
Utilidad de los síntomas en el diagnóstico de tos ferina

P. Lalaguna Mallada*, R. García Romero*, A. Bajo Delgado*,
J. Galbe Sánchez-Ventura**, C. Fernández Espuelas*, Al. López Calleja***,
MC. Villuendas Usón****

*MIR-Pediatría. Hospital Miguel Servet.

**Pediatría de Atención Primaria. CS Actur Norte.

***FIR-Microbiología. Hospital Miguel Servet.

****Adjunto Microbiología. Hospital Miguel Servet.

Zaragoza.

Rev Pediatr Aten Primaria 2003; 5: 31-40

Resumen

Objetivos: Estudiar la utilidad diagnóstica de cada uno de los síntomas clínicos en el diagnóstico de tos ferina (TF) tomando como patrón oro el frotis pernasal profundo y cultivo específico para Bordetella pertussis, parapertussis y bronchiseptica.

Diseño: Estudio caso-control retrospectivo no aleatorizado y no ciego.

Marcos: Centro de Salud urbano.

Métodos:

Definición de caso: Niños que presentaban bacteriología positiva para Bordetella pertussis, parapertussis o bronchiseptica o que eran contactos de enfermos diagnosticados de tos ferina mediante bacteriología y que además presentaban uno o más de los siguientes síntomas: tos de más de catorce días de duración, tos emetizante, esputo final, estridor inspiratorio o apnea. Todos los casos se produjeron durante el año 2000 entre niños asistentes a un centro de salud urbano.

Definición de control: Los controles fueron niños que también acudían al centro de salud y que presentaban uno o más de los siguientes síntomas: tos de más de catorce días de duración, tos emetizante, esputo final, estridor inspiratorio o apnea.

En todos, tanto en los casos como en los controles, se tomaron frotis para el diagnóstico de Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis o Bordetella bronchiseptica que fueron sembrados de forma inmediata. Se obtuvieron los datos de las historias clínicas de los niños que cumplían los criterios de inclusión para caso o para control. Los datos se analizaron mediante una hoja de cálculo formato Excel y se calcularon los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de probabilidad para cada uno de los síntomas aislados o en combinación. Se tomó como patrón de referencia o Gold Standard para el diagnóstico, el cultivo microbiológico específico. No se efectuaron técnicas de enmascaramiento y el estudio no fue ciego ni para los pacientes ni para los investigadores.

Resultados: Se estudiaron 39 casos de tos paroxística de los que once tenían cultivo posi-

tivo para bordetella o eran contactos secundarios de casos confirmados bacteriológicamente. En esta población de tosedores paroxísticos el porcentaje de tos ferinas confirmadas fue del 24%. Los cocientes positivos de probabilidad fueron para estridor: 2; esputo perlado: 1,25; tos emetizante: 1,69 y accesos tusígenos: 1,15. La probabilidad postprueba de TF si se producían 2 síntomas como estridor y accesos: 41; estridor+esputo: 43,5%; estridor+tos emetizante: 51%. Si se daban tres estridor+tos emetizante+esputo: 62% o esputo+tos emetizante+accesos tusígenos: 54%. Si estaban presentes cuatro síntomas: accesos tusígenos, tos emetizante, estridor, y esputo perlado el porcentaje subía hasta el 65%.

Conclusiones: La confirmación diagnóstica de TF requiere en general la realización de un frotis pernasal profundo y cultivos en medios exclusivos para Bordetella. Como quiera que las técnicas de detección rápida no son muy accesibles y las de microbiología convencional ya citadas requieren tiempo es importante tener una cierta seguridad en el diagnóstico clínico para realizar tratamientos preventivos, profilácticos y establecer las oportunas medidas de profilaxis. En el apartado de resultados se aportan las diferentes probabilidades postprueba encontradas en nuestro estudio y cada médico en particular deberá valorar lo relevantes que son para su caso concreto.

Palabras clave: Tos ferina, Bordetella, Pertussis.

Abstract

Objectives: To study the usefulness for the diagnosis of whooping cough of clinical symptoms. The Gold standard test was the deep nasopharyngeal swab and specific culture for bordetella pertussis, parapertussis or bronchiseptica.

Desing: Case-control retrospective not random a not blinded study.

Setting: An urban health centre.

Methods:

Definition of case: children who were diagnosed of whooping cough with positive culture or who had contact with infected persons and who presented one or more of the following criteria: cough of more than 14 days, cough in accesses, post-tussive vomiting or final sputum or apnoeas. All the cases took place in the year 2000 and in children who consult in a health centre.

Definition of controls: children who in the same period of time presented one or more of the following criteria: cough of more than 14 days, cough in accesses, post-tussive vomiting or final sputum or associated to apneas. All the controls took place in the year 2000 between children who consult in a health centre.

In all the children nasopharyngeal specimens were taken and the sample was seeded immediately in specific culture for Bordetella pertussis, Bordetella parapertussis o Bordetella bronchiseptica.

The data were taken from clinical histories of the children who fulfilled the criteria of definition of case or control. The data were analysed by means of a leaf of Excel to calculate sensitivity, specificity, predictive positive and negative values as well as positive and negative quotients of probability for each one of the clinical symptoms alone or in combination.

It was considered as test of standard reference or "gold" the specific culture for Bordetella pertussis, parapertussis or bronchiseptica.

Main Results: Eleven children were diagnosed of whooping cough by bacteriologic culture or secondary household contacts of cases with positive bacteriologic culture. In this population the percentage of whooping cough was de 24%. The respective Positive likelihood ratio for Estridor: 2, Esputum: 1,25, Emeting cough 1,69, tussive acces 1,15. The pretest pro-

bability: 0,24. The posttests probability of three symptoms as *Esputum+Emeting cough+Tussive access*: 54% and *Estridor+Emeting cough+Esputum*: 62%.

Conclusions: For the diagnosis of whooping cough is necessary the confirmatory bacteriologic test. In many cases it takes a long time and medical staff needs objective data in order to take decisions. So the results of this study can be evaluated for each physician for an individual management of each case.

Key words: Whooping cough, Bordetella, Pertussis.

Introducción

En la actualidad la tos ferina (TF) representa un problema de salud pública de magnitud creciente debido a la progresiva pérdida de la eficacia de la vacuna con el paso del tiempo, unido a la menor cobertura frente a esta enfermedad en algunas comunidades, a la presentación atípica con bajo índice de sospecha por parte del médico y al desplazamiento de la edad media de presentación¹. Esto ha hecho que algunos grupos hayan propuesto la administración de dosis suplementarias de vacuna con objeto de controlar esta enfermedad. Recientemente la AEP ha recomendado administrar una cuarta dosis de DTPa² a los 4-6 años y que en algunos países como es el caso de Francia² se administre una sexta dosis en la adolescencia. En el presente trabajo se describe un conjunto de once casos que se produjeron a lo largo del año 2000 en una zona de salud.

La incidencia anual en España³ tiene una clara tendencia decreciente². A partir del año 1997 la notificación de la enfermedad

pasó a ser individualizada en varias comunidades autónomas y esta circunstancia coincide con un acusado descenso de la incidencia que se atribuye a la infradeclaración. El patrón epidemiológico de la tos ferina también se ha modificado en cuanto a su edad de presentación¹⁻⁴; así en un estudio realizado en España en 1997, de los casos declarados por el sistema EDO, se observó que el 30,5% de los mismos se presentó en menores de 1 año y el 13,7% en mayores de 15 años, aunque hay que tener en cuenta que en el adulto y en el adolescente es una enfermedad infradeclarada por su bajo índice de sospecha.

En el año 2000, se declararon por sistema EDO³ 907 casos (tasa de 2,3/100.000 habitantes), y en ese mismo período en Zaragoza se declararon treinta y uno, según los datos de la sección de vigilancia epidemiológica y del Servicio Aragonés de Salud de Zaragoza.

Objetivos

Estudiar la utilidad diagnóstica de cada uno de los síntomas clínicos en el

diagnóstico de tosferina tomando como patrón oro el frotis pernasal profundo y cultivo específico para *Bordetella pertussis*, *parapertussis* y *bronchiseptica*.

Pacientes y métodos

Diseño: Estudio caso-control retrospectivo no aleatorizado y no ciego.

Definición de caso: Niños que presentaban bacteriología positiva para *B. pertussis*, *parapertussis* o *bronchiseptica* o que eran contactos de enfermos diagnosticados de tos ferina mediante bacteriología y que además presentaban uno o más de los siguientes síntomas: tos de más de catorce días⁵ de duración, tos emetizante, tos con esputo final, estridor inspiratorio o apnea. Todos los casos se produjeron durante el año 2000 entre niños asistentes a un centro de salud urbano.

Definición de control: Los controles fueron niños que también acudían al centro de salud y que presentaban uno o más de los siguientes síntomas: tos de más de catorce días de duración, tos emetizante, tos con esputo final, estridor inspiratorio o apnea. Todos los casos se produjeron durante el año 2000 entre niños asistentes a un centro de salud urbano.

El estudio fue retrospectivo. En todos, tanto en los casos como en los contro-

les, se tomaron frotis para el diagnóstico de *B. pertussis*, *B. parapertussis* o *B. bronchiseptica* y fueron sembrados de forma inmediata. Los datos se obtuvieron de las historias clínicas de los niños que cumplían los criterios de inclusión como caso o como control. Los datos se analizaron mediante una hoja de cálculo formato Excell y se calcularon los valores de sensibilidad, especificidad, valores predictivos y cocientes de probabilidad para cada uno de los síntomas aislados o en combinación. Se tomó como patrón de referencia o *Gold Standard* para el diagnóstico el cultivo microbiológico específico.

Se estudiaron las historias clínicas de 39 niños que consultaron con el pediatra de su zona de salud por un cuadro de tos paroxística. En todos ellos se realizó una anamnesis del episodio. Se definió como tos paroxística aquella que duraba más de catorce días y producía uno de estos síntomas: vómitos reactivos, esputo perlado final, accesos de tos, estridor inspiratorio o apnea. En todos los niños se procedió a realizar una toma de mucosidad faríngea mediante frotis pernasal profundo para cultivo de *Bordetella*. Las tomas fueron realizadas en el servicio de microbiología de un hospital de referencia de nivel III.

La técnica fue la siguiente: se recogió un frotis pernasal realizando una toma nasofaríngea, por cada fosa nasal, con hisopo pernasal (*Medical Wire and Equipment, Co. Ltd. Cordham, Wiltshire, Inglaterra*) y se sembró inmediatamente en placas de agar "charcoal" suplementadas con 40 mg/l de cefalexina (*Charcoal Agar y Bordetella Selective Supplement, Oxoid*) y 10% de sangre de carnero, recientemente preparadas. Se incubaron en aerobiosis a 37° C, en ambiente húmedo, durante una semana, observándolas diariamente para detectar la posible presencia de colonias de *Bordetella*. Las colonias sospechosas se identificaron mediante tinción de Gram, aglutinación con antiseros específicos frente a *B. pertussis* y *B. parapertussis* (Difco), y pruebas bioquímicas (oxidasa, catalasa, producción de pigmento, utili-

zación de citrato, ureasa). En el laboratorio donde se realizó el estudio durante el año 2000 se estudiaron 153 muestras, de las cuales 26 fueron positivas, 24 para *B. pertussis* y 2 para *B. parapertussis*.

Resultados

En la Tabla I puede apreciarse la descripción general de la población estudiada diferenciando los niños según fuese el cultivo microbiológico.

En las Tablas II a VII se representan los datos por síntomas en forma de tablas de contingencia 2x2 en función de presencia o ausencia de síntomas y bacteriología positiva o negativa para *Bordetella*. En la Tabla VIII se exponen los cocientes positivos de probabilidad para cada síntoma así como las probabilidades preprueba y postprueba.

Variable	TF con bacteriología positiva o casos secundarios confirmados media y porcentaje	Tos paroxística con bacteriología negativa media y porcentaje
Numero de efectivos	11	28
Edad (DE)	4,24 (DE 4)	5,5 (DE 3,51)
Hombres	6 (54,5%)	10 (35,7%)
Mujeres	5 (45,5%)	18 (64,2%)
Accesos	10 (90,9%)	22 (78,5%)
Tos emetizante	8 (72,7%)	12 (42,8%)
Estridor inspiratorio	4 (36,36%)	5 (14,2%)
Apnea	2 (18,18%)	0
Espujo perlado	5 (45,54%)	4 (14,2%)

Tabla II. Síntomas y duración de la tos y grupo bacteriología positiva o negativa

Síntomas	TF con bacteriología positiva o casos secundarios confirmados	Tos paroxística con bacteriología negativa
Edad (DE)	4,24 (4)	5,5 (3,5)
Hombres (n.º)	6	10
Mujeres (n.º)	5	18
Duración de la tos en días (DE)	46,3 (35) IC95%: 25,2-66,7	30,2 (13,9) IC95%: 24,8-35,7

Tabla III. Tabla de contingencia. Accesos de tos

Síntomas	TF con bacteriología positiva o casos secundarios confirmados	Tos paroxística con bacteriología negativa
Accesos Sí	10	22
Accesos No	1	6

Se: 90,9%. Es: 21,42%. VPP: 31,25%. VPN: 76,66%. CPP: 1,15.

Tabla IV. Tabla de contingencia. Estridor inspiratorio

Síntomas	TF con bacteriología positiva o casos secundarios confirmados	Tos paroxística con bacteriología negativa
Estridor Sí	4	5
Estridor No	7	23

Se: 36,4%. Es: 82,1%. VPP: 44,4%. VPN: 76,7%. CPP: 2.

Tabla V. Tabla de contingencia. Espujo perlado

Síntomas	TF con bacteriología positiva o casos secundarios confirmados	Tos paroxística con bacteriología negativa
Espujo Perlado Sí	2	4
Espujo Perlado No	9	24

Se: 17,9%. Es: 85,7%. VPP: 55,5%. VPN: 80%. CPP: 1,25

Tabla VI. Tabla de contingencia. Apneas

	TF con bacteriología positiva o casos secundarios confirmados	Tos paroxística con bacteriología negativa
Apnea Sí	2	0
Apnea No	9	28

Se: 18,2%. Es: 100%. VPP: 100%. VPN: 75,67%. CPP: indeterminado.

Tabla VII. Tabla de contingencia. Tos emetizante

	TF con bacteriología positiva o casos secundarios confirmados	Tos paroxística con bacteriología negativa
Tos Emetizante Sí	8	12
Tos emetizante No	3	16

Se: 72,72%. Es: 57,1%. VPP: 40%. VPN: 88,88%. CPP: 1,69

Si se analiza una combinación de síntomas partiendo de la hipótesis de que existe una probabilidad preprueba de TF de alrededor del 0,24 para todo el colectivo del estudio, las combinaciones resultantes de aplicar el teorema de Bayes^{6,7} serían: la combinación estridor y accesos 41,5%. Estridor y esputo: 43,55%. Estridor y tos emetizante 51%. Para las combinaciones de tres síntomas: estridor, tos emetizante y esputo perlado: 62%; y, estridor, tos emetizante y accesos 54%. Finalmente la combinación de estos cuatro, exceptuando apneas nos dará una probabilidad postprueba del 65,2%.

Otros resultados, respecto a la población total de casos más controles: en los frotis se aisló *B. pertussis* en siete casos, en uno *B. parapertussis* y en tres casos que eran casos secundarios, contactos de niños con bacteriología positiva; no se consideró necesario realizar frotis para confirmar el diagnóstico. En un solo caso se realizaron otras pruebas complementarias consistentes en radiografía de tórax, espirometría, hemograma y niveles de IgE total. En cuanto al tratamiento, veinticuatro (61,5%) recibieron eritromicina, en un caso se administró claritromicina (2,5%), veintisiete recibieron codeína (69,2%) y cuatro (10,2%)

Tabla VIII. Tabla de contingencia. Tos emetizante

Síntoma	Probabilidad preprueba	CPP	Probabilidad postprueba
Tos emetizante	0,24	1,69	0,34
Accesos	0,24	1,15	0,31
Estridor	0,24	2	0,38
Espujo	0,24	1,25	0,28

otros antitusígenos. En tres (7,6%) casos se recurrió al uso de corticoides bien orales o bien por inhalación. Se consideró que estaban incorrectamente vacunados respecto al calendario vigente en la comunidad autónoma para su cohorte de edad tres casos (7,6%).

Discusión

El estudio que se presenta pretende tan solo llamar la atención sobre un trastorno a menudo olvidado por el médico general o el pediatra como es la tos ferina debido a lo atípico de los síntomas y el desplazamiento de la edad de padecimiento. De los datos aportados se puede deducir la existencia en esta zona de salud y durante el año 2000 de una importante concentración de casos en el tiempo, de la que podría estimarse una tasa de incidencia de unos 36 casos cada 100.000 habitantes². Lógicamente se puede hablar de que ha habido un especial interés en el diagnóstico de TF por parte de los autores del trabajo además

de las facilidades prestadas por un laboratorio hospitalario de referencia para realizar los frotis. Estas facilidades no son igualmente accesibles para todos los centros. Por tanto, podemos pensar que además de los brotes epidémicos que periódicamente puedan producirse existe una importante infranotificación. Es de resaltar que el cociente de cultivos positivos frente a todos los solicitados es en nuestro estudio de 0,28, frente al global del laboratorio que excluyendo nuestros casos es del 0,13 lo que implica que el rendimiento de la prueba en nuestro caso fue mejor.

De los datos que se aportan se deduce la discreta eficacia de cara al diagnóstico de cada uno de los síntomas tomados de forma aislada y partiendo de un determinado riesgo basal estimado en 0,24 tanto para los casos como para los controles. A pesar de ello, las cifras comunicadas por otros autores respecto a la utilidad de los síntomas son muy similares⁵. No obstante se ha pretendido

aplicar la misma metodología basada en el teorema de Bayes^{6,7} para calcular la probabilidad postprueba de las diversas constelaciones de síntomas y ello con la única finalidad de ayudar a tomar decisiones al clínico, disponga o no de facilidades para realizar un frotis.

Es importante además, señalar que en muchos casos se han tenido que tomar decisiones de tratamiento y o profilaxis de contactos sin conocer los resultados del frotis. En este sentido, el poder disponer en algunos casos de tests de diagnóstico rápido como la PCR⁸ sería de gran ayuda.

En nuestra serie vemos cómo se trataba de niños mayorcitos exceptuando dos lactantes de cinco, meses y la mayoría de ellos bien vacunados pero hay también que señalar que en Aragón durante va-

rios años se ha excluido la cuarta dosis de la vacuna antitosferina (18 meses). En 1984, se incluyó *pertussis* junto a DT (DTP) a los 3-5 y 7 meses. En 1998 hay modificaciones: DTP a 2-4-6 meses y DTP a los 18 meses combinada con Hib.

Recientemente se discutió la posibilidad de añadir un refuerzo de *pertussis* acelular a los 6 años y se desestimó.

Sería deseable no obstante la implantación de la quinta dosis a los seis años tal y cómo preconiza la AEP. En algunas comunidades y tras valorar las cifras de incidencia, cabría introducir una sexta dosis en la adolescencia⁹⁻¹³. Se debe también insistir en la necesaria homologación y sincronización de los calendarios vacunales de las respectivas comunidades autónomas que actualmente presentan todavía muchos puntos divergentes.

Bibliografía

1. Heininger U. Recent progress in clinical and basic pertussis research. *Eur J Pediatr* 2001; 160: 203-213.
2. Moraga Llop FA, Camping Martí M. Estado actual de la inmunización frente a la tos ferina, ¿una vacunación sistemática para el adolescentes y el adulto? *Vacunas* 2000. Prous Science. Barcelona 2000: 143-161.
3. Comité asesor de vacunas. Asociación Española de Pediatría. Manual de vacunas en pediatría. Edición 2001.
4. Einat Yaari MD, Yafe-Zimerman MD. Clinical manifestations of *Bordetella pertussis* infection in Immunized children and young adults. *Chest* 1999; 115: 1254-8.
5. Nelson W, Behrman C, Vaughan V, Eds. Textbook of pediatrics [Formato CD]. [16 th edition]. Section 4. Chapter 195, 2001.
6. Jiménez-Villa J, Argimón JM. Curso a distancia. Búsqueda bibliográfica y lectura crítica de la literatura científica. Módulo 2. Barcelona: SEMFyC eds; 2001; 65-66.
7. Jaeschke R, Guyatt GH, Sackett DL. For the Evidence-Based Medicine Working Group. User's guides to the medical literature. III. How to use an article about a diagnostic test B. Hat are the results and will they help me in caring for my patients? *JAMA* 1994; 271: 703-707.
8. Sanz Moreno JC, De Ory Manchon F, González Alonso J, et al. Laboratory diagnosis of pertussis. Role of serology. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2002 May; 20 (5): 212-8.
9. Grimprel E, Baron S, Levy-Bruhl D et al. Influence of vaccination coverage on pertussis transmission in France. *Lancet* 1999; 354: 1699-700.
10. Wendy A, Keitel MD, Kathryn M, et al. Acellular pertussis vaccines in adults. *Clin Infect Dis.* 1999; 13: 83-93.
11. Wirsing CH. Factors influencing the spread of pertussis in house holds. *Eur J Pediatr* 1998; 157: 391-394.
12. Centres for Disease Control An Prevention. Case definitions for infectious conditions under public health surveillance. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 1997; 46 (RR-10): 1-57.
13. Katherine Yih W, et al. The increasing incidence of pertussis in Massachussets adolescents and adults, 1989-1998. *J Infect Dis* 2000; 182: 1409-16.

