

Tosferina-pertussis (*whooping cough*)

Álvaro Vázquez Pérez⁽¹⁾, Juan Luis Santos Pérez⁽¹⁾, Leticia Martínez Campos⁽²⁾

⁽¹⁾Servicio de Pediatría. Hospital Universitario Virgen de las Nieves - Materno Infantil. Granada.

⁽²⁾Servicio de Pediatría. Unidad de Infectología Pediátrica. Hospital Universitario Torrecárdenas - Materno Infantil. Almería.

Vázquez Pérez A, Santos Pérez JL, Martínez Campos L. Tosferina-pertussis (*whooping cough*). *Protoc diagn ter pediatr*. 2023;2:167-179.



RESUMEN

La tosferina o *pertussis* es una infección respiratoria causada por la bacteria *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*). Es una infección endémica a nivel mundial, con un patrón epidémico cíclico y altamente contagiosa. Afecta a todos los grupos de edad, con importante morbimortalidad en menores de 3-4 meses. La vacunación en embarazadas se ha demostrado la medida más coste-efectiva para prevenir los casos graves en lactantes, lo que ha hecho disminuir radicalmente el número de casos en España. Ni la infección natural por *B. pertussis* ni la vacunación confieren inmunidad prolongada. El diagnóstico frecuentemente se retrasa, debido a su presentación clínica generalmente inespecífica, con síntomas catarrales al inicio. Debe sospecharse en pacientes con tos en accesos de más de 14 días, que pueden terminar en un estridor o “gallo” inspiratorio, con frecuencia emetizantes. En el caso de los lactantes, los síntomas pueden incluir pausas de apnea con y sin cianosis y/o vómitos postusígenos. La técnica diagnóstica de elección es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en aspirado-lavado o exudado nasofaríngeo. Debe considerarse el ingreso en lactantes menores de 4-6 meses o ante sospecha de complicaciones. El tratamiento con macrólidos elimina *B. pertussis* de nasofaringe y reduce el riesgo de transmisión, siempre que se inicie dentro de los primeros 21 días tras el comienzo de los síntomas. La tos puede persistir hasta tres meses, no habiéndose demostrado un tratamiento sintomático eficaz. Debe realizarse estudio de contactos, iniciando profilaxis en los contactos estrechos y revisión del calendario vacunal, para valorar completar pauta de vacunación y/o dosis de recuerdo. Es una enfermedad de declaración obligatoria.

Palabras clave: tosferina; síndrome pertusoide; profilaxis; tratamiento.

WHOOPING COUGH

ABSTRACT

Pertussis, commonly known as whooping cough, is a respiratory infection caused by the *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*) bacteria. It is endemic worldwide, with epidemic peaks every 2-5 years, and is highly contagious. *Pertussis* affects all ages, but most severely infants younger than 3-4 months, who experience the highest age-specific incidence and account for almost all *pertussis* hospitalizations and deaths. Vaccination in pregnant women has shown to be the most effective and efficient strategy to protect newborns and infants who have not yet started primary vaccination. However, immunization is no guarantee of protection as vaccine efficacy decreases with time. Diagnosis is often delayed, as *pertussis* mimics the presentation of a viral upper respiratory tract infection and can sometimes present atypically. *Pertussis* should be suspected in patients with two weeks or longer of cough and coughing paroxysms, post-tussive vomiting and/or inspiratory whooping. In infants, it often does not present with coughing but rather with apnea and/or cyanosis. Polymerase chain reaction (PCR) testing of nasopharyngeal specimens has greatly facilitated *pertussis* diagnosis due to its speed, sensitivity, and specificity. Admission should be considered if the patient is clinically unwell or less than six months old, when mortality is higher. Macrolides within the first 21 days of illness eliminate *B. pertussis* from the nasopharynx and reduce the risk of transmission. No medications provide symptomatic relief from *pertussis*-associated cough, that can persist for up to three months. Prophylaxis should be considered in close contacts along with completion of vaccination. *Pertussis* is nationally notifiable.

Key words: *Pertussis*; whooping cough; prophylaxis; treatment.

1. INTRODUCCIÓN

La tosferina o *pertussis* es una infección respiratoria causada por la bacteria *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*), un cocobacilo gramnegativo, aerobio estricto, capsulado. Es un microorganismo de crecimiento lento que puede ser inhibido por muchos componentes (como ácidos grasos) de medio de cultivo habituales, por lo que requiere medios especiales de cultivo y de transporte. Su único reservorio conocido es humano y se transmite por vía aérea. Su patogenicidad viene relacionada por diversos factores de virulencia que facilitan la adhe-

rencia a las células del epitelio respiratorio, así como la formación de biofilm y la producción de toxinas que estimulan respuesta inflamatoria y ocasionan destrucción celular. La capacidad de contagio es elevada (tasa de ataque del 80-100%), pudiendo producirse a partir de personas enfermas o asintomáticas. Presenta una alta morbilidad y mortalidad y afecta con especial gravedad a recién nacidos y lactantes menores de dos meses.

La tosferina es una infección endémica con un patrón epidémico cíclico, con picos cada 2-5 años. Hasta el 90% de los convivientes y el

50-80% de los contactos escolares pueden ser infectados tras la exposición¹.

Su diagnóstico frecuentemente se retrasa o confunde, ya que generalmente su presentación clínica es inespecífica o atípica, con síntomas catarrales similares a los de infecciones virales de la vía aérea superior². El cuadro clínico clásico o síndrome pertusoide se caracteriza por una tos prolongada mayor de dos semanas de evolución, caracterizada por accesos paroxísticos que pueden terminar en un estridor o “gallo” inspiratorio, que son con frecuencia emetizantes. En menores de un año pueden presentarse apneas con o sin cianosis.

Aunque *B. pertussis* es el principal agente del síndrome pertusoide, este cuadro se relaciona con otros microorganismos que pueden producir cuadros de tos paroxística prolongada, indistinguibles clínicamente de la tosferina, como otras *Bordetella* spp., *Chlamydophila pneumoniae* y virus respiratorios, entre otros.

Afecta a todos los grupos de edad, pero son los lactantes menores de seis meses el grupo más vulnerable, con las mayores tasas de complicaciones y mortalidad y una tasa de letalidad de hasta el 1,41% en los menores de un año en España². Así pues, los lactantes son el grupo prioritario de protección al que deben dirigirse las medidas preventivas. Los adolescentes y adultos actúan como reservorio de infección, por lo que la disminución de la incidencia en estos grupos de edad debe ser un objetivo a alcanzar. La medida preventiva más eficaz es la vacunación, incluida la pauta en embarazadas, que ha tenido un alto impacto sobre la incidencia de la tosferina en los últimos años. Ni la infección natural por *B. pertussis* ni la vacunación confieren inmunidad prolongada, por lo que las

reinfecciones son frecuentes y la revacunación es necesaria. Es una enfermedad de declaración obligatoria (EDO) en España. Aun así, su incidencia real se estima entre tres y siete veces superior a la detectada por los sistemas de vigilancia pasivos, debido a la existencia de infradiagnóstico e infranotificación².

2. EPIDEMIOLOGÍA

Diferentes estudios de seroprevalencia han demostrado una amplia circulación de *B. pertussis* en todo el mundo, independientemente de los diferentes planes y tasas de vacunación³. La introducción generalizada de la vacuna frente a la tosferina redujo notablemente la incidencia de esta enfermedad en el tercio final del pasado siglo. En España, según la estadística de mortalidad por causa de muerte del Instituto Nacional de Estadística (INE)³, en la etapa prevacunal las muertes por tosferina superaban los 30 casos al año³. A partir de los años 70 la mortalidad por tosferina fue reduciéndose y en la década de los 90 apenas se registraron muertes por esta causa. A partir de 2010, la incidencia de tosferina se ha incrementado en todo el mundo, tanto en países de bajo como de alto índice de desarrollo humano, incluidos aquellos con altas coberturas vacunales³. Los casos se presentaron fundamentalmente en adolescentes, adultos y lactantes que no habían iniciado o completado la primovacunación. Esto sugiere una pérdida de inmunidad natural o adquirida con el paso del tiempo. En España, a pesar de las altas tasas de vacunación, la tosferina se ha considerado una enfermedad reemergente en la segunda década del presente siglo, debido a un aumento de incidencia, hospitalización y mortalidad, con un pico máximo de incidencia en 2014-2015 (17,99 casos por 100 000 habi-

tantes)³, llegándose a registrar un valor máximo de ocho fallecidos en 2011 y en 2015³.

Esta tendencia llevó a la implementación de nuevas estrategias de vacunación para la prevención de la tosferina, como la inmunización de las embarazadas durante el tercer trimestre de gestación. Esta medida ha demostrado ser la más coste-efectiva para prevenir los casos graves en lactantes⁴. La vacunación de las embarazadas evita entre el 78 y el 91% de las tosferinas en menores de dos meses⁵ y su efectividad para prevenir la hospitalización ronda el 90%⁴. En España, la vacunación en embarazadas se realiza desde 2016 en todas las comunidades autónomas. Desde entonces, se aprecia una disminución en el número casos de tosferina y de su gravedad, fundamentalmente en lactantes de hasta seis meses, y de los casos en mujeres adultas⁴.

3. MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Tras un periodo de incubación de 4-21 días, los pacientes presentan síntomas de infección respiratoria de vías altas, como rinorrea, febrícula y tos. Esta fase catarral o prodrómica puede durar de una a dos semanas. Es la fase de máxima contagiosidad y es clínicamente indistinguible de un catarro común. La fase catarral viene seguida de una fase paroxística (2-6 semanas), en la que se presentan los clásicos síntomas pertusoides: accesos de tos paroxística (unos 5-10 episodios en una misma espiración), inicialmente de predominio nocturno, que pueden terminar con el característico estridor o “gallo” inspiratorio, con el que comienza un nuevo acceso. Frecuentemente, los accesos de tos pueden ser rubicundizantes, cianosantes y emetizantes. El paciente suele estar asintomático entre los episodios. Los neonatos y lactan-

tes pequeños pueden no tener fase catarral, ni aparición de gallo inspiratorio.

Esta fase puede durar hasta diez semanas y se sigue de una fase de convalecencia en la que progresivamente van disminuyendo los síntomas. En adolescentes y adultos y en lactantes tratados con macrólidos, las fases pueden estar acortadas o no diferenciadas. La duración total de la enfermedad puede ser de hasta tres meses, por lo que también era conocida como la “tos de los 100 días”. Los niños no vacunados, adolescentes y adultos constituyen la fuente mayoritaria de contagio.

Ocasionalmente, los pacientes pueden presentar síntomas atípicos, como disnea, estridor, sibilancias, fiebre y rubor facial en niños, así como diarrea, pausas de apnea y dificultades en la alimentación en lactantes⁶. En este grupo, la infección por *B. pertussis* debe plantearse en el diagnóstico diferencial de BRUE, acrónimo inglés que corresponde a “eventos breves, resueltos e inexplicados”, así como de otras infecciones respiratorias⁷.

Se han reportado incidencias de apnea y cianosis en el 10,5% de los lactantes con virus respiratorio sincitial (VRS) y hasta en el 52,6% de lactantes con tosferina⁷. Los adultos con tosferina pueden presentar estornudos intensos, sudoración, ronquera, cefalea, trastornos del sueño, pérdida de peso y fatiga⁶.

4. COMPLICACIONES

La complicación más grave ocurre principalmente en lactantes menores de tres meses y se conoce como “tosferina maligna”. Cursa con pausas de apnea, insuficiencia respiratoria progresiva,

taquicardia e hiperleucocitosis, que conduce a hipertensión pulmonar e hipoxemia rápidamente progresivas, refractarias a los tratamientos convencionales. Ocasiona una tasa de mortalidad de hasta el 75% a pesar de las medidas de resucitación y los cuidados intensivos⁸. Diferentes mecanismos sinérgicos mediados por toxinas estarían relacionados con la patogenicidad: neurotoxicidad directa, destrucción del epitelio respiratorio que induce neumonía grave y otros efectos sistémicos como la hiperleucocitosis. La subsecuente hiperviscosidad y la aparición de agregados intraluminales de leucocitos en arteriolas pulmonares, venas y vasos linfáticos dan lugar a trombosis vascular con hipertensión pulmonar, que causa fallo cardiovascular e hipoxemia refractaria^{8,9}. Una monitorización precoz y estrecha del hemograma, atendiendo no solo al número de leucocitos sino a su aumento diario y ratio linfocitos/neutrófilos, así como de plaquetas, podría ayudar a identificar a los pacientes con un peor pronóstico, que podrían necesitar leucodepleción y/o soporte vital extracorpóreo⁸.

Hipertensión pulmonar, leucocitosis extrema, presencia de neumonía y frecuencia cardiaca > 170 lpm antes del ingreso en Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) son factores asociados a mortalidad⁹. Las opciones terapéuticas son limitadas y no se encuentran bien estandarizadas, aunque algunos estudios señalan el posible beneficio de técnicas de leucodepleción urgente, con o sin soporte vital extracorpóreo (membrana de oxigenación extracorpórea), en casos de hipertensión pulmonar refractaria, cuyos beneficios son controvertidos en la tosferina maligna⁸.

Otras complicaciones relacionadas con la tosferina en niños son la deshidratación secundaria a la anorexia y los vómitos. En algunas ocasio-

nes se han comunicado convulsiones y encefalopatía⁶. Con menos frecuencia pueden presentarse también complicaciones debidas a los efectos de la presión durante los accesos de tos, como neumotórax, aspiraciones, incontinencia urinaria, fracturas costales, hematomas subdurales o hernias⁶. Los pacientes pueden también desarrollar sobreinfecciones bacterianas como neumonía (frecuentemente con atelectasia asociada), sinusitis y otitis. El seguimiento a largo plazo no sugiere un aumento del riesgo de desarrollar asma en la edad adulta⁶.

5. DIAGNÓSTICO

La tosferina constituye generalmente un reto diagnóstico, debido a su presentación con síntomas inespecíficos compatibles con una infección viral de la vía aérea superior. Se estiman un infradiagnóstico y una infranotificación importantes, con una incidencia real estimada de tres a siete veces superior a la detectada por los sistemas de vigilancia pasivos². El diagnóstico se consigue frecuentemente tras el periodo ventana de 21 días, cuando el tratamiento antibiótico podría ser útil para prevenir su transmisión. Puede no ser sospechada inicialmente en pacientes con vacunación completa, al asumir una inmunidad perpetua. Debe sospecharse e incluirse en el diagnóstico diferencial en pacientes de cualquier edad con tos en accesos de más de 14 días de duración. La persistencia de los síntomas durante dos semanas es de ayuda, pero no determinante para el diagnóstico. En adultos con tos aguda (< 3 semanas) o subaguda (3-8 semanas), la presencia de gallo inspiratorio o vómitos postusígenos aumentaría la probabilidad diagnóstica de tosferina¹⁰. Por otro lado, la ausencia de tos paroxística o la presencia de fiebre la descartarían¹⁰.

En niños con tos aguda (< 4 semanas), debería considerarse tosferina, especialmente en presencia de vómitos postusúgenos. Igualmente, debería de sospecharse, aunque relacionándose en menor grado con el diagnóstico, en presencia de accesos de tos y gallo inspiratorio¹⁰.

5.1. Diagnóstico microbiológico

Se considera un caso confirmado de tosferina aquel que presenta un cuadro clínico compatible junto con un aislamiento microbiológico positivo. Aquellos con síntomas compatibles y vínculo epidemiológico con un caso confirmado se considerarán casos probables¹¹. Sin embargo, la tosferina puede ser diagnosticada clínicamente y el resultado de un test diagnóstico no debería retrasar el inicio de tratamiento, particularmente en lugares con escasos recursos sanitarios. Los criterios clínicos son insuficientes para diferenciarla de los «síndromes pertusoides», cuadros en general más leves, producidos por un grupo de agentes bacterianos y virales como *Mycoplasma pneumoniae* (*M. pneumoniae*), adenovirus o VRS, entre otros. El estudio microbiológico, por tanto, es preciso para el diagnóstico definitivo, particularmente cuando se considera establecer profilaxis. Actualmente, la técnica de elección es la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para especies de *Bordetella* en aspirado nasofaríngeo (ANF) (método de elección por obtener mayor número de microorganismos) o mediante exudado nasofaríngeo, recogido mediante torundas de Dacron, ya que el alginato puede tener un efecto inhibitorio¹¹.

La PCR permite un diagnóstico rápido en pocas horas y es altamente sensible (90,7-97%) y específica (86-98%)^{11,12} frente al cultivo (sensibilidad del 58-64%, especificidad del 100%)^{6,12}.

Además, con los paneles múltiples se pueden investigar otras causas de tos pertusoides. La sensibilidad de la PCR disminuye a partir de la tercera semana desde el inicio de los síntomas, siendo útil hasta la cuarta¹¹. Ha de tenerse en cuenta que su sensibilidad y especificidad dependen de la calidad de la muestra y de su correcto y rápido procesamiento¹¹.

El cultivo se ha considerado tradicionalmente *gold standard* en el diagnóstico de *B. pertussis*, aunque es más eficaz en fases precoces de la enfermedad¹¹. Se realiza en medios específicos (Bordet-Gengou) y permite estudio de resistencias y características antigénicas. El tiempo de incubación es prolongado, generalmente de cuatro a cinco días, aunque puede llegar hasta los 12 días. Es la técnica diagnóstica más lenta⁶ y cada vez menos utilizada. El aspirado nasofaríngeo es la muestra de elección¹¹. Las muestras orales son menos fiables, debido al mayor riesgo de contaminación⁶. Su sensibilidad es menor pasadas las dos primeras semanas de la enfermedad y en población de mayor edad, debido a una menor carga bacteriana, lo que aumenta el riesgo de resultados falsos negativos. Al igual que en el caso de la PCR, requiere de un procesamiento rápido, dado que la supervivencia de *B. pertussis* disminuye durante el transporte⁶.

La inmunofluorescencia directa en secreciones es una técnica en desuso, poco utilizada en la práctica clínica actualmente, que ha sido reemplazada por las técnicas de PCR. Presenta, además, reactividad cruzada con colonizadores habituales de nasofaringe¹¹.

Las técnicas serológicas son igualmente poco utilizadas en la práctica clínica. Permiten también un diagnóstico en fases tardías, aportando evidencia indirecta de la infección. La determi-

nación de IgG para la toxina de *B. pertussis* se puede determinar desde las dos semanas tras la infección hasta la octava semana⁶. A las dificultades para su interpretación, se añaden los problemas de estandarización entre las diferentes técnicas disponibles¹¹. Las técnicas serológicas no se recomiendan en lactantes ni en pacientes vacunados en el año previo, ya que no pueden distinguir entre anticuerpos maternos o inducidos por la vacuna de los derivados de la infección⁹.

5.2. Otros estudios

Generalmente, en casos leves no se precisan otros estudios complementarios. Se indican en casos complicados, en lactantes con pausas de apnea o cianosis o en caso de dudas diagnósticas. En estos casos, se solicitará estudio de laboratorio básico de hemograma y bioquímica con ionograma y perfil hepático. La presencia de leucocitosis debida a linfocitosis es sugestiva de tosferina, particularmente en niños mayores, aunque un recuento normal no descarta tosferina. En casos de tosferina maligna en lactantes, puede haber reacciones leucemoides con cifras de linfocitos de hasta varias decenas de miles, además de alteraciones electrolíticas en relación con los vómitos. En estos casos, como se refirió previamente, una monitorización precoz y estrecha del hemograma podría ayudar a identificar a los pacientes de riesgo que pudieran precisar leucodepleción y/o soporte vital extracorpóreo⁸.

La radiografía de tórax no es necesaria en la mayoría de los casos. Se solicitará si existe sospecha de complicaciones o curso desfavorable. En los casos no complicados los hallazgos son inespecíficos y suele demostrar un patrón de refuerzo hilar.

5.3. Diagnóstico diferencial

Entre las causas infecciosas, destacan principalmente otras especies de *Bordetella* como *Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica* y *Bordetella holmesii*, que pueden causar cuadros de tos paroxística similares a la tosferina, aunque generalmente más leves (síndromes pertusoides), lo cual puede suponer un reto diagnóstico y de laboratorio.

Otras infecciones bacterianas que pueden producir cuadros de tos prolongada son las producidas por *M. pneumoniae*, *Chlamydia* spp. y *Mycobacterium tuberculosis*¹³. Los virus respiratorios se identifican frecuentemente en lactantes con sospecha de tosferina, bien aislados o en coinfección con otros virus o con *B. pertussis*, por lo que su aislamiento no excluye el diagnóstico de tosferina. Entre ellos, destacan el VRS, adenovirus, virus parainfluenza e influenza A y B, rinovirus y metapneumovirus humano, así como SARS-CoV-2¹³. En la infección por *Chlamydia trachomatis* se aprecia en la radiografía un patrón difuso bilateral con atrapamiento de aire¹¹. Otras patologías o condiciones no infecciosas que pueden cursar con tos crónica a tener en consideración son aspiración de cuerpo extraño, asma con mala respuesta a tratamiento, rinitis alérgica, sinusitis, reflujo gastroesofágico o gastro-esofágico y la fibrosis quística.

6. INDICACIONES DE INGRESO HOSPITALARIO

Se deben tener en cuenta las siguientes indicaciones para ingreso hospitalario:

- Lactantes menores de 4-6 meses.
- Dificultad respiratoria (taquipnea, tiraje, uso de musculatura accesoria, quejido) y/o taquicardia sinusal.

- Neumonía-atelectasia.
- Crisis de cianosis o apneas, con o sin tos asociada.
- Dificultades para la alimentación.
- Leucocitosis > 20 000 células/ μ l.
- Shock cardiogénico.
- Convulsiones-encefalopatía-alteración del sensorio.

Debe valorarse la derivación precoz a centros con UCI en caso de lactantes menores de cuatro meses o aparición de sintomatología grave. Igualmente, debe valorarse ingreso precoz en UCI en caso de convulsiones, encefalopatía, insuficiencia respiratoria, BRUE, pausas de apnea prolongadas y/o agotamiento del lactante.

Durante el ingreso, además de las medidas preventivas habituales, se deben establecer medidas de aislamiento de transmisión por gotas. Las medidas preventivas deberán mantenerse al menos hasta los cinco días de tratamiento o hasta los 21 días tras el inicio de los síntomas en pacientes no tratados¹³.

Los criterios para el alta incluyen:

- Padres con capacidad y competencia para los cuidados.
- Ausencia de hipoxia y/o bradicardia durante los episodios de tos.
- Alimentación adecuada.

La mayoría de los lactantes ingresados continúan con episodios de tos paroxística tras el alta.

7. TRATAMIENTO

El tratamiento antibiótico elimina *B. pertussis* de nasofaringe y, por tanto, reduce el riesgo de transmisión¹³. El efecto de la antibioterapia sobre la duración e intensidad de la tos es controvertido, postulándose que disminuiría la duración de los síntomas^{6,11}. En cualquier caso, el efecto sería nulo si se administra tras los primeros 14-21 días de la infección¹¹. Ningún tratamiento sintomático ha mostrado suficiente evidencia sobre el alivio de los paroxismos de tos o la prevención de complicaciones, incluidos broncodilatadores, corticoesteroides, antihistamínicos y antitusivos^{6,13}. Los macrólidos eritromicina, azitromicina y claritromicina son el tratamiento antibiótico de elección. Azitromicina y claritromicina tienen una dosificación más cómoda y son mejor tolerados. Los antibióticos betalactámicos no se recomiendan¹³. El tratamiento antibiótico es de particular importancia en lactantes < 6 meses por su riesgo aumentado de complicaciones. Se recomienda tratar a aquellos pacientes con aislamiento de *B. pertussis* dentro de las tres semanas del inicio de la tos (en mayores de un año) o de las seis semanas del inicio de la tos en el caso de los menores de un año¹³. Igualmente, se recomienda el tratamiento en los lactantes y niños con un diagnóstico clínico y menos de 21 días de síntomas, aunque no se tenga confirmación microbiológica¹³. Pasados los 21 días de síntomas, el tratamiento antibiótico estaría indicado en aquellos individuos en contacto con personas vulnerables o de alto riesgo para la enfermedad, aunque los beneficios serían menos claros¹³.

El esquema de tratamiento se recoge en la **Tabla 1**. Existe un aumento progresivo en la incidencia de aparición de cepas de *B. pertussis*

Tabla 1. Recomendaciones de tratamiento oral y profilaxis postexposición por grupo de edad

	Antibiótico			Alternativa en caso de alergia a macrólidos
	Azitromicina ^a	Eritromicina	Claritromicina	TMP-SMX ^c
< 1 mes	Tratamiento de elección ^b 10 mg/kg/día vo, en 1 dosis, 5 días	No recomendado (asociado con estenosis hipertrofica de píloro) ²	No recomendado (datos de seguridad no disponibles)	Contraindicado en menores de 2 meses (riesgo de kernicterus)
1-5 meses	10 mg/kg/día vo, en 1 dosis, 5 días	40 mg/kg/día vo (máximo 2 g/día) en 4 dosis, 14 días	15 mg/kg/día vo, en 2 dosis, 7 días	Contraindicado en menores de 2 meses TMP 8 mg/kg/día + SMX 40 mg/kg/día vo, en 2 dosis, 14 días
≥ 6 meses	Día 1: 10 mg/kg/día (máx. 500 mg/día) Días 2-5: 5 mg/kg/día vo (máx. 250 mg/día)	40 mg/kg/día vo (máx. 2 g/día) en 4 dosis, de 7 a 14 días	15 mg/kg/día vo (máx. 1 g/día) en 2 dosis, 7 días	TMP 8 mg/kg/día + SMX 40 mg/kg/día vo, en 2 dosis, 14 días (máx. TMP 320 mg/día, SMX 1600 mg/día)
Adolescentes y adultos	Día 1: 500 mg/día Días 2-5: 250 mg/día vo	2 g al día en 4 dosis, de 7 a 14 días	1 g al día, en 2 dosis, 7 días	TMP 320 mg/día, SMX 1 600 mg/día en 2 dosis, 14 días

vo: vía oral; **TMP-SMX:** trimetoprim-sulfametoxazol (cotrimoxazol). ^aTratamiento de elección en todas las edades. Datos limitados sobre seguridad en menores de un mes. Una hora antes de tomar alimentos. ^bTanto azitromicina como eritromicina se han relacionado con estenosis hipertrofica de píloro (EHP), especialmente en menores de dos semanas de vida. Azitromicina es de elección por su significativa menor asociación a EHP. El riesgo con claritromicina es desconocido. ^cUso para mayores de dos meses de edad en caso de alergia a macrólidos, en caso de intolerancia o en caso de cepa de *B. pertussis* resistente a macrólidos.

resistentes a macrólidos en China y, ocasionalmente, en otros lugares de manera global, entre los que destacan Francia e Irán^{1,13}. A pesar de que la mayoría de las personas que no son tratadas aclaran espontáneamente *B. pertussis* en 3-4 semanas, la bacteria puede permanecer durante seis o más semanas¹.

8. VACUNACIÓN

Se estima que la vacunación ha ayudado a prevenir el 78% de la mortalidad asociada a tosferina y 1,3 millones de muertes en todo el mundo, reduciendo la incidencia de *B. pertussis*⁶. La mayoría de los países completan una pauta de primovacuna de tres dosis en los primeros seis meses de vida, con refuerzos vacunales posteriores. Muchos países, entre ellos

España, han cambiado actualmente el uso de vacunas celulares a vacunas inactivadas acelulares, por su menor reactividad y menores efectos adversos. La eficacia de las actuales vacunas acelulares de dos o más componentes frente a tosferina para prevenir cuadros típicos de tosferina se estima en el 84% dentro de los tres años tras haber completado la primovacuna⁶. La efectividad vacunal a largo plazo ha sido menor de lo esperado y disminuye a lo largo del tiempo (pérdida de protección vacunal a los 5-6 años de la última dosis en las vacunas acelulares)^{2,6}. Esto explicaría la posibilidad de reinfecciones tanto en sujetos vacunados como no vacunados, ya que ni la vacunación ni la propia enfermedad ofrecen protección duradera. El haber pasado la enfermedad no excluye completar la pauta vacunal normal. Nuevas vacunas acelulares genética-

mente inactivadas están siendo estudiadas en adolescentes⁶.

En España, desde 2017 se administran dos dosis en la primovacuna, a los dos y cuatro meses, con un primer refuerzo a los once meses y el segundo a los seis años con preparado de carga estándar de difteria y tosferina, y con componente de polio inactivada².

La dosis de los seis años debería administrarse preferiblemente con preparados de carga antigénica estándar, en especial si no está prevista la administración de una dosis a los 12-18 años, además de contener componente de polio inactivada (DTPa-VPI)².

Una de las estrategias más eficientes para proteger a los lactantes menores de tres meses ha sido la vacunación de la mujer embarazada a partir de la semana 27 de gestación. En España, esta medida se adoptó en 2015 y desde 2016 la vacunación se realiza en todas las comunidades autónomas. Desde entonces, se aprecia una disminución progresiva en el número de casos de tosferina y de su gravedad, fundamentalmente en lactantes de hasta seis meses^{3,14}.

El tiempo recomendado para la vacunación oscila entre la semana 27 y la 36 de gestación. Los anticuerpos maternos tienen paso transplacentario a partir del tercer trimestre de gestación y protegen al recién nacido desde las primeras semanas de vida hasta el inicio de la primovacuna. La vida media de los anticuerpos maternos transferidos es de unas seis semanas¹¹.

La vacuna que se administra es una dosis de dTpa (vacuna contra la difteria y tosferina acelular de baja carga antigénica y tétanos). Dado

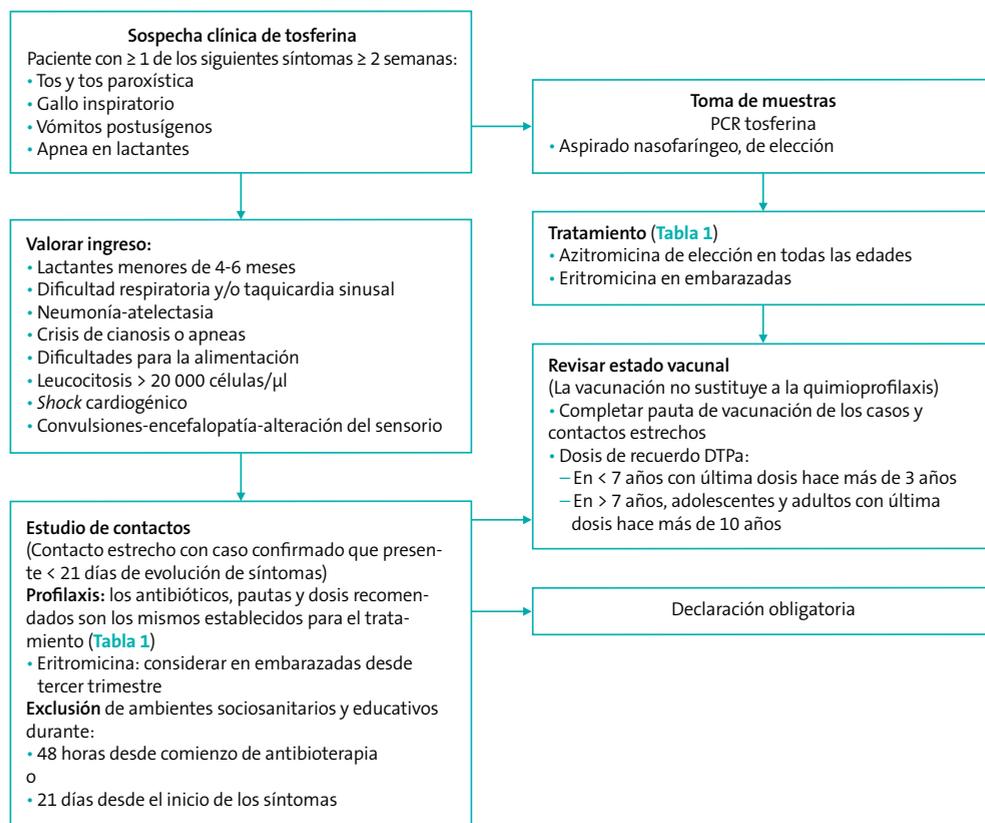
que la inmunidad vacunal adquirida es de corta duración, se recomienda la vacunación en cada gestación, independientemente de si la recibieron en gestaciones previas¹¹.

La estrategia del nido (*cocoon*) de vacunación de los contactos domésticos del futuro recién nacido es una medida complementaria que no ha demostrado eficiencia².

9. PROFILAXIS POSTEXPOSICIÓN

Es necesario explicar el papel de la antibioterapia e iniciarla en pacientes con sospecha o confirmación de tosferina en los 21 días desde el inicio de los síntomas. Igualmente, se indica la profilaxis postexposición para todos los convivientes y contactos estrechos de pacientes, independientemente de su estado vacunal, iniciándola lo antes posible, siempre que la enfermedad en el caso índice se haya iniciado dentro de los 21 días previos². Esta medida puede prevenir o limitar la transmisión secundaria de la enfermedad, aunque no hay suficiente evidencia para determinar los beneficios del tratamiento profiláctico de los contactos con un caso de tosferina². El riesgo de contagio es máximo durante la fase catarral, aunque puede darse también el contagio por portadores asintomáticos¹³. El tiempo de incubación medio de *B. pertussis* es de siete a diez días, con un rango de seis a 20 días¹³. Pasados los 21 días, los pacientes no serían contagiosos⁶. Azitromicina durante cinco días o claritromicina durante siete días serían tan efectivos como los regímenes previos de 14 días y tienen menos efectos adversos⁶. Tratamientos con menos de cinco días no se recomiendan¹³. En el caso de la eritromicina, se mantiene la recomendación de 14 días de

Figura 1. Sospecha clínica de tosferina



tratamiento tras haberse reportado recaídas en tratamientos más cortos de 7-10 días¹³. La antibioterapia debe evitarse en embarazadas durante el primer trimestre. Si la mujer está infectada en el tercer trimestre de embarazo, se recomienda eritromicina para prevenir la transmisión neonatal⁶.

Los antibióticos, pautas y dosis recomendados para la profilaxis de los contactos son los mismos establecidos para el tratamiento (Tabla 1). Se deben tomar precauciones sobre las interacciones de los macrólidos con otros medicamentos⁶. Debe recomendarse a los pacientes

que trabajen o asistan a centros sanitarios o socioeducativos que eviten la asistencia durante las 48 horas tras el inicio de la antibioterapia o durante los 21 días tras el inicio de síntomas, o bien el aislamiento del paciente en caso de que la exposición no pueda limitarse, como es el caso de las personas institucionalizadas⁶. No está indicado tratar a los contactos escolares asintomáticos. También puede administrarse profilaxis a no convivientes que sean de alto riesgo o que convivan con personas de alto riesgo, según el grado de exposición. La tosferina es una EDO en España desde el año 1982 e individualizada desde 1997.

9.1. Vacunación en contactos expuestos

Los contactos a los que se les haya recomendado quimioprofilaxis antibiótica se les revisará, asimismo, el estado vacunal². Aunque por sí misma puede no prevenir la enfermedad en una persona que ya esté infectada con *B. pertussis*, la vacunación frente a la tosferina puede ser útil para proteger de exposiciones posteriores en personas que no se hayan infectado². Se recomienda completar la pauta de inmunización primaria en los contactos no vacunados o parcialmente vacunados. Con la pauta estándar 2+1 (2, 4 y 11 meses), la 4.^a dosis se aplicará a los 6 años (DTPa-VPI/Tdpa-VPI), siempre que hayan pasado, al menos, 6 meses desde la dosis previa y siempre a partir de los 4 años de edad para que sea válida. Con la pauta 3+1 (2, 4, 6 y 12-18 meses), la 5.^a dosis de DTPa o Tdpa no es necesaria si la 4.^a dosis de DTPa se administró con 4 o más años¹¹. La vacunación no sustituye a la quimioprofilaxis.

rina y su forma de presentación en Urgencias. An Pediatría. 2020;93(2):129-31.

BIBLIOGRAFÍA

1. Decker MD, Edwards KM. Pertussis (whooping cough). *J Infect Dis*. 2021;224(Suppl 4):S310-20.
2. Tosferina. Manual de vacunas en línea de la AEP. En: Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP); 2022. [en línea] [consultado el 17/11/2022]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-39.CAV>.
3. Torres De Mier MV, López-Perea N, Calles JM, Red Nacional De Vigilancia. Análisis preliminar del impacto de la vacunación de tosferina en embarazadas. Madrid: Centro Nacional de Epidemiología; 2018.
4. Gangoiti I, Martínez-Fernández E, Garmendia O, Díez A, Mintegi S. Impacto de la vacunación en embarazadas sobre la reemergencia de la tosfe-
5. Winter K, Nickell S, Powell M, Harriman K. Effectiveness of prenatal versus postpartum tetanus, diphtheria, and acellular pertussis vaccination in preventing infant pertussis. *Clin Infect Dis*. 2017;64(1):3-8.
6. Gopal DP, Barber J, Toeg D. Pertussis (whooping cough). *BMJ*. 2019;364:l401.
7. McFarlin A. What to do when babies turn blue. *Emerg Med Clin North Am*. 2018;36(2):335-47.
8. Coquaz-Garoudet M, Ploin D, Pouyau R, Hoffmann Y, Baleine JF, Boeuf B, *et al*. Malignant pertussis in infants: factors associated with mortality in a multicenter cohort study. *Ann Intensive Care*. 2021;11(1):70.
9. López Fernández E, Ruiz Contreras J, Belda Hoffeinz S, Gómez Sáez F, Sánchez Díaz JI, Rojo Conejo P, *et al*. Factores de mortalidad en niños con tosferina maligna. *Acta Pediatr Esp*. 2020;78(3-4):e1-e7.
10. Moore A, Harnden A, Grant CC, Patel S, Irwin RS, CHEST Expert Cough Panel. Clinically diagnosing pertussis-associated cough in adults and children. *Chest*. 2019;155(1):147-54.
11. Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Manual de Inmunizaciones en línea de la AEP [Internet]. Madrid: AEP; 2023 [en línea] [consultado el 09/10/2023]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/manual-de-vacunas>
12. González-Bertolín I, Ochoa-Fernández BM, Bloise I, De Ceano-Vivas-La Calle M, Ruiz-Domínguez JA. PCR urgente de Bordetella en lactantes menores de 3 meses, una herramienta útil en el Servicio de Urgencias Pediátricas. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2021;39(4):174-8.

13. Yeh S, Mink CM. Pertussis infection in infants and children: clinical features and diagnosis. En: UpToDate; 2022 [en línea] [consultado el 02/09/2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/pertussis-infection-in-infants-and-children-clinical-features-and-diagnosis>.
14. León-Morillo MR, Gómez-Pastrana D, Díaz-Colom MC, Quecuty-Vela S, Alados-Arboledas JC, Aragón-Fernández C. Evolución de los casos de tosferina tras la vacunación de la embarazada y la pandemia COVID-19. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2022;40(9):499-502.