a uso de antibióticos Util para demostrar estatus postvacunal	Diagnóstico tardío No estandarizado (en vías de estandarización) No se encuentra como parte de la definición de caso
Serología pareada (IgG)	90-92%	99%	Segunda muestra 4-6 semanas después de la inicial	Util en fases paroxística y sobretodo en convalecencia Altamente sensible y específica Mejor evidencia de respuesta de inmune (método indirecto)	No diferencia entre respuesta a vacuna o por infección natural

Figura 5. Fuente Aspectos genómicos de *Bordetella pertussis* y el camino hacia el nuevo estándar de oro en el diagnóstico de tosferina.

## Reacción en cadena de polimerasa (PCR)

La literatura reporta una sensibilidad entre 70-99% y una especificidad entre 86-100% de la RT-PCR para *B. pertussis*. (14).

Dos métodos se han utilizado satisfactoriamente en la recogida de muestras: exudado nasofaríngeo y aspiración nasofaríngea. En los niños pequeños, las muestras de lavado nasal también pueden ser satisfactorias; sin embargo, la dilución puede ser un problema, y el método no ha sido evaluado adecuadamente en el diagnóstico de la infección por *B. pertussis*. (14)(27). Es de vital importancia que los hisopos utilizados para muestras para PCR sean de dacrón o rayón, porque los de alginato de calcio pueden inhibir la PCR. Los medios de transporte pueden ser el agar de Regan-Lowe, o medios no nutritivos como el de Amies adicionado con carbón. (14). Se considera optimo la obtención de la muestra 4 semanas posteriores al inicio de la tos. (14).

El uso de PCR ha hecho del diagnóstico de Tosferina más sencillo, y su uso en esta y otras enfermedades infecciosas esta en rápida evolución. (27).

## Cultivo

Los métodos para cultivo de *B. pertussis* también están bien descritos. (27). Continua siendo el estándar de oro para el diagnóstico de tosferina. Si bien es altamente específico (100%), su sensibilidad es muy pobre (12-60%), lo que ha hecho que las técnicas moleculares empiecen a reemplazarlo. Su principal limitante es que la capacidad para aislar *B. pertussis* depende, fundamentalmente, del momento de la toma de la muestra, pudiendo ser positivo en el periodo catarral, pero

disminuye considerablemente su sensibilidad en el periodo paroxístico. Se estima que su sensibilidad varía cuando la muestra se obtiene durante los 21 días del inicio de los síntomas y de 0% si se obtiene tres semanas después. (14). Los medios de enriquecimiento recomendados incluyen el medio de transporte Regan-Lowe, el caldo Stainer-Scholte y Agar Bordet-Gengou. (27).

## **Serología**

La infección natural con *B. pertussis* es seguida por un aumento en la concentración sérica de anticuerpos IgA, IgG e IgM frente a antígenos específicos. (27). Entre los antígenos contra los cuales se generan anticuerpos están: la toxina pertussis (PT), hemaglutinina filamentosas (FHA), pertactina (PRN), fimbrias (FIM) y la toxina adenilato ciclasa. De estos, la toxina pertussis es el antígeno más utilizado para la determinación serológica porque es muy específico para *B. pertussis*. Existen varias metodologías para determinar anticuerpos, como el ELISA, microaglutinación, fijación de complemento, hemaglutinación indirecta, inmunoblots y la neutralización de toxina. En la actualidad, el método de ELISA es el más utilizado en la práctica clínica por su mejor estandarización. (14).

El pobre acceso a métodos diagnósticos o de laboratorio. En los países en vías de desarrollo hacen de la tosferina un reto importante para el aislamiento del microorganismo causal. (27).

## Morbilidad y mortalidad

Dentro de las complicaciones asociadas más frecuentes se encuentran: neumonía, convulsiones y encefalopatía. (9)(25). De 1997 a 2000, se reportaron 29,134 casos de tosferina en los Estados Unidos; 29% de los pacientes eran menores de 1 año de edad (87% de ellos eran menores de 6 meses de edad), 12% eran 1-4 años de edad, 10% eran 5-9 años de edad, el 29% eran 10-19 años de edad y el 20% tenían 20 años de edad o más. Una quinta parte (20,0%) fueron hospitalizados, 5.2% tenían neumonía, 0.8% convulsiones desarrolladas, 0,1% encefalopatía experimentado y 0,2% murieron. (25).

Durante el mismo período se reportaron 7,203 lactantes menores de 6 meses de edad, el 63,1% fueron hospitalizados, 11.8% tenían neumonía, 1.4% desarrollaron convulsiones, 0.2% tenían encefalopatía y un 0,8% falleció. El 90% (56 de 62) de las muertes ocurrieron en niños menores de 6 meses de edad. (25).

Una revisión retrospectiva de 20 años de 176 casos de tosferina (edad media, 4,4 meses) en Dallas, TX, reveló que el 59% tenían cianosis, 25% experimentaron episodios de apnea, 6% tenía convulsiones, 5% requirió ventilación mecánica y el 1,6% murieron con diagnóstico de neumonía bacteriana. Datos similares están disponibles en Europa. En Alemania (1993-1996), entre 216 niños hospitalizados con diagnóstico de tosferina, 51% eran menores de 6 meses de edad, el 81% sufría de neumonía, el 15% requirió ventilación mecánica, 14% presento convulsiones o desarrollaron encefalopatía en un 5%, 2,3% murieron. Entre 1.640 casos confirmados por cultivo de tosferina durante estudio un ambulatorio, prospectivo, multicéntrico en Alemania, la tasa global

de complicaciones fue del 5,8%, siendo el diagnostico asociado de neumonía (29%) siendo la causa más frecuente de morbilidad.

La tasa de complicaciones fue mayor (23,8%) en los lactantes menores de 6 meses de edad. (25).

En México Durante el 2009, se confirmaron 32 defunciones por tosferina y se asociaron 44 (síndrome coqueluchoide). El total de defunciones se presentó en menores de un año de edad y el 85% se concentró en los menores de 3 meses. Figura 6. (6).

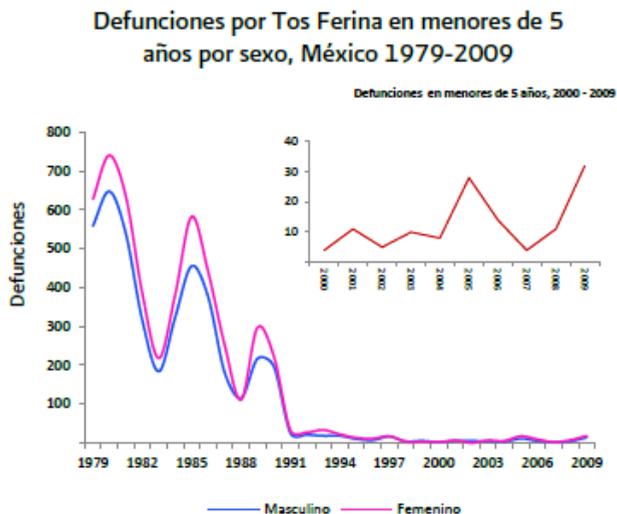


Figura 6. Fuente: Dirección General de Información en Salud (DGIS). Base de datos de Defunciones 1979 - 2009. [en línea]; Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS). [México]: Secretaría de Salud. <http://www.sinais.salud.gob.mx>

De acuerdo con los registros las defunciones por Tosferina, en números absolutos, han disminuido en el periodo de 1979-2009.

Asimismo, han presentado un comportamiento cíclico de cada cinco años y se correlacionan con el aumento de los casos. (11).

Del total de las defunciones, se observa que han tenido un predominio en el sexo femenino. Al estratificar por grupos de edad, es notable que la mayor proporción de las defunciones por Tosferina ha ocurrido en los menores de cinco años de edad, en un rango de 76.1 en 1993 a 100.0% en el 2009. Figura 6. (11). Al ser una enfermedad evitable por vacunación no se justificarían las altas tasa de letalidad. Figura 7. (11).

Letalidad por Tos Ferina, México 1979 - 2009						
Año	Población General con Tos Ferina			Menores de 5 años con Tos Ferina		
	Casos	Defunciones	Letalidad <sup>1</sup>	Casos	Defunciones	Letalidad <sup>2</sup>
1979	2 625	1 432	54.6		1 198	
1980	3 048	1 596	52.4		1 387	
1981	3 977	1 346	33.8		1 188	
1982	2 000	812	40.6		707	
1983	1 227	490	39.9		407	
1984	1 753	797	45.5	1 133	711	62.8
1985	2 231	1 171	52.5	1 338	1 049	78.4
1986	1 035	918	88.7	637	825	129.5
1987	914	481	52.6	546	435	79.7
1988	659	258	39.2	399	226	56.6
1989	1 556	558	35.9	1 283	514	40.1
1990	1 078	458	42.5	709	418	59.0
1991	163	76	46.6	111	58	52.3
1992	136	63	46.3	98	48	49.0
1993	149	67	45.0	98	51	52.0
1994	599	42	7.0	540	40	7.4
1995	15	28	186.7	14	23	164.3
1996	32	20	62.5	22	18	81.8
1997	593	35	5.9	554	33	6.0
1998	188	9	4.8	167	7	4.2
1999	92	9	9.8	75	8	10.7
2000	53	5	9.4	49	4	8.2
2001	218	11	5.0	199	11	5.5
2002	214	5	2.3	204	5	2.5
2003	97	11	11.3	92	10	10.9
2004	137	9	6.6	124	8	6.5
2005	349	28	8.0	331	28	8.5
2006	171	15	8.8	155	14	9.0
2007	164	4	2.4	134	4	3.0
2008	162	11	6.8	148	11	7.4
2009	579	32	5.5	482	32	6.6

Figura 7. Fuente: Dirección General de Información en Salud (DGIS). Base de datos de Defunciones 1979 - 2009. [en línea]: Sistema Nacional de Información en Salud (SINAIS). [México]: Secretaría de Salud. <http://www.sinais.salud.gob.mx>

## Tratamiento

Con base en datos limitados, la mayoría de las personas parecen eliminar la infección sin tratamiento antibiótico en las seis semanas. Durante la fase temprana (catarral) de la tosferina, el tratamiento antibiótico puede disminuir la duración y la gravedad de la tos, pero el diagnóstico es raramente establecido durante esta fase entre los adolescentes y adultos. El tratamiento con antibióticos más tarde en el curso de la enfermedad probablemente no afecta el curso de los síntomas, pero puede ser útil para reducir la propagación de la infección. (28). Los agentes macrólidos como eritromicina, claritromicina y azitromicina se prefieren para el tratamiento de la tosferina en personas de >1 mes. Para lactantes de <1 mes, la azitromicina es preferido, un agente alternativo a los macrólidos es trimetoprim-sulfametoxazol (TMP - SMZ). (29).

Se analizaron un total de 477 casos reportados asignándose aleatorizadamente tratamiento con azitromicina (n = 239) o eritromicina (n = 238). Se comparó efectos secundarios de los antibióticos, cumplimiento a tratamiento así como la comparación de los síntomas de la tos después del tratamiento. Fueron reportados con menos frecuencia eventos adversos gastrointestinales en azitromicina (18,8%; 45 de 239) que en estolato de eritromicina (41,2%; 98 de 238), náuseas (2,9% frente a 8,4%) menos vómitos (5,0% vs 13,0%), y menos diarrea (7,1% vs 11,8%). En el grupo de azitromicina, 90% de los niños tuvo 100% de las dosis prescritas, mientras que sólo el 55% de los niños en el grupo de eritromicina tuvo 100% de las dosis prescritas. (30).

La Food and Drug Administration (FDA) no ha autorizado ningún macrólido para su uso en lactantes de <6 meses. Los datos sobre la seguridad y eficacia sobre el uso de azitromicina y claritromicina entre los lactantes de <6 meses son limitados. Los datos de los subgrupos de lactantes de 1–5 meses (inscrito en pequeños estudios clínicos) sugieren la eficacia microbiológica similar de azitromicina y claritromicina contra la tosferina. (29).

Para el tratamiento de la tosferina entre los lactantes de <1 mes (recién nacidos), no hay datos disponibles acerca de la eficacia de la azitromicina y claritromicina. Distintas series y estudios publicados que describen el uso de azitromicina entre lactantes de < 1 mes describen menos eventos adversos en comparación con la eritromicina, hasta la fecha, el uso de azitromicina en lactantes de <1 mes no se ha asociado con la estenosis pilórica hipertrófica infantil (IHPS). Por lo tanto, la azitromicina es el macrólido preferido para la profilaxis posterior a la exposición y el tratamiento de lactantes de <1 mes. En este grupo de edad, el riesgo de contraer complicaciones asociadas potencialmente mortales supera el riesgo potencial para IHPS que se ha asociado con la eritromicina. (29).

## Vacunación

La vacunación en México forma parte del Programa de Atención a la Salud de la Infancia y de la Adolescencia, cuya gerencia y normatividad es responsabilidad del Centro Nacional para la Salud de la Infancia y de la Adolescencia de la Secretaría de Salud (CeNSIA). (31).

La tosferina continúa siendo un problema de salud pública y es una enfermedad endémica en los países desarrollados, con picos epidémicos cíclicos cada 2-5 años, a pesar de la importante disminución de su incidencia gracias a la vacunación sistemática del lactante y el preescolar. (7). Las primeras vacunas consistieron en células completas en fase I de *B. pertussis*, inactivadas con calor o agentes químicos. Las vacunas iniciales eran monocomponentes, pero en 1947, se diseñaron vacunas de células completas, en combinación con los toxoides de la difteria y el tétanos (DTP). (16). En 1954 inició la aplicación de la vacuna contra difteria, tosferina y tétanos (DPT), la cual se realizó de forma masiva hasta 1973. (6). En los Estados Unidos la inmunización de infantes con vacunas de células completas fue rutinaria hasta la aplicación de las vacunas acelulares (DTaP) en la década de 1990. (16). En 1999 se introdujo la vacuna pentavalente de células completas (DPT+HB+Hib), y desde 2007 se sustituyó por la vacuna pentavalente acelular (DPaT/VIP+Hib). El esquema actual de vacunación está dirigido únicamente a los lactantes y preescolares y comprende la aplicación de vacuna pentavalente acelular (DPaT/VIP+Hib) a los 2, 4, 6 y 18 meses de edad y refuerzo con DPT a los 4 años de edad. (6).

El Consejo Nacional de Vacunación (Conava) y los Consejos Estatales de Vacunación en las 31 entidades y en el Distrito Federal coordinan la ejecución del Programa, considerándose a la vacunación como un derecho universal, independientemente de la derechohabiencia de los niños. (31).

Hasta antes de 2008, el programa comprendía la aplicación de las vacunas BCG, antipoliomielítica oral (OPV) y pentavalente de células completas (PVcc) en menores de un año (esquema de tres vacunas). El esquema en los niños de un año incluía las tres vacunas previas y la SRP (esquema de cuatro vacunas). A partir de 2008 se sustituyó la vacuna PVcc por la pentavalente acelular (PVac), que deja de contener el componente de hepatitis B e incorpora el de virus de poliomielitis inactivado, de tal forma que se incluye por separado la vacuna contra hepatitis B, agregándose además la conjugada de neumococo y la de rotavirus en menores de un año (esquema de cinco vacunas). Los niños de un año reciben además de las cinco referidas, la vacuna SRP (esquema de seis vacunas). (31). El Programa dispone de indicadores de resultado, como el de cobertura de vacunación >95% para cada una de las vacunas y >90% para el esquema completo de todas las vacunas de acuerdo con la edad de los niños. (31).

Las encuestas de cobertura son un recurso ampliamente utilizado para validar los resultados de los sistemas administrativos de información y la identificación de áreas con cobertura de vacunación insuficiente. (31). Según la Encuesta Nacional de Vacunación de 1990, la cobertura nacional de vacunación con DPT3 en el grupo de un año de edad era del 53%, y hacia 2008 la cobertura estimada se reportó en 96%, lo que representa un incremento del 46% con respecto a 1990. Desde 1991,

la cobertura nacional con dichos inmunógenos se ha mantenido cercana a 90% al año de edad. (6).

Según la Encuesta Nacional de Cobertura de Vacunación (ENCOVA) realizada entre los meses de abril y junio de 2010 por el Instituto Nacional de Salud Pública, entre niños menores de 2 años con cartilla de vacunación, la cobertura con pentavalente acelular en el grupo de  $\leq 2$  años fue 90.8%; sin embargo, disminuyó a 70% en el grupo de  $< 1$  año y hasta 65% en las cohortes de 2 y 4 meses, lo que representa una vacunación retrasada. (6).

Respecto al año 2012 conforme a la misma encuesta por grupo de edad se encontró que la cobertura más elevada por tipo de vacuna para la edad (menores de 1 año) correspondió a BCG, seguida de la de hepatitis B y la de neumococo. El resto de las vacunas presentaron coberturas inferiores a 70%. La cobertura de esquema de tres vacunas fue también inferior a 70% e inferior a 50% considerando el esquema completo de cinco vacunas. Figura 8. (31).

**COBERTURA DE ESQUEMA DE VACUNACIÓN COMPLETO PARA  
LA EDAD. MÉXICO, ENSANUT 2012**

<i>Vacuna</i>	<i>Menores de 1 año N=1 294 445</i>	
	<i>%</i>	<i>IC95%</i>
BCG	94.9	93.1, 96.3
HB	84.7	81.7, 87.3
Pentavalente	69.4	65.7, 72.8
Neumococo	80.8	77.6, 83.6
Rotavirus	63.5	59.5, 67.2
Esquema de tres vacunas	64.6	61.0, 68.0
Esquema de cinco vacunas	49.8	46.1, 53.4

Figura 8. Cobertura de esquema de vacunación completo para la edad. ENSANUT 2012.

Los factores asociados que se reconocieron para esquemas incompletos de vacunación en menores de un año asociados a la madre fueron analfabetismo, hablar lengua indígena y tener escolaridad de primaria o menos, y por parte del menor, no ser derechohabiente de algún servicio de salud. (31).

Actualmente existen 2 tipos de preparaciones acelulares con licencia para su uso. La preparación dirigida a menores de 6 meses, DTaP, que contiene altas concentraciones de antígenos para difteria, tétanos y tosferina, mientras que la formulación para mayores de 4 años, Tdap, contiene altas concentraciones de antígenos para tétanos, pero menores concentraciones de antígenos para difteria y tosferina. (32).

En México como ya se mencionó anteriormente el esquema está dirigido a los 2, 4, 6 y 18 meses de edad y refuerzo con DPT a los 4 años de edad. A partir del 2009, posterior al brote de los estados fronterizos del norte de nuestro país y por el beneficio de disminuir

oportunidades perdidas de vacunación, el Consejo Nacional de Vacunación (CONAVA), aprobó la aplicación temporal del esquema acelerado de vacunación a las 6 semanas, 3, 4 y 18 meses con pentavalente acelular y refuerzo con DPT en la etapa preescolar a los 4 años de edad, con el objetivo de proteger lo más tempranamente posible a los menores de 6 meses, especialmente en los estados con brotes recientes. (6).

La efectividad de la vacuna (EV) contra *B. pertussis* aumenta paulatinamente conforme se completa la serie inicial de inmunógenos en los lactantes. Bisgard y colaboradores reportaron una EV para prevenir la enfermedad apenas del 50.5% tras la primera dosis de vacuna, que aumenta al 80%, 93.3% y 95.1% con dos, tres y cuatro dosis, respectivamente. (6).

En otras series internacionales reportan porcentajes de eficacia la cual varía y está directamente correlacionada con el número de dosis de vacuna recibida. Siendo del 18% para una dosis de DTP, 48% para dos dosis de DTP, 58% para tres dosis de DTP, y el 68% durante cuatro o más dosis de DTP. (4).

De igual forma, Juretzko y colaboradores describieron una EV para prevenir hospitalizaciones por la enfermedad del 68.7%, 91.8% y 99.8%, posterior al esquema con una, dos y tres dosis, respectivamente. (6). Estudios comparativos en Alemania han demostrado la eficacia de las vacunas DTaP y DTP contra infecciones específicas por *B. pertussis* fue del 72% y 83%, respectivamente para la prevención de hospitalizaciones. (32).

La comparación de las diferentes vacunas entre los ensayos es difícil. En ensayos doble ciego de Italia y Suecia la eficacia del mismo lote de la vacuna DTP Connaught (Connaught Laboratories, Swiftwater, PA) varía sustancialmente. En Suecia fue de 41 % y fue 23% en Italia: una diferencia del 18%. (32).

Respecto a la duración de la inmunidad a nuestro entender, la duración de la inmunidad protectora a la tosferina después de la inmunización infantil de rutina con DTaP, sugiere que las probabilidades de la tosferina se incrementan en 1,33 veces por cada año adicional desde la última dosis de DTaP. Con esta pérdida de protección, predecimos que sólo el 10% de los niños vacunados con DTaP estaría protegido por 8,5 años después de la última dosis, suponiendo una eficacia de la vacuna inicial del 85%. (33).

En este sentido, los lactantes menores de 3 meses vacunados oportunamente con una dosis de biológico (efectividad de la vacuna del 50.5%), aquellos con esquemas tardíos o incompletos (vacunados tardíamente) y los menores de 6 semanas que no son candidatos a iniciar la vacunación (programáticamente no prevenibles) son la población más vulnerable a adquirir la enfermedad, sus complicaciones y muerte. (34)(35). Los adolescentes y adultos que pierden la inmunidad son portadores, contraen la enfermedad o son transmisores de la enfermedad a los lactantes, además de que no se sospecha ni diagnóstica en ellos la enfermedad. En el estudio de contactos de lactantes enfermos menores de 6 meses se ha logrado identificar a los miembros de la familia como la fuente de transmisión de 43 a 80% de los casos. (1).

Estudios de contactos han demostrado que la mayoría de las fuentes identificadas eran de la familia, de los cuales 39% eran madres, 16% padres, y el 5% de los abuelos. Las estimaciones para hermanos (16-43%) y los contactos no domésticos (22.4%) fueron más heterogéneos. En 32 a 52% de los casos infantiles, no se identificó ninguna fuente. La infección asintomática por tosferina se encontró en 13.8% de los contactos evaluados. (36).

La vacunación en el embarazo está orientada a brindar protección específica a los lactantes susceptibles antes del inicio del esquema de vacunación habitual, con la aplicación de biológicos a las mujeres embarazadas, consideradas en su mayoría población cautiva en la consulta prenatal. Las encuesta serológicas reportan que solo 14-34% de las mujeres embarazadas tienen anticuerpos contra *B. pertussis*. Diversos estudios han fundamentado el paso de anticuerpos maternos tipo IgG a través de la placenta, así como el incremento de anticuerpos específicos en sangre de cordón de madres vacunadas con respecto a las no vacunadas. La vida media de los anticuerpos maternos ha sido estimada en 6 semanas y a la edad de 4 meses, la mayoría de los bebés no tenían anticuerpos detectables a LPF o FHA (1) (37), estos a su vez no parecen interferir con la respuesta inmunológica a la serie primaria de vacunación contra tos ferina cuando se administra vacuna acelular a los lactantes. (1).

La efectividad de la vacunación con Tdap en el embarazo para prevenir la enfermedad en los lactantes no ha sido bien establecida; sin embargo, los anticuerpos maternos contra *B. pertussis* confieren protección y modifican la severidad de la enfermedad en los lactantes. (1)(38)(39).

Como sabemos desde el año 2000, hay un aumento en los casos de tosferina en los países que han utilizado la vacuna contra la tosferina acelular para la vacunación infantil. Los lactantes necesitan por lo menos tres dosis de vacunas contra la tosferina acelular para obtener protección ya descrita anteriormente a los seis meses de edad. Por lo tanto, la principal razón para recomendar la vacunación contra la tosferina durante el embarazo es para provocar anticuerpos maternos con el fin de proteger a los recién nacidos durante los primeros 6 meses después del nacimiento. (40).

Uno de las pocas series que estudian las tasas de cobertura y los factores tanto de inmunización contra influenza y tosferina que influyen durante el embarazo. La tasa de cobertura documentada entre las mujeres embarazadas fue del 42,8% para influenza y el 39,2% para tosferina. (40).

En México datos importantes surgieron después de un estudio en donde 3 instituciones de la Ciudad de México participaron en una revisión donde la intención era aceptar ser vacunadas con refuerzo de Tosferina durante el embarazo, 507 mujeres embarazadas que recibían atención prenatal fueron abordados, de los cuales 402 mujeres aceptaron participar (tasa de respuesta global = 79%). La edad media de los participantes fue de 24 años (rango: 15-43 años). Veinte participantes (5%) fueron <18 años de edad. Entre estos encuestados,

222 (57%) aceptaban la vacunación contra la tosferina durante el embarazo si se ofrece, 145 (37%) no estaban seguros, y 20 (5%) decidieron no aceptar la vacuna. Los encuestados fueron predominantemente las amas de casa (88%), casadas o convivientes (76%) y sin ingreso mensual (87%). La mayoría de los encuestados iniciaron cuidado prenatal durante su primer trimestre (78%) y 31 (69%) estaban en su tercer trimestre, cuando fueron encuestados. (41).

Durante su embarazo, los encuestados con frecuencia recibieron recomendaciones de vacunas para el tétanos (78%) e influenza (50%). Sólo a una mujer le fue recomendada la vacunación contra la tosferina y tres mujeres para la vacunación contra el VPH. Las fuentes más comunes de las recomendaciones de vacunación eran médicos generales (52%) y enfermeras (28%). Cuarenta y cinco encuestados (12%) recibieron una recomendación de la vacuna de un obstetra-ginecólogo. Los motivos seleccionados con mayor frecuencia para rechazar la vacunación contra la tosferina eran preocupaciones de dañar al feto o a la mujer embarazada. 11% de aceptadores de vacunas, y el 21% de los no aceptantes, se negarían si pensaban que la tosferina no era peligroso para un recién nacido. (41).

Importante señalar que el 57% tenía la intención de aceptar la vacunación contra la tosferina durante el embarazo. Sin embargo, la conciencia sobre la tosferina fue baja; sólo el 16% de los encuestados había oído hablar de la tosferina y sólo el 2% conocía a alguien que había contraído esta enfermedad. (41).

El Consejo Nacional de Vacunación de México (CONAVA) aprobó inmunización de refuerzo de las mujeres embarazadas con Tdap en 2012 por la Organización Mundial de la Salud (OMS). La aplicación universal de esta recomendación se inició en septiembre de 2013. (41). En 2014 el Grupo Asesor Estratégico de Expertos (SAGE) considera que la inmunización materna contra la tosferina fue la estrategia complementaria más rentable para prevenir la tosferina infantil. (40).

Actualmente los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) también recomiendan que las mujeres embarazadas reciban la vacuna contra la tosferina para adolescentes y adultos (llamada vacuna Tdap) durante el tercer trimestre de cada embarazo. Esto sustituyendo a la recomendación original de que las mujeres embarazadas reciban la vacuna sólo si previamente no habían recibido. Esta recomendación está respaldada por el Colegio Americano de Obstetras y Ginecólogos y el Colegio Americano de Enfermeras-Parteras. (42) (43).

Estudios recientes en Reino Unido han demostrado no existir evidencia de un mayor riesgo de muerte fetal en los 14 días inmediatamente después de la vacunación o más tarde en el embarazo en comparación con las tasas nacionales históricas. En comparación con cohortes históricas de mujeres embarazadas no vacunados, donde no había pruebas de que la vacunación aceleró el tiempo de entrega. Por otra parte, no hubo evidencia de un mayor riesgo de muerte fetal, muerte materna o neonatal, preeclampsia o eclampsia, hemorragia, sufrimiento fetal, rotura uterina, placenta o vasa previa, parto por cesárea, bajo peso al nacer, o insuficiencia renal neonatal, todo graves acontecimientos que pueden ocurrir de forma natural en el embarazo. (44).

Una búsqueda en la base de datos Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS) para 2005-2010 no identificó alguna preocupación acerca de los resultados después de la vacunación durante el embarazo. (45).

### **Implicaciones económicas de la enfermedad**

Actualmente los Programas de vacunación en los países desarrollados no son suficientes para controlar la alta incidencia de hospitalizaciones relacionadas con la tosferina y muertes en los niños, a pesar de que la cobertura de vacunación primaria es superior al 95% en dichos países. (46). La carga económica de la tosferina es significativo. Un estudio estadounidense estima los costos directos de la enfermedad de la tosferina en \$ 2.822 para los infantes, \$ 308 para niños, \$ 254 para los adolescentes, y \$ 181 para los adultos. Para los bebés, las hospitalizaciones representaron dos tercios de los gastos médicos. Datos alemanes sobre los niños de edades comprendidas < 6 años estimaron los costos directos de un caso sin complicaciones de la tosferina en \$ 141. Si un caso se refiere a la hospitalización, la neumonía, o encefalopatía, los costos eran (2.171 dólares), (5.033 dólares), y (6.604 dólares), respectivamente. Para los niños, adolescentes y adultos, la mayoría de los costos directos se incurren a través de las visitas al consultorio médico, pero el tratamiento con antibióticos y la hospitalización también contribuyen a la causa. (47).

## Caso clínico

Ingresa al servicio de Pediatría, Recién nacido masculino de 28 días de vida, inicia padecimiento actual 10 días previos con eventos de pausa inspiratoria cianozantes, rinorrea hialina, malestar general e hiporexia. Se agregan accesos de tos de corta duración, cianozantes no emetizantes de moderada a grave intensidad. Presentando eventos de desaturación en un inicio de predominio nocturno y posteriormente continuo hasta 74%, por lo que requiere oxígeno suplementario continuo con FiO<sub>2</sub> 60% manteniendo saturaciones de oxígeno de 88-90%.

Como antecedentes heredofamiliares, madre 30 años con esquema de vacunación completo con última dosis de DPT, sin embargo niega antecedentes de vacunación durante la gestación, padre 30 años, aparentemente sano.

A su ingreso se solicita Biometría hemática: *Hemoglobina 12.5, Hematocrito 34.4, Plaquetas 361, Leucocitos 12.0, Neutrófilos 38%, Basófilos 0%, Eosinófilos 25%, Bandas 1%, Monocitos 18%, Linfocitos 41%. Velocidad de sedimentación globular 14.* Se inicia manejo empírico con Azitromicina (10mg/kg/día) cada 24 horas por 5 días. Se solicita: *PCR-TR para Bordetella Pertussis: DNA Detectado, Panel viral: Virus Sincitial Respiratorio (VSR) Tipo A (RNA Detectado).*

Se egresa después de 15 días de estancia intrahospitalaria con diagnóstico: 1. Tosferina 2. Neumonía por VSR. En buen estado general, con saturación de oxígeno de 90-96%, sin datos de dificultad respiratoria, episodios de tos de leve intensidad no cianozantes.

## Discusión

En todo el mundo la Tosferina continua siendo un grave problema y México no se encuentra exento. Ha sido catalogada como una de las enfermedades reemergentes de notificación inmediata en nuestro país. Dentro de nuestra revisión se hace referencia a un caso clínico presentado en el servicio de Pediatría del Hospital Ángeles del Pedregal, un paciente masculino de un mes de vida con diagnóstico de Tosferina el cual presenta cuadro clínico característico y se corrobora por PCR con complicaciones esperadas y reportadas para su edad como lo son neumonía por virus sincitial respiratorio. Durante los años de 1999-2007 en los Estados Unidos se reportaron tasas de hospitalización arriba del 62%, con un porcentaje de defunciones en los menores de 6 meses del 90% (25).

Es importante recordar la reemergencia de esta patología en México, en 2009 se documentaron más de 5,700 casos confirmados de Tosferina y el grupo más afectado (más del 70%) fueron menores de 6 meses con el consiguiente riesgo de muerte, por lo cual se implementó en la zona norte del país un esquema acelerado de vacunación (6 semanas, 3,4,18 meses respectivamente), así como en el año 2013 donde se documentaron 966 casos confirmados de Tosferina siendo también el grupo menor de 6 meses edad el más afectado representando el 82.1% de los afectados, reportes similares encontramos en Estados Unidos, Inglaterra, Brasil, España, Holanda, Japón en todas las series la incidencia es mayor en los menores de 6 meses.

A pesar de disponer de vacunas eficaces desde 1954 en donde se introdujo la vacuna DPT y desde 1997 una vacuna pentavalente acelular con pocas reacciones secundarias la Tosferina es la enfermedad inmunoprevenible más frecuente en países desarrollados. Cabe destacar que el aumento global de los casos de tosferina obedece a múltiples factores, sin embargo en distintas series encontramos dentro del estudio de casos donde al menos un integrante de la familia o contacto como la fuente más frecuente de infección, debido a esto nos preguntamos, ¿Realmente las estrategias de vacunación y prevención están funcionando en nuestro país y el mundo?, ¿Estas estrategias y recomendaciones son aplicadas correctamente en todos los grupos de edad?, ¿Están protegidos nuestros adolescentes y adultos?, ¿Estamos protegiendo adecuadamente al grupo más vulnerable?, la respuesta es sencilla, No.

Una de las recomendaciones considerada factor crucial y determinante es la emitida en el año de 2011 por Advisory Committee on Immunization Practices, Centers for Disease Control and Prevention y en 2012 por la OMS respaldada por el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología así como por el Colegio Americano de Enfermeras y parteras, donde se hace referencia a la vacunación en la paciente embarazada, siendo optimo realizarse al final del segundo o al iniciar tercer trimestre del embarazo. (13)(42)(43). Esto con objetivo fundamental en el brindar protección específica a lactantes susceptibles antes del inicio de su esquema de inmunizaciones, sin embargo diversas encuestas serológicas han arrojado datos preocupantes ya que solo entre el 14 y 34% de las mujeres embarazadas poseen anticuerpos contra B. Pertussis. Importante reconocer la vida media estimada de los anticuerpos maternos siendo

esta de 6 semanas. (1)(37)(38)(39). Se realizó un estudio en la Cd. De México que arrojó datos comprometedores ya que las recomendaciones de inmunización en pacientes embarazadas fueron para Tétanos (78%), Influenza (50%) y solo a una de 402 mujeres le fue recomendada la vacuna contra Tosferina, señalar que esta recomendación era emitida en un 12% por un especialista en ginecología y obstetricia el resto fueron valorados por médicos generales y enfermeras. (41).

Es evidente que las estrategias actuales de vacunación no solo en México sino en el mundo están fallando para el control de esta enfermedad así como las estrategias de inmunización en contactos, “del nido” o “capullo”.

Es necesario el brindar nuevas opciones de control de esta enfermedad en pacientes en el primer año de la vida que aún no terminan series de inmunizaciones primarias.

Para esto es necesario insistir y fomentar por parte de los especialistas en obstetricia la aplicación de la vacuna pentavalente acelular en mujeres embarazadas, realizar campañas de difusión para la vacunación de mujeres antes y durante el embarazo, así como adolescentes.

Es necesaria la reestructuración del esquema de vacunación con Pentavalente acelular desde las 6 semanas para así reducir el número de casos junto al reforzamiento de la estrategia “nido” o “capullo” que recomienda la vacunación en todo contacto con el menor.

## Conclusiones

- La Tosferina ha resurgido en los últimos años como una enfermedad que afecta no solo México sino países desarrollados de forma alarmante, en nuestro país las cifras desde 1979 en donde se reportaban 1198 defunciones por año a pesar de la introducción de la vacunación masiva, posteriormente entre 1999 y año 2000 se reportaban entre 4-8 defunciones por año, estas se elevan desde 2009 drásticamente con 32 defunciones por año (Tasa de letalidad de 6.6), y en 2013 se presentaron 966 casos (0.82 casos por cada 100,000 Hb), reportándose 794 casos en menores de 1 año, (82.1%).
- El esquema actual de vacunación con Pentavalente acelular a los 2, 4,6 y 18 meses de edad con refuerzo con DPT a los 4 años, ha permitido la disminución durante muchos años de los casos de tosferina, un factor clave en el resurgimiento de esta enfermedad es el retraso de la edad de reproducción el cual ha originado un gran número de mujeres en riesgo de padecer y transmitir esta infección al recién nacido.
- Las herramientas actuales de vacunación (Celulares y acelulares) debe ser modificada para la protección del recién nacido, paciente el cual conlleva el peor pronóstico en esta patología.

- Estamos de acuerdo con las estrategias recomendadas por la Academia Americana de Pediatría, el Colegio Americano de Obstetricia y Ginecología y la CDC con respecto a que la vacunación en embarazadas durante el final del 2do. Y 3er. Trimestre del embarazo no presenta riesgos para el feto, por lo que debe introducirse como una práctica cotidiana en todos los servicios donde se vigila el embarazo.
- Ampliando la cobertura del esquema no solo a la paciente embarazada sino también a todo contacto potencial del recién nacido ya que el mayor número de contactos se encuentra dentro del núcleo familiar.
- El implementar programas de fomento a la vacunación con DPT en los médicos generales de primera atención así como en el personal de enfermería los cuales reportan mayor índice de recomendación para esta vacuna que el médico especialista en obstetricia.
- La tosferina es una enfermedad inmunoprevenible la cual actualmente representa un problema de salud pública en todo el mundo, aplicar las estrategias recomendadas y reestructuras esquemas actuales de vacunación disminuirán considerablemente el número de casos, complicaciones y defunciones.

## Bibliografía

1. Lineamientos Para La Vigilancia Epidemiológica De Tosferina Y Síndrome Coqueluchoide por Laboratorio. INDRE. 2015; 1
2. Concenso para el diagnóstico clínico y microbiológico y la prevención de la infección por *Bordetella pertussis*, Grupo de expertos en vacunación contra Tosferina. Concenso para el diagnóstico clínico y microbiológico y la prevención de la infección por *Bordetella pertussis*. Salud Pública Mex. 2011; 53:57-65.
3. Pérez G, Rojas T, Cabrera A, Grajales C. Panorama Epidemiológico de la Tosferina: 19 años de estudio epidemiológico en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Rev Med Inst Mex Seguro Soc. 2015; 53(2):164-70
4. Matto S, Cherry J. Molecular Pathogenesis, Epidemiology, and Clinical Manifestations of Respiratory Infections Due to *Bordetella pertussis* and Other *Bordetella* Subspecies. Clin Microbiol Rev. 2005; 18(2): 326–38
5. Dotres C, Vega D, Toraño G, Álvarez M et al. Síndrome Coqueluchoide y Tosferina. Rev Cub Med Gen Integr. 2012; 28 (4): 725-734
6. Suárez L, Herbas I, Gómez C, Richardson V. Tosferina, un problema vigente de salud pública en México. Planteamiento de la necesidad para introducir una nueva vacuna. Bol Med Hosp Infant Mex. 2012; 69(4):314-320
7. Moraga F, Campins M. Vacuna de la Tosferina. Reemergencia de la enfermedad y nuevas estrategias de vacunación. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2015;33(3):190–196
8. Moraga F, Campins M. Nuevas perspectivas de la Tos Ferina en el siglo XXI. ¿Estamos fracasando en su control?. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011; 29(8): 561–563
9. Donoso A, Arriagada D, Cruces P, Díaz F. Coqueluche grave: Estado del arte. Rev Chilena Infectol. 2012; 29 (3): 290-306
10. Healy M, Rench M, Wootton S, Castagnini L. Evaluation of the Impact of a Pertussis Cocooning Program on Infant Pertussis Infection. The Pediatric Infectious Disease Journal. 2015; 34(1): 22-26
11. FUENTE: SUIVE/DGE/Secretaría de Salud/Estados Unidos Mexicanos 2013 Fuente: Sistema Único Informativo de Vigilancia Epidemiológica (SUIVE)/Dirección General de Epidemiología (DGE)/Secretaría de Salud/Estados Unidos Mexicanos/2009-2013, <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/anuarios.html>
12. Kowalzik F, Barbosa A, Fernandez V, Carvalho P. Prospective multinational study of Pertussis infection in hospitalized infants and their household contacts. Pediatr Infect Dis J. 2007; 26(3): 238-42
13. Moraga F, Mendoza N, Mautaner A, Codina G. Tosferina en lactantes y niños bien vacunados. ¿Son necesarias nuevas estrategias de vacunación?. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2014;32(4):236–241
14. Aquino A, Martínez G, De Colsa A. Aspectos genómicos de *Bordetella pertussis* y el camino hacia el nuevo estándar de oro en el diagnóstico de Tosferina. Rev Enf Infecc Ped. 2011;24(96):139-146

15. Ward J, Cherry J, Chang S, Partridge S et al. Efficacy of an Acellular Pertussis Vaccine among Adolescents and Adults. *N Engl J Med.* 2005; 353:1555-63.
16. Pérez C, Proenza L, Fando R. La vacunación contra *pertussis*: Estado actual y perspectivas futuras. *Revista CENIC Ciencias Biológicas.* 2012; 43(1):29-36.
17. Vidal P, Reyna J, Richardson V, Gómez C et al. Infección por *Bordetella pertussis* en lactantes. Perspectiva de la prevención por medio de inmunización materna con DPT acelular. *Enf Infec y Microb.* 2010; 30 (2): 59-62
18. Torres RA, Santos T, Torres R, Pereira V. Resurgence of *pertussis* at the age of vaccination: clinical, epidemiological, and molecular aspects. *J Pediatr.* 2015, 238: 6
19. Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S. Effectiveness of maternal pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet* 2014; 384: 1521–28
20. Salmaso S, Mastrantonio P, Tozzi A, Stefanelli P. Sustained Efficacy During the First 6 Years of Life of 3 Component Acellular Pertussis Vaccines Administered in Infancy. The Italian Experience. *Ped in Rev.* 2001; 108 (5)
21. Stehr K, Cherry J, Heining U, Schmitt S. A Comparative Efficacy Trial in Germany in Infants Who Received Either the Lederle/Takeda Acellular Pertussis Component DTP (DTaP) Vaccine, the Lederle Whole-Cell Component DTP Vaccine, or DT Vaccine. *Ped in Rev.* 1998; 101 (1): 1-11
22. Loch C. Molecular aspects of *Bordetella pertussis* pathogenesis, *Internat Microbiol.* 1999; 2:137–144
23. TOSFERINA, Dr. José Molina López, Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM. joseml@unam.mx
24. Yaari E, Yafe Y, Schwartz Sh, Slater P. Clinical Manifestations of *Bordetella pertussis* Infection in Immunized Children and Young Adults. *CHEST.* 1999; 115:1254–1258.
25. Greenberg D, Heinz C, Heining U. Health Burden of Pertussis in Infants and Children, *The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2005; 2 (5): 39-43
26. Cano M, Durazo M, Dorame R, Gómez N. Abordaje Diagnóstico del Síndrome Coqueluchoide y Tosferina. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son.* 2012; 29(2): 85-87
27. Cherry J, Gimpel E, Guiso N, Heining U et al. Defining Pertussis Epidemiology *Clinical, Microbiologic and Serologic Perspectives. The Pediatric Infectious Disease Journal.* 2005; 24 (5): 25-34
28. Paul Cornia, Benjamin A. Lipsky Treatment and prevention of *Bordetella pertussis* infection in adolescents and adults, Nov 10. 2014, www.uptodate.com ©2015 UpToDate
29. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis (Whooping Cough). Treatment. <http://www.cdc.gov/pertussis/clinical/treatment.html>.
30. Langley J, Halperin S, Boucher F, Smith B. Azithromycin Is as Effective as and Better Tolerated Than Erythromycin Estolate for the Treatment of Pertussis. *Ped in Rev.* 2004; 114 (1): 96-101

31. Díaz JL, Ferreira E, Trejo B, Téllez M. Cobertura de vacunación en niños y adolescentes en México: esquema completo, incompleto y no vacunación. *Revista de Ssalud Publica de México*. 2013; 55 (2): 289-299
32. Stehr K, Cherry J, Heininger U, Schmitt S. A Comparative Efficacy Trial in Germany in Infants Who Received Either the Lederle/Takeda Acellular Pertussis Component DTP (DTaP) Vaccine, the Lederle Whole-Cell Component DTP Vaccine, or DT Vaccine. *Ped in Rev*. 1998; 101(1): 1-11
33. McGirr A, Fisman D. Duration of Pertussis Immunity After DTaP Immunization: A Meta-analysis. *Ped in Rev*. 2015; 135 (2): 1729
34. Ruiz Palacios, et al. A prospective cohort study of pertussis in adolescents attending middle school in Mexico City (ICAAC2010). Datos no publicados.
35. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia. Manual de Vacunación 2008-2009. Secretaria de Salud. México; 2008.
36. Wiley K, Zuo Y, Macartney K, McIntyre P. Sources of *pertussis* infection in young infants: a review of key evidence informing targeting of the cocoon strategy. *Vaccine*. 2013; 31 (4): 618-62
37. Van Savage J, Decker M, Edwards K, Sell S, et al. Natural history of pertussis antibody in the infant and effect on vaccine response. *J Infect Dis*. 1990;161:487-492.
38. Ward J, Cherry J, Chang S, Partridge S et al. *Bordetella pertussis* infections in vaccinated and unvaccinated adolescents and adults, as assessed in a national prospective randomized Acellular Pertussis Vaccine Trial (APERT). *Clin Infect Dis*. 2006; 43:151-157
39. Van Rie A, Wendelboe A, Englund J. Role of maternal pertussis antibodies in infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24(5): S62-S65.
40. Laenena J, Roelants M, Devilieger R, Vandermeulen C. Influenza and pertussis vaccination coverage in pregnant women. *Vaccine*. 2015; 33: 2125–2131
41. Kennedy A, Esteves A, Richardson V, Esparza M. Intention to accept *Bordetella pertussis* booster vaccine during pregnancy in Mexico City. *Vaccine*. 2014; 32: 785–79
42. Updated Recommendations for Use of Tetanus Toxoid, Reduced Diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis (Tdap) Vaccine in Pregnant Women. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). CDC. 2013; 62(7): 131–135
43. General Recommendations on Immunizations: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). CDC. 2011;60(2):1–60
44. Donegan K, King B, Bryan P. Safety of pertussis vaccination in pregnant women in UK: observational study. *BMJ*. 2014; 349: 4219
45. Keller B, Englund J, Kang G, Mangtani P. Safety of immunization during pregnancy: A review of the evidence of selected inactivated and live attenuated vaccines. *Vaccine*. 2014; 32 (52): 7057–7064
46. Fernández M, Armadans L, Campins M. Cost–benefit of the introduction of new strategies for vaccination against pertussis in Spain: Cocooning and pregnant vaccination strategies. *Vaccine*. 2015; 33: 2213–2220
47. Forsyth K, Campins M, Caro J, Cherry J. New Pertussis Vaccination Strategies beyond Infancy: Recommendations by the Global Pertussis Initiative. *Clinical Infectious Diseases*. 2004; 39:1802–1809.