



Organización
Internacional
para las
Migraciones



MinSalud

Ministerio de Salud
y Protección Social

**PROSPERIDAD
PARA TODOS**

Guía de práctica clínica

para la identificación y el manejo clínico de
la tos ferina en menores de 18 años de edad
Actualización 2014

Sistema General de Seguridad Social en Salud - Colombia
Guía completa

2014 - Guía No. 43



Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

Guía de práctica clínica para la identificación y el manejo clínico de la tos ferina en menores de 18 años de edad. Sistema General de Seguridad Social en Salud

Guía completa

ISBN:
Bogotá, Colombia
Septiembre de 2014

Nota legal

Con relación a la propiedad intelectual, debe hacerse uso de lo dispuesto en el numeral 17, anexo A, del contrato de prestación de servicios PS-10300: “La información recolectada y los productos generados, independientemente de su grado de desarrollo, pertenecen exclusivamente al Ministerio de Salud y Protección Social, entidad a la que le corresponden los derechos patrimoniales, desde su inicio hasta su materialización física. Lo anterior, sin perjuicio de los derechos morales del autor que deben ser reconocidos. La utilización y difusión de los productos resultantes se realizarán bajo la autorización del Ministerio”.

Ministerio de Salud y Protección Social

www.minsalud.gov.co
Dirección: Carrera 13 No. 32-76, Bogotá, D. C.
PBX: (57-1) 330 50 00
Fax: (57-1) 330 50 50
Línea gratuita de atención al usuario:
Desde Bogotá (57-1), 330 50 00
Desde otras ciudades del país: 018000-910097
Correo electrónico de atención al ciudadano:
atencionalciudadano@minsalud.gov.co



MinSalud
Ministerio de Salud
y Protección Social

Alejandro Gaviria Uribe

Ministro de Salud y Protección Social

Fernando Ruiz Gómez

Viceministro de Salud y Prestación de Servicios

Norman Julio Muñoz Muñoz

Viceministro de Protección Social

Gerardo Burgos Bernal

Secretario General

José Luis Ortiz Hoyos

Jefe de la Oficina de Calidad

Abel Ernesto González

Indira Tatiana Caicedo Revelo

Equipo Técnico de Apoyo



Organización
Internacional
para las
Migraciones

Marcelo Pisani Codoceo

Jefe de misión

Alejandro Guidi

Jefe de misión adjunto

Beatriz Gutiérrez Rueda

Oficial de salud y migración

Alejandro Rodríguez Aguirre

Oficial adjunto de salud y migración

Raquel Rocha Caycedo

Monitora Capítulo III Convenio 363 Msp-s-Oim

Daniel Fernández

Coordinador de la Unidad de Comunicación e Información Pública



Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud

Héctor Eduardo Castro Jaramillo

Director Ejecutivo

Aurelio Mejía Mejía

Subdirector de Evaluación de Tecnologías en Salud

Javier Orlando Contreras Ortiz

Subdirector de Producción de Guías de Práctica Clínica

Javier Humberto Guzmán

Subdirección de Implantación y Diseminación

Diana Esperanza Rivera Rodríguez

Subdirectora de Participación y Deliberación

Sandra Lucía Bernal

Subdirección de Difusión y Comunicación

Ángela Viviana Pérez

Equipo Técnico de Apoyo

Grupo Desarrollador de la Guía (GDG)

Investigador principal-Líder de la guía **Juan Manuel Lozano**

Médico cirujano, especialista en Pediatría, Magíster en Epidemiología Clínica. Departamento de Investigación Médica y en Ciencias de la Salud, Escuela de Medicina Herbert Wertheim, Universidad Internacional de la Florida, Miami, Estados Unidos. Coordinador del grupo.

Equipo desarrollador (en orden alfabético por apellido)

José Orlando Castillo

Médico cirujano. Subdirección de Prevención, Vigilancia y Control en Salud Pública, Dirección de Vigilancia y Análisis de Riesgo en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud. Bogotá, Colombia.

Nidia Ángela Cepeda

Fisioterapeuta, especialista en Epidemiología. Asistente de coordinación de la guía.

Claudia M. Granados

Médica cirujana, especialista en Pediatría, Magíster en Epidemiología Clínica. Departamento de Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Yaniz Rocío Hernández

Enfermera. Secretaría Distrital de Salud. Bogotá, Colombia.

Luz Yanet Maldonado

Bacterióloga. Secretaría Distrital de Salud. Bogotá, Colombia.

Ana Cristina Mariño

Médica cirujana, especialista en Pediatría y en Enfermedades Infecciosas. Departamento de Pediatría, Hospital Militar Central y Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

Efraín Andrés Montilla Escudero

Bacteriólogo, especialista en Microbiología Médica. Grupo de Microbiología, Subdirección Laboratorio Nacional de Referencia, Dirección Redes en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud. Bogotá, Colombia.

Doris Parra

Enfermera, Magíster en Enfermería Pediátrica. Departamento de Enfermería, Hospital Universitario San Ignacio. Bogotá, Colombia.

Carlos E. Rodríguez

Médico cirujano, especialista en Pediatría y en Neumología, Magíster en Epidemiología Clínica. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia. Bogotá, Colombia.

Patricia Salgado

Médica cirujana. Clínica Infantil Colsubsidio. Bogotá, Colombia.

Adriana Paola Ulloa Virgüez

Enfermera, especialista en Epidemiología. E.S.E. Hospital Vista Hermosa y Dirección de Sanidad de la Policía Nacional. Bogotá, Colombia.

Andrea Patricia Villalobos

Bacterióloga, especialista en Microbiología Médica, especialista en Epidemiología. Subdirección de Prevención, Vigilancia y Control en Salud Pública. Dirección de Vigilancia y Análisis de Riesgo en Salud Pública, Instituto Nacional de Salud. Bogotá, Colombia.

Representante de los pacientes

Juana I. Estrada

Fundación Salomé Salva una Vida. Manizales, Colombia.

Revisión. Profesionales que revisaron versiones preliminares de la guía (en orden alfabético por apellido)

Pablo Alonso Coello

Médico, especialista en Medicina de Familia, Doctor en Epidemiología y Salud Pública. Centro Cochrane Iberoamericano, Instituto de Investigación Biomédica (IIB Sant Pau), CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). Barcelona, España.

Carlos Guillermo Garcés Samudio

Médico cirujano, especialista en Pediatría y en Enfermedades Infecciosas. Departamento de Pediatría, Universidad de Antioquia y Hospital Pablo Tobón Uribe. Medellín, Colombia.

Grupo Desarrollador de la Guía en 2008 (en orden alfabético por apellido; los cargos y afiliaciones institucionales son los vigentes en 2008)

Clara Echeverría

Médica cirujana, residente de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Ana Cristina Mariño

Médica cirujana, especialista en Pediatría y en Enfermedades Infecciosas. Departamento de Pediatría, Hospital Militar Central y Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada. Bogotá, Colombia.

Catalina Forero

Médica cirujana, especialista en Pediatría, Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia.

Juan Manuel Lozano León

Médico cirujano, especialista en Pediatría, Magíster en Epidemiología Clínica. Departamentos de Epidemiología Clínica y Bioestadística y de Pediatría, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana. Bogotá, Colombia. Coordinador del grupo

Financiación

La guía fue desarrollada con el patrocinio exclusivo del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (MSPS). Con la excepción de las discusiones para establecer el alcance de las recomendaciones, el MSPS no tuvo injerencia en el contenido de la guía.

Contenido

11 I. Introducción, alcance y resumen de las recomendaciones

12 1. *Introducción o antecedentes*

16 2. *Conformación del grupo desarrollador*

18 3. *Declaración de conflictos de intereses*

19 4. *Financiación de la guía e independencia editorial*

19 5. *Alcance y objetivos*

20 6. *Actualización de la guía*

20 7. *Preguntas generales y específicas con estructura PICO*

23 8. *Resumen de las recomendaciones*

27 II. Metodología

28 1. *Elaboración de preguntas*

28 2. *Definición y gradación de los desenlaces y de pruebas/intervenciones*

30 3. *Construcción del conjunto de evidencia*

32 4. *Proceso de extracción de la información y de síntesis de la evidencia*

32 5. *Calificación final del cuerpo de la evidencia*

33 6. *Formulación de las recomendaciones*

34 7. *Proceso de validación de las recomendaciones*

35 III. Preguntas, evidencia y recomendaciones

36 1. *¿Qué circunstancias o hallazgos clínicos (síntomas y signos) deben hacer que un profesional de la salud sospeche tos ferina?*

40 2. *Tomando en cuenta las características del paciente y de la enfermedad (fase clínica, severidad), ¿cuáles procedimientos o pruebas deben emplearse para diagnosticar (confirmar o descartar) la condición?*

52 3. *¿Qué intervenciones clínicas (medicamentos, medidas no farmacológicas) deben emplearse para tratar los casos probables de tos ferina?*

- 62 4. *¿Cuáles son las principales complicaciones y las secuelas de la tos ferina, y cuáles son los cursos de acción recomendados en caso de su presencia?*
- 65 5. *¿Qué intervenciones deben implementarse en los contactos de un caso probable de tos ferina a nivel del hogar, de la institución educativa y en las instituciones de salud, con el objeto de prevenir la aparición de nuevos casos?*

73 **IV. Implementación**

- 74 1. *Monitorización de recomendaciones trazadoras*
- 76 2. *Análisis de las barreras de implementación y de los facilitadores*

77 **V. Recomendaciones para nueva investigación**

79 **Referencias**

83 **Apéndices**



I. Introducción, alcance y resumen de las recomendaciones

1. *Introducción o antecedentes*
2. *Conformación del grupo desarrollador*
3. *Declaración de conflictos de intereses*
4. *Financiación de la guía e independencia editorial*
5. *Alcance y objetivos*
6. *Actualización de la guía*
7. *Preguntas generales y específicas con estructura PICO*
8. *Resumen de las recomendaciones*

I. Introducción, alcance y resumen de las recomendaciones

1. Introducción o antecedentes

La tos ferina es una enfermedad altamente contagiosa. Sus manifestaciones clínicas, tanto respiratorias como sistémicas, son mediadas principalmente por toxinas. En la actualidad se la considera una enfermedad endémica de distribución mundial, caracterizada por ciclos epidémicos (cada tres a cuatro años) que afectan a todos los grupos etarios humanos; los adolescentes y los adultos son importantes reservorios a partir de los cuales la enfermedad se transmite a lactantes menores. La principal medida de prevención primaria es la inmunización activa empleando vacuna bacteriana triple (difteria, tétanos y tos ferina —DPT—); sin embargo, aún se presentan casos en todas las edades. Esta guía contiene un conjunto de recomendaciones para el abordaje clínico de menores de 18 años de edad con sospecha o confirmación de tos ferina.

Generalidades de la enfermedad

Etiología

La tos ferina es causada por la bacteria *Bordetella pertussis*, y, ocasionalmente, por *Bordetella parapertussis*. *B. pertussis* es un cocobacilo Gram-negativo no móvil capaz de producir múltiples productos activos, tanto antigénicos como biológicos (toxina *pertussis*, hemaglutinina filamentososa, aglutinógenos, adenilato ciclasa, pertactina y citotoxina traqueal, entre otros), los cuales, en conjunto, son responsables de las características clínicas y de la respuesta inmunológica (1-4).

El único hospedero natural de *B. pertussis* es el humano. La enfermedad se transmite a través de gotas producidas al toser o al estornudar, así como por contacto directo con las secreciones respiratorias de una persona infectada. La enfermedad es altamente contagiosa; se estima que la tasa de ataque en los susceptibles expuestos alcanza entre el 80% y el 100%. Es especialmente transmisible en su fase temprana (catarral) y llega a sus niveles más bajos de infectividad alrededor de la tercera semana en quienes no han recibido tratamiento antibiótico. Una vez iniciado el tratamiento, el periodo de infección es de alrededor de 5 días. Su periodo de incubación es de 6-10 días, con rango de 4-21 días. Es importante aclarar que *B. pertussis* induce una inmunidad de tipo humoral que solo protege de forma transitoria (8-12 años), tanto a los infectados como a los vacunados, y que ni la vacunación antigua ni la historia de enfermedad en la madre protegen de la enfermedad a sus hijos durante los primeros meses de vida (1-4).

Fisiopatología

La tos ferina es una enfermedad mediada principalmente por toxinas. Tras la inhalación la hemoaglutinina filamentososa, algunos aglutinógenos y la pertactina se encargan del anclaje de la bacteria al epitelio del tracto respiratorio, mientras que la adenilato

ciclasa, la citotoxina traqueal y la toxina *pertussis* inhiben su eliminación. La citotoxina traqueal y la adenilato ciclasa lesionan las células epiteliales y producen los síntomas respiratorios, mientras que la toxina *pertussis* se absorbe y produce las manifestaciones sistémicas a través de la sensibilización a la histamina, la producción de linfocitosis, la estimulación de la secreción de insulina, la mitogénesis de linfocitos T y la producción de interleuquina 4 e inmunoglobulina E (1-4).

Epidemiología

Datos internacionales

La epidemiología de la tos ferina ha cambiado a lo largo de los últimos años, al presentar un importante resurgimiento. Durante la era prevacunacional era la primera causa de muerte por enfermedades prevenibles mediante vacunas. Con la introducción de la vacuna, su incidencia disminuyó notablemente. Sin embargo, en la actualidad se evidencia un resurgimiento, debido a múltiples causas; entre ellas, la cobertura inadecuada con la vacuna, el uso de vacunas poco eficaces, la aparición de la enfermedad en adultos y adolescentes por inmunidad disminuida tras vacunación antigua (se ha documentado el descenso de la protección tras tres a cinco años de vacunación), y el empleo de mejores métodos para la vigilancia epidemiológica y para la confirmación del diagnóstico en el laboratorio (5-7). En la actualidad se la considera una enfermedad endémica de distribución mundial, caracterizada por ciclos epidémicos cada tres o cuatro años, que afectan a todos los grupos etarios; los adolescentes y los adultos son importantes reservorios que transmiten la enfermedad a los menores. No se han identificado portadores crónicos ni una distribución estacional específica.

Se estima que cada año se presentan en todo el mundo, aproximadamente, 50 millones de casos de tos ferina (8). De acuerdo con el más reciente reporte de la carga de enfermedad, en 2004 se presentaron 254 000 muertes por la condición (el 0,4% del total mundial de muertes) (8). Casi todos estos decesos ocurrieron en menores de 15 años de edad; el 86% se presentaron en África y en el sureste de Asia, y 4000 (menos del 2%), en los países de bajos y medianos ingresos en América. Tan solo durante 2000, la tos ferina representó el 17% de todas las muertes prevenibles por vacunas en niños menores de 15 años, y se le calculó una tasa de letalidad de, aproximadamente, el 0,1%. Al medir la carga de la enfermedad en años de vida ajustados por discapacidad (DALY) perdidos, la tos ferina produjo un total de 9 882 000 DALY perdidos en 2004. Casi toda esta carga de enfermedad se presenta en países de bajos y medianos ingresos (8).

Datos nacionales

De acuerdo con la información recolectada a través del Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA), en 2013 se notificaron en el país un total de 13 278 casos de tos ferina (Andrea Patricia Villalobos, comunicación personal). De estos casos, 27 (0,2%) fueron clasificados como probables; 2988 (22,5%) se confirmaron (1696 por laboratorio, 958 por clínica y 334 por nexo epidemiológico) y 10 263 (77,3%) se descartaron. Un total de 472 (15,8%) y de 1435 (48%) de los casos confirmados se presentaron en menores de un mes y de un año de edad, respectivamente; el 27% (808 casos) correspondió al grupo de niños entre uno y 4 años, y 459 (15,4%) se reportaron en adolescentes mayores de 14 años y en adultos. Según estas cifras, la incidencia en la población general durante 2013 fue de 6,3 casos por 100 000 habitantes, y se llegó

a 52,1 casos por 100 000 en los niños menores de 4 años, cifras que, probablemente, subestimen la verdadera frecuencia de la enfermedad, debido a un reporte incompleto (Andrea Patricia Villalobos, comunicación personal). De acuerdo con los datos del sistema, el 44,5% y el 7,1% de los casos confirmados requirieron hospitalización o presentaron complicaciones (principalmente, neumonía), respectivamente. En 2013 se reportaron 28 muertes por tos ferina en Colombia; todas ellas, en menores de un año.

Estrategias generales de prevención

La prevención primaria mediante vacunación ha contribuido de forma significativa a reducir la frecuencia de la enfermedad, pero sin lograr eliminarla. Según las normas establecidas por el Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI) en Colombia, la vacunación contra la tos ferina se hace con DPT (9). Esta vacuna es un compuesto de dos toxoides (tetánico y diftérico) y una fracción completa o celular del componente de *B. pertussis*. Se aplica a niños de dos, cuatro y seis meses (en condiciones ideales, como parte de la presentación pentavalente, que incluye antígenos contra hepatitis B y *H. influenzae tipo b*), más refuerzos con DPT al año de la tercera dosis del menor de un año y al cumplir los cinco años. La vacunación y los dos refuerzos de susceptibles de uno a cinco años que no hayan recibido o completado el esquema se hace con presentación de triple bacteriana (DPT-monodosis) en igual número de dosis que para los menores de un año; es decir, tres dosis y dos refuerzos, según la edad. También de acuerdo con el PAI, a partir de los siete años de edad y con refuerzos cada diez años, se aplica la vacuna Td (tétanos y difteria). Esto, sin embargo, ha sido modificado en algunos países, que han incluido vacunación con DPaT para los mayores de siete años, con refuerzo cada diez años.

El esquema recomendado de la vacuna tiene una eficacia para la tos ferina del 70% al 85%. La otra forma de la vacuna es la DPaT, la cual incluye varios componentes antigénicos de la bacteria (toxina de *B. pertussis*, hemaglutinina filamentosa, proteínas de superficie, pertactina y fimbrias 2 y 3).

Debido al resurgimiento de la enfermedad y a su transmisibilidad a través de adolescentes y adultos, se ha propuesto como medida preventiva la vacunación de estos grupos edad, incluyendo a las mujeres embarazadas. Dicha estrategia no se utilizaba antes, por las reacciones adversas sistémicas a la vacuna original; sin embargo, se la viene utilizando desde la aparición de las presentaciones acelulares de la vacuna, sin que exista en el momento una recomendación universal.

Reporte de los casos probables a las autoridades sanitarias

Responsable de la notificación

El SIVIGILA es el medio a través del que se deben reportar los casos de tos ferina (10). De acuerdo con lo establecido en el Protocolo de Vigilancia en Salud Pública-Tos Ferina, el punto de partida para la correcta notificación es identificar cualquier caso probable o confirmado de tos ferina (10). Esta tarea es responsabilidad de los profesionales de la salud que tienen contacto con el caso en cualquier centro de atención de pacientes, sin importar su nivel. Para efectos del SIVIGILA, las instituciones de salud que pueden atender a pacientes con tos ferina son las Unidades Primarias Generadoras de Datos (UPGD) (10). Estas, además de identificar y clasificar los casos, deben:

- Recolectar las variables mínimas en relación con el caso.
- Transferir los datos básicos al municipio dentro de los plazos y en los formatos definidos, y en ausencia de eventos, hacer la notificación negativa en los mismos plazos y formatos.
- Solicitar las pruebas de laboratorio requeridas para el diagnóstico; esto incluye obtener, preservar y remitir de forma correcta los especímenes necesarios para la confirmación de los casos sospechosos.
- Analizar la información clínica y epidemiológica obtenida en su interacción con el paciente, para orientar la intervención sobre el individuo, tanto con la perspectiva terapéutica como en lo referido a la prevención primaria.
- Participar en la adaptación de las propuestas de control y prevención planteadas para los eventos que así lo requieran, de acuerdo con las posibilidades institucionales de intervención.

La definición clínica de caso varía en función de la edad (10):

- **Menor de tres meses:** Toda infección respiratoria aguda (IRA) acompañada de al menos uno de los siguientes síntomas: tos en accesos, estridor; apnea, cianosis o vómito después de toser.
- **De tres meses a 12 años:** Toda infección respiratoria con tos de más de una semana de duración, acompañada de uno o más de los siguientes síntomas: tos paroxística, estridor o vómito después de la tos, sin otra causa aparente; o niños con episodios de tos paroxística intensa acompañada de estridor de cualquier tiempo de evolución.
- **Mayores de 12 años:** Toda infección respiratoria acompañada de tos prolongada de más de dos semanas de duración, y presencia o no de paroxismos, expectoración y vómito.

Momento de la notificación

Las normas del SIVIGILA establecen que para el caso de la tos ferina se debe notificar todo caso *probable*. La tabla 1 contiene las definiciones correspondientes (10). La notificación debe hacerse con la siguiente periodicidad:

- **Notificación inmediata individual:** Todos los casos de tos ferina probables o confirmados por nexo deben ser notificados de manera inmediata e individual por la UPGD a la unidad notificadora municipal.
- **Notificación semanal:** Los casos probables y confirmados de tos ferina deben reportarse semanalmente, según la estructura y los contenidos mínimos establecidos en el subsistema de información para la vigilancia de los eventos de interés en salud pública.
- **Ajustes por períodos epidemiológicos:** Los ajustes a la información de casos probables de tos ferina y la clasificación final de los casos se deben hacer, a más tardar, a lo largo del período epidemiológico inmediatamente posterior a la notificación del caso, y de conformidad con los mecanismos definidos por el sistema.

Contenido de la notificación

El formato en el que se debe notificar un caso probable de tos ferina está disponible como un anexo en el Protocolo de Vigilancia en Salud Pública-Tos Ferina (10), o puede obtenerse a través de Internet empleando el siguiente vínculo: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Fichas%20de%20Notificacin%20SIVIGILA/TOSFERINA%20F800.pdf>

Tabla 1. Protocolo de Vigilancia en Salud Pública-Tos Ferina. Definiciones de casos empleadas para el diagnóstico de la tos ferina

Tipo de caso	Características de la clasificación
Probable	Todo caso que cumple con los criterios de la definición clínica de caso, y que no está epidemiológicamente relacionado con un caso confirmado por el laboratorio.
Confirmado por laboratorio	Todo caso probable confirmado por el laboratorio mediante cultivo, PCR o IFD con resultado positivo.
Confirmado por nexo epidemiológico	Caso que cumple con los criterios de la definición clínica de caso, y que está epidemiológicamente ligado de forma directa a un caso confirmado por el laboratorio.
Confirmado por clínica	Caso probable al cual no se le tomó una muestra, o que tiene muestras con fallas en el proceso de recolección, conservación o procesamiento y del cual no se pudo demostrar asociación epidemiológica a un caso confirmado. La clasificación de un caso como compatible representa una falla en la vigilancia epidemiológica del evento, y requiere una unidad de análisis para su clasificación final, donde se revisa la evidencia clínica, paraclínica, epidemiológica y científica.
Descartado	Caso con resultado negativo en cultivo o PCR. Resultado negativo por IFD: requieren unidad de análisis; si el cuadro clínico evidencia leucocitos entre 15 000-100 000 mm ³ durante la fase catarral, o 30 000-40 000 mm ³ durante la fase paroxística, y con linfocitosis entre el 60% y el 80%, se considera un caso compatible; de lo contrario, se descarta.

Fuente: Instituto Nacional de Salud (INS) (10).

Mecanismo de la notificación

Como ya se ha dicho, las UPGD (es decir, las instituciones prestadoras de salud [IPS]) son las encargadas de captar y notificar a la unidad notificadora municipal, en los formatos establecidos, la presencia de casos de tos ferina (10). A su vez, la unidad notificadora municipal debe reportar cada semana a la departamental los casos probables y confirmados, a través del subsistema de información para la vigilancia de los eventos de interés en salud pública. Finalmente, la entidad departamental debe notificar al Instituto Nacional de Salud (INS).

2. Conformación del grupo desarrollador (en orden alfabético, por apellido; los números en superíndice indican las funciones dentro del equipo, según la descripción en el pie de página)

- José Orlando Castillo^{1,2,7,8}: Médico. Subdirección de Prevención, Vigilancia y Control en Salud Pública; Dirección de Vigilancia y Análisis de Riesgo en Salud Pública, INS, Bogotá, D. C., Colombia.
- Nidia Ángela Cepeda^{1,2,3,8}: Fisioterapeuta, especialista en epidemiología. Asistente de coordinación de la guía.
- Juana I. Estrada^{1,2,7,8}: Fundación Salomé Salva una Vida, Manizales, Colombia (representante de los pacientes).
- Claudia M. Granados¹⁻⁸: Médico pediatra, magíster en epidemiología clínica. Departamento de

Epidemiología Clínica y Bioestadística, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Javeriana, Bogotá, D. C., Colombia.

- Yaniz Rocío Hernández^{1,2,4,7,8}: Enfermera. Secretaría Distrital de Salud (SDS), Bogotá, D. C., Colombia.
- Juan Manuel Lozano¹⁻⁸: Médico pediatra, magíster en epidemiología clínica. Departamento de Investigación Médica y en Ciencias de la Salud, Escuela de Medicina Herbert Wertheim, Universidad Internacional de la Florida, Miami, Estados Unidos. Coordinador del grupo.
- Luz Yanet Maldonado^{3,4,7,8}: Bacterióloga. SDS, Bogotá, D. C., Colombia.
- Ana Cristina Mariño^{1-4,7,8}: Médico pediatra, especialista en enfermedades infecciosas. Departamento de Pediatría, Hospital Militar Central y Facultad de Medicina, Universidad Militar Nueva Granada, Bogotá, D. C., Colombia.
- Efraín Andrés Montilla Escudero^{1-4,7,8}: Bacteriólogo, especialista en microbiología médica. Grupo de Microbiología, Subdirección Laboratorio Nacional de Referencia, Dirección Redes en Salud Pública, INS, Bogotá, D. C., Colombia.
- Doris Parra: Enfermera, magíster en enfermería pediátrica. Departamento de Enfermería, Hospital Universitario San Ignacio, Bogotá, D. C., Colombia.
- Carlos E. Rodríguez¹⁻⁸: Médico pediatra, especialista en neumología, magíster en epidemiología clínica. Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Universidad Nacional de Colombia, Bogotá, D. C., Colombia.
- Patricia Salgado^{1,2,4,7,8}: Médica, Clínica Infantil Colsubsidio, Bogotá, D. C., Colombia.
- Adriana Paola Ulloa Virgüez^{1,2,4,7,8}: Enfermera, especialista en epidemiología. E.S.E. Hospital Vista Hermosa, y Dirección de Sanidad de la Policía Nacional, Bogotá, D. C., Colombia
- Andrea Patricia Villalobos^{1-3,7,8}: Bacterióloga, especialista en microbiología médica, especialista en epidemiología. Subdirección de Prevención, Vigilancia y Control en Salud Pública. Dirección de Vigilancia y Análisis de Riesgo en Salud Pública, INS, Bogotá, D. C., Colombia.

El equipo de trabajo que actualizó la guía estuvo conformado por 14 personas:

- Dos pediatras generales con maestría en epidemiología clínica; ambos, profesores universitarios (CMG, JML), y uno de quienes actuó como coordinador (JML).
- Una pediatra especialista en enfermedades infecciosas, profesora universitaria (ACM).
- Un pediatra especialista en neumología y con maestría en epidemiología clínica, profesor universitario (CER).
- Dos bacteriólogos con especialización en microbiología (LYM, EAME); también, un médico y una bacterióloga con experiencia en prevención, vigilancia y control en salud pública (JOC, APV).
- Dos enfermeras con especialización en epidemiología con experiencia en vigilancia y notificación de casos de tos ferina (YRH, APU).
- Una enfermera con maestría en enfermería pediátrica (DP).
- Una médica general, quien representó a los profesionales usuarios de la guía (PS).
- Una madre de familia, directora de una fundación para padres de pacientes con tos ferina, quien representó a los pacientes (JIE).
- Una fisioterapeuta especialista en epidemiología, quien actuó como asistente de la coordinación (NAC).

Este equipo combinó experiencia en el manejo clínico con la condición en el ámbito ambulatorio, de urgencias o de hospitalización (pediatría, enfermedades infecciosas en pediatría, neumología pediátrica, enfermería pediátrica, microbiología, terapia respiratoria), en la metodología para el desarrollo de GPC (búsqueda, apreciación crítica y síntesis de la evidencia), en las estrategias para la notificación y la vigilancia epidemiológica de la enfermedad, y en las experiencias de los usuarios potenciales de la guía (médicos y padres de pacientes con tos ferina). Es conveniente señalar que dos

1. Identificación y calificación de los desenlaces; 2. Identificación de las pruebas y las intervenciones cubiertas en la guía; 3. Búsqueda de la evidencia; 4. Selección de la evidencia; 5. Evaluación de la evidencia; 6. Redacción de las recomendaciones; 7. Aprobación de las recomendaciones; 8. Revisión y aprobación del manuscrito.

de los miembros del equipo que actualizó la guía habían formado parte del grupo de profesionales que la había desarrollado en 2008 (JML, ACM).

3. Declaración de conflictos de intereses

Identificación de los conflictos de interés

Antes de iniciar la actualización se solicitó a todos los integrantes del equipo de trabajo declarar por escrito los conflictos de intereses empleando la Herramienta 3 de la Guía Metodológica para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (11). Los párrafos que siguen describen los hallazgos. El apéndice 1 presenta un cuadro de resumen de los conflictos declarados.

Intereses económicos personales

Siete de los integrantes del grupo (JOC, JIE, CMG, LYM, ACM, CER, APV) declararon un conflicto económico personal por patrocinio de la industria farmacéutica para asistencia a congresos, conferencias o talleres. Tres integrantes del grupo recibieron financiación para proyectos de investigación (JML recibió financiación de la industria farmacéutica para adelantar un experimento de probióticos en neonatos; LYM, para un proyecto centinela en pro de determinar la presencia de tos ferina en contactos; y CER, para una evaluación económica del uso de esteroides en niños con asma).

Intereses económicos no personales

Ningún integrante del grupo declaró este tipo de conflicto.

Intereses no económicos personales

Un integrante del grupo (JML) fue el coordinador de la versión previa de esta guía, e hizo pronunciamientos públicos relacionados con ello. Cinco miembros del equipo de trabajo se desempeñan como funcionarios de instituciones oficiales en Colombia (en el INS: JOC, EAM, APV; y en la SDS, Bogotá: YRH, LYM).

Intereses económicos personales de un familiar

Un integrante del grupo (CER) declaró tener vínculo familiar con una persona que trabaja con la industria farmacéutica.

Evaluación y manejo según el conflicto de intereses identificado

Luego de que cada miembro del equipo declaró sus conflictos de intereses potenciales, el coordinador de la guía llevó a cabo el análisis de dichas declaraciones. En ningún caso se consideró que el conflicto de intereses impidiera la participación plena de los declarantes como miembros del grupo desarrollador de la guía.

4. Financiación de la guía e independencia editorial

La guía fue desarrollada con el patrocinio exclusivo del Ministerio de Salud y Protección Social de Colombia (MSPS). Exceptuando las discusiones para establecer el alcance de las recomendaciones, el MSPS no tuvo injerencia en el contenido de la guía.

5. Alcance y objetivos

Alcance del tema de la guía

Esta guía emite recomendaciones para el diagnóstico y el tratamiento de la tos ferina en niños y adolescentes menores de 18 años, así como para prevenir nuevos casos en contactos de sujetos con la enfermedad. De manera más concreta, la guía emite recomendaciones para apoyar la toma de decisiones respecto a las siguientes preguntas clínicas del manejo de un menor de 18 años inmunocompetente y sin enfermedades crónicas en quien se sospecha o se confirma la presencia de tos ferina:

- ¿Qué circunstancias o hallazgos clínicos (síntomas y signos) deben hacer que un profesional de la salud sospeche la tos ferina?
- Tomando en cuenta las características del paciente y de la enfermedad (fase clínica, severidad), ¿cuáles procedimientos o pruebas deben emplearse para diagnosticar (confirmar o descartar) la condición?
- ¿Qué intervenciones clínicas (medicamentos, medidas no farmacológicas) deben emplearse para tratar los casos probables de tos ferina?
- ¿Cuáles son las principales complicaciones y las secuelas de la tos ferina, y cuáles son los cursos de acción recomendados en caso de su presencia? La guía no incluye recomendaciones para el manejo clínico de cada complicación o secuela.
- ¿Qué intervenciones deben implementarse en los contactos de un caso probable de tos ferina en el hogar, en la institución educativa y en las instituciones de salud, con el objeto de prevenir la aparición de nuevos casos?

Esta guía de práctica clínica no pretende ser la única fuente de información o de orientación en el manejo de menores de 18 años con tos ferina. Si bien busca asistir a los clínicos en el proceso de su toma de decisiones, no tiene la intención de reemplazar el juicio clínico, ni la de establecer un solo protocolo para el manejo de niños y adolescentes con dicha condición. Estas recomendaciones pueden no ser la única aproximación apropiada para el manejo de la tos ferina en menores de 18 años.

La primera versión de la guía, desarrollada en 2008, incluyó recomendaciones respecto a los procedimientos que los profesionales y las instituciones de salud en Colombia debían seguir para notificar un caso probable de tos ferina a las autoridades sanitarias competentes. Al discutir el alcance para la presente actualización de la guía, el ente gestor (MSPS) solicitó no incluir recomendaciones respecto al reporte.

Usuarios

La guía pretende apoyar el proceso de toma de decisiones de los profesionales clínicos (médicos generales, pediatras, otros especialistas médicos [neumólogos, infectólogos], otras profesiones de la salud [enfermeras, terapeutas respiratorios]) que manejan a estos pacientes en cualquier nivel de atención. La guía viene acompañada de una versión abreviada para profesionales de la salud y de otra para los pacientes y sus cuidadores..

Objetivos de la guía

La guía pretende apoyar el proceso de toma de decisiones de los profesionales clínicos y de los pacientes o sus padres. Se espera que las recomendaciones contribuyan a mejorar la oportunidad y la calidad de la atención, así como los desenlaces, en los pacientes con la enfermedad. Los aspectos de la calidad de la atención y los desenlaces que la guía pretende modificar de manera favorable se describen en detalle más adelante (ver la sección II. Metodología-2. Definición y gradación de los desenlaces, así como la tabla 2).

Población a la cual va dirigida la guía

La guía se limita a menores de 18 años, previamente sanos, con tos ferina probable o confirmada. No se aplica a pacientes de enfermedades congénitas o crónicas del tracto respiratorio (por ejemplo, fibrosis quística) o del corazón (cardiopatías congénitas o adquiridas), otras enfermedades crónicas (por ejemplo, cáncer, insuficiencia renal crónica, enfermedades neurológicas), trasplantes o inmunodeficiencias congénitas o adquiridas (por ejemplo, infección por el virus de inmunodeficiencia humana —VIH—). Tampoco aplica a mujeres menores de 18 años en estado de embarazo ni a la transmisión vertical (perinatal) de la condición. Aunque la guía describe las principales complicaciones agudas y las secuelas de la enfermedad, no emite recomendaciones respecto al manejo de dichas complicaciones ni de las secuelas.

6. Actualización de la guía

Las recomendaciones incluidas en esta guía de práctica clínica deben actualizarse en un plazo no mayor que cinco años (es decir, en 2019). Dicho proceso deberá hacerse siguiendo procedimientos similares a los descritos en la sección de metodología de este documento (revisión del alcance de la guía, de los desenlaces y su importancia, de las pruebas diagnósticas y de las intervenciones de interés; formulación de preguntas PICO; actualización de las búsquedas de la evidencia; selección y calificación de la evidencia; formulación y validación de las recomendaciones).

7. Preguntas generales y específicas con estructura PICO

¿Qué circunstancias o hallazgos clínicos (síntomas y signos) deben hacer que un profesional de la salud sospeche tos ferina?

- En menores de 18 años inmunocompetentes y sin enfermedades crónicas en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿cuál es la confiabilidad diagnóstica (sensibilidad, especificidad, razones de probabilidades) (O) de los síntomas y los signos más a menudo descritos para la enfermedad (tos paroxística y que produce cianosis, estridor inspiratorio, vómito luego de los paroxismos de tos, apneas) (I), en comparación con los hallazgos de los estándares de referencia para confirmar la presencia de la enfermedad (C)?

Tomando en cuenta las características del paciente y de la enfermedad (fase clínica, severidad), ¿cuáles procedimientos o pruebas deben emplearse para diagnosticar (confirmar o descartar) la condición?

- En menores de 18 años inmunocompetentes y sin enfermedades crónicas en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿cuál es la confiabilidad diagnóstica (sensibilidad, especificidad, razones de probabilidades) (O) del recuento de linfocitos (I), en comparación con los hallazgos de los estándares de referencia para confirmar la presencia de la enfermedad (C)?
- En menores de 18 años inmunocompetentes y sin enfermedades crónicas en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿cuál es la confiabilidad diagnóstica (sensibilidad, especificidad, razones de probabilidades) (O) de los hallazgos de la radiografía de tórax (I), en comparación con los hallazgos de los estándares de referencia para confirmar la presencia de la enfermedad (C)?
- En menores de 18 años inmunocompetentes y sin enfermedades crónicas en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿cuál es la confiabilidad diagnóstica (sensibilidad, especificidad, razones de probabilidades) (O) de los hallazgos del cultivo (I), en comparación con los hallazgos de otros estándares (reacción en cadena de la polimerasa —PCR—) para confirmar la presencia de la enfermedad (C)?
- En menores de 18 años inmunocompetentes y sin enfermedades crónicas en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿cuál es la confiabilidad diagnóstica (sensibilidad, especificidad, razones de probabilidades) (O) de los hallazgos de la PCR (I), en comparación con los hallazgos de otros estándares (cultivo) para confirmar la presencia de la enfermedad (C)?
- En menores de 18 años inmunocompetentes y sin enfermedades crónicas en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿cuál es la confiabilidad diagnóstica (sensibilidad, especificidad, razones de probabilidades) (O) de los hallazgos de la serología única (I), en comparación con los hallazgos de otros estándares (cultivo o PCR) para confirmar la presencia de la enfermedad (C)?
- En menores de 18 años inmunocompetentes y sin enfermedades crónicas en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿cuál es la confiabilidad diagnóstica (sensibilidad, especificidad, razones de probabilidades) (O) de los hallazgos de la serología pareada (I), en comparación con los hallazgos de otros estándares (cultivo o PCR) para confirmar la presencia de la enfermedad (C)?
- En menores de 18 años inmunocompetentes y sin enfermedades crónicas en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿cuál es la confiabilidad diagnóstica (sensibilidad, especificidad, razones de probabilidades) (O) de los hallazgos de la inmunofluorescencia directa (IFD) (I), en comparación con los hallazgos de otros estándares (cultivo o PCR) para confirmar la presencia de la enfermedad (C)?

¿Qué intervenciones clínicas (medicamentos, medidas no farmacológicas) deben emplearse para tratar los casos probables de tos ferina?

- En menores de 18 años inmunocompetentes y sin enfermedades crónicas en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿llevan la hospitalización y el empleo de medidas de soporte (I), en comparación con no hospitalizar o implementar medidas de soporte, a una reducción en el riesgo de muerte, de complicaciones agudas, de secuelas transitorias o permanentes, de ingreso a cuidado intensivo o de efectos adversos de las intervenciones, o a una reducción en la intensidad y la duración de la tos, de la duración de la hospitalización y de los costos del tratamiento (O)?
- En menores de 18 años inmunocompetentes y sin enfermedades crónicas en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿lleva el empleo de antibióticos (I), en comparación con no emplear antibióticos (C), a una reducción en el riesgo de muerte, de hospitalización, de complicaciones agudas, de secuelas transitorias o permanentes, de ingreso a cuidado intensivo o de efectos adversos de las intervenciones, o a una reducción en la intensidad y la duración de la tos, de la duración de la hospitalización y de los costos del tratamiento (O)?
- En menores de 18 años inmunocompetentes y sin enfermedades crónicas en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿lleva el empleo de azitromicina, de claritromicina, de eritromicina o de TMP-SMX (I), al compararlos entre sí o con otros medicamentos (C), a una reducción en el riesgo

de muerte, de hospitalización, de complicaciones agudas, de secuelas transitorias o permanentes, de ingreso a cuidado intensivo o de efectos adversos de las intervenciones, o a una reducción en la intensidad y la duración de la tos, de la duración de la hospitalización y de los costos del tratamiento (O)?

- En menores de 18 años inmunocompetentes y sin enfermedades crónicas en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿lleva el empleo de medidas para el tratamiento sintomático (antitusivos, mucolíticos, broncodilatadores, fenobarbital, esteroides, terapia respiratoria, medidas empleadas para el tratamiento del reflujo gastroesofágico o inmunoglobulina intravenosa) (I), en comparación con no utilizar dichos tratamientos (C), a una reducción en el riesgo de muerte, de hospitalización, de complicaciones agudas, de secuelas transitorias o permanentes, de ingreso a cuidado intensivo o de efectos adversos de las intervenciones, o a reducción en la intensidad y la duración de la tos, de la duración de la hospitalización y de los costos del tratamiento (O)?
- En menores de 18 años inmunocompetentes y sin enfermedades crónicas en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿lleva el empleo de técnicas de leucorreducción (plasmaféresis o exanguinotransfusión) (I), en comparación con no utilizar dichos tratamientos (C), a una reducción en el riesgo de muerte, de hospitalización, de complicaciones agudas, de secuelas transitorias o permanentes, de ingreso a cuidado intensivo o de efectos adversos de las intervenciones, o a una reducción en la intensidad y la duración de la tos, de la duración de la hospitalización y de los costos del tratamiento (O)?
- En menores de 18 años inmunocompetentes y sin enfermedades crónicas en quienes se sospecha tos ferina severa (P), ¿lleva el empleo de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) (I), en comparación con no utilizar dichos tratamientos (C), a una reducción en el riesgo de muerte, de hospitalización, de complicaciones agudas, de secuelas transitorias o permanentes, de ingreso a cuidado intensivo o de efectos adversos de las intervenciones, o a una reducción en la intensidad y la duración de la tos, de la duración de la hospitalización y de los costos del tratamiento (O)?

¿Cuáles son las principales complicaciones y las secuelas de la tos ferina, y cuáles son los cursos de acción recomendados en caso de su presencia?

- En menores de 18 años inmunocompetentes y sin enfermedades crónicas en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿cuál es la frecuencia de las complicaciones, de las secuelas transitorias o permanentes de la enfermedad, y del riesgo de muerte por la enfermedad (O)? Dado el carácter descriptivo de esta pregunta, no se la presenta en formato PICO.

¿Qué intervenciones deben implementarse en los contactos de un caso probable de tos ferina en el hogar, en la institución educativa y en las instituciones de salud, con el objeto de prevenir la aparición de nuevos casos?

- En menores de 18 años inmunocompetentes y sin enfermedades crónicas en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿llevan el aislamiento de los casos y la implementación de precauciones estándar y de precauciones basadas en la transmisión por gotas (I), en comparación con no aislar o no implementar estas precauciones (C), a una reducción en el riesgo de casos secundarios entre los contactos (O)?
- En los contactos de menores de 18 años en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿lleva el empleo de antibióticos profilácticos (I), en comparación con no emplear antibióticos profilácticos (C), a una reducción en el riesgo de casos secundarios entre los contactos (O)?
- En los contactos de menores de 18 años en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿lleva el empleo de vacunas (I), en comparación con no emplear vacunas (C), a una reducción en el riesgo de casos secundarios entre los contactos (O)?
- En los contactos de menores de 18 años en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿lleva la cuarentena (I), en comparación con no implementarla (C), a una reducción en el riesgo de casos secundarios entre los contactos (O)?

8. Resumen de las recomendaciones

Recomendación 1. Recomendación clave

Se sugiere tener en cuenta la presencia de tos paroxística y que produce cianosis, así como de estridor inspiratorio o de vómito luego de los paroxismos de tos, como manifestaciones que deben hacer sospechar la tos ferina. Sin embargo, la interpretación de los síntomas y los signos requiere considerar que las manifestaciones clínicas de la tos ferina cambian con la edad del paciente, la fase de la enfermedad y la severidad de la condición. Ningún síntoma ni signo individual tiene alta confiabilidad diagnóstica. El cuadro clínico típico con paroxismos de tos y estridor inspiratorio es más común entre los tres meses y los 2 años de edad, y es poco común en lactantes menores de tres meses, en niños mayores y en adolescentes. Por su parte, la apnea es un síntoma habitual en menores de seis meses. La presencia simultánea de al menos dos de las manifestaciones aumenta la especificidad, pero reduce la sensibilidad. Dadas las dificultades asociadas al diagnóstico clínico de la tos ferina, se sugiere, siempre que sea posible, la confirmación por laboratorio.

Grado (fuerza) de la recomendación (GRADE —Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation—): Débil a favor.

Recomendación 2

Se sugiere utilizar el recuento de leucocitos o de linfocitos para la evaluación de niños o adolescentes con sospecha de tos ferina. Sin embargo, los resultados de dichos recuentos tienen limitaciones. Es poco probable (aproximadamente, en el 10%-15% de los casos) que un niño con un recuento normal de linfocitos tenga tos ferina. Por otra parte, cerca de la mitad de los pacientes con sospecha de tos ferina y que tienen un recuento elevado de linfocitos en realidad no tienen la enfermedad.

Grado (fuerza) de la recomendación (GRADE): Débil a favor.

Recomendación 3

Se sugiere obtener una radiografía de tórax como parte de la evaluación de niños o adolescentes con sospecha de tos ferina. Si bien no hay evidencia que permita establecer la confiabilidad de los hallazgos radiológicos para confirmar o descartar la enfermedad, la presencia de consolidación sugiere la posibilidad de complicaciones (neumonía secundaria).

Grado (fuerza) de la recomendación (GRADE): Débil a favor.

Recomendación 4. Recomendación clave

Se sugiere emplear el cultivo cuando no se pueda realizar PCR. Es necesario tener en cuenta que incluso en condiciones óptimas el cultivo tiene una baja sensibilidad. Para aumentar la probabilidad de aislar el agente es necesario obtener una muestra adecuada (el aspirado nasofaríngeo es mejor que el hisopado nasofaríngeo) empleando elementos apropiados, almacenarla y transportarla en medios adecuados, y utilizar medios de cultivo específicos para *B. pertussis*. La probabilidad de obtener un cultivo positivo decrece cuando la enfermedad ha progresado a la fase paroxística, si se han administrado antibióticos o si se obtiene y se procesa de forma incorrecta la muestra. Dadas tales limitaciones, un cultivo negativo no descarta la enfermedad.

Grado (fuerza) de la recomendación (GRADE): Débil a favor.

Recomendación 5. Recomendación clave

Si está disponible, se sugiere emplear la PCR como la primera opción para confirmar el diagnóstico de tos ferina, pues tiene mayor sensibilidad que el cultivo. Al igual que el cultivo, la sensibilidad de la PCR desciende con una mayor duración de la enfermedad; sin embargo, puede dar resultados positivos por más tiempo que el cultivo (hasta cuatro semanas) y en pacientes que han recibido tratamiento con antibióticos. Dentro de sus limitaciones se incluyen su disponibilidad, menor que la del cultivo, su mayor costo y el hecho de que no se halla bien estandarizada, lo cual induce variabilidad en los resultados.

Grado (fuerza) de la recomendación (GRADE): Débil a favor.

Recomendación 6

Se sugiere usar la prueba serológica única contra la toxina *pertussis* (PT IgG) cuando no es posible emplear el cultivo o la PCR (por ejemplo, cuando el paciente consulta tardíamente o cuando no se sospecha la enfermedad de manera temprana). Sin embargo, la serología única no es útil dentro de los dos años siguientes a la vacunación.

Grado (fuerza) de la recomendación (GRADE): Débil a favor.

Recomendación 7

La prueba serológica pareada es útil para confirmar si el paciente tuvo la enfermedad, pero tiene limitaciones en el escenario clínico, pues sus resultados solo están disponibles al cabo de varias semanas.

Grado (fuerza) de la recomendación (GRADE): Débil a favor.

Recomendación 8

Se sugiere no usar la IFD para el diagnóstico de tos ferina, dado que carece de la suficiente sensibilidad.

Grado (fuerza) de la recomendación (GRADE): Débil en contra.

Recomendación 9. Recomendación clave

Se sugiere la hospitalización en todos los niños menores de seis meses, así como en los pacientes de cualquier edad con enfermedad severa, para implementar medidas de sostén, y para vigilar y manejar las complicaciones. Las medidas generales de soporte incluyen el oxígeno suplementario para los pacientes con hipoxemia, el mantenimiento de la hidratación y la nutrición, el tratamiento de infecciones bacterianas secundarias, y la ventilación mecánica si hay falla respiratoria.

Grado (fuerza) de la recomendación (GRADE): Débil a favor.

Recomendación 10. Recomendación clave

Se recomienda que los pacientes con sospecha de tosferina reciban tratamiento con antibióticos. El inicio de una terapia efectiva en la fase catarral puede reducir la severidad de las manifestaciones. Su uso posterior no modifica el curso de la enfermedad, pero acorta el período de transmisibilidad.

Grado (fuerza) de la recomendación (GRADE): Fuerte a favor.

Recomendación 11. Recomendación clave

Se recomienda azitromicina o claritromicina como primera opción, y eritromicina como segunda elección. Si se decide utilizar eritromicina, se debe preferir el estolato sobre el etilsuccinato; aunque el estolato tiene un menor grado de adherencia, también presenta una mayor eficacia clínica. El TMP-SMX se reserva para los casos en los que, por razones médicas o logísticas, no se pueden recibir macrólidos.

Grado (fuerza) de la recomendación (GRADE): Fuerte a favor.

Recomendación 12

Se recomienda no administrar ninguna intervención para el tratamiento sintomático de la tos.

Grado (fuerza) de la recomendación (GRADE): Fuerte en contra.

Recomendación 13

Se recomienda no utilizar técnicas de leucorreducción (plasmaféresis o exanguinotransfusión) en pacientes con tos ferina severa.

Grado (fuerza) de la recomendación (GRADE): Fuerte en contra.

Recomendación 14

Se recomienda no utilizar oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en pacientes con tos ferina severa.

Grado (fuerza) de la recomendación (GRADE): Fuerte en contra.

Recomendación 15

Se sugiere vigilar la aparición de infección concomitante (neumonía y otitis media), de apnea y de falla respiratoria. La frecuencia de complicaciones es mayor en lactantes menores de seis meses, así como en pacientes con enfermedad cardíaca, pulmonar, muscular o neurológica previas.

Esta recomendación no cuenta con una calificación de la evidencia con GRADE.

Recomendación 16. Recomendación clave

Se sugiere aislar al caso índice en una habitación individual, para reducir la probabilidad de diseminación de la enfermedad a contactos en el hospital. Además de las precauciones estándar, deben implementarse precauciones basadas en la transmisión por gotas. Si el paciente no se hospitaliza, se recomienda que no reciba visitas en el hogar. Estas medidas deben mantenerse hasta haber completado cinco días de tratamiento con antibióticos.

Grado (fuerza) de la recomendación (GRADE): Débil a favor.

Recomendación 17. Recomendación clave

Se sugiere profilaxis con antibióticos a los contactos domiciliarios y cercanos (según la definición descrita en la sección III. Preguntas, evidencia y recomendaciones 5), independientemente de la edad y del estado de vacunación. Los medicamentos, las dosis y la duración son iguales a los utilizados en el tratamiento, y deben iniciarse dentro de las tres primeras semanas del contacto.

Grado (fuerza) de la recomendación (GRADE): Débil a favor.

Recomendación 18

Se sugiere administrar vacuna contra tos ferina a los contactos cuya historia de vacunación se desconoce, quienes no han recibido la cuarta dosis de la vacuna o quienes no han recibido refuerzos durante los últimos cinco años. El número de dosis varía en función de la historia de inmunizaciones previa. La vacuna contra la tos ferina no protege a los contactos de los casos; sin embargo, se sugiere vacunarlos para limitar la propagación de la enfermedad dentro de la comunidad.

Grado (fuerza) de la recomendación (GRADE): Débil a favor.

Recomendación 19

Se sugiere que los contactos menores de 7 años de edad con esquema incompleto de vacunación se sometan a cuarentena excluyéndolos de los centros de cuidado infantil, de las escuelas y de las reuniones públicas hasta que no hayan recibido 5 días del ciclo de antibióticos, o por 21 días después de la exposición, si no reciben antibióticos.

Grado (fuerza) de la recomendación (GRADE): Débil a favor.

II. Metodología

1. *Elaboración de preguntas*
2. *Definición y gradación de los desenlaces y de pruebas/intervenciones*
3. *Construcción del conjunto de la evidencia*
4. *Proceso de extracción de la información y síntesis de la evidencia*
5. *Calificación final del cuerpo de la evidencia*
6. *Formulación de las recomendaciones*
7. *Proceso de validación de las recomendaciones*

II. Metodología

Esta es la actualización (para 2014) de una guía de práctica clínica (GPC) para el manejo de la tos ferina, desarrollada en Colombia en 2008. La elaboración de dicha guía se basó en la metodología recomendada para el propósito. Para esta actualización se tuvieron en cuenta los mismos principios; principalmente, la Guía Metodológica para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano (11-17). Los párrafos que siguen describen los detalles metodológicos de la actualización de la guía.

1. Elaboración de preguntas

En 2008, el PAI del entonces Ministerio de la Protección Social seleccionó la tos ferina como tópico para una GPC basada en evidencia. En 2013, el mismo PAI del ahora MSPS decidió emprender la actualización de la guía. Profesionales del MSPS y el coordinador del equipo revisaron el alcance de la guía original. Se definió que la guía actualizada debería cubrir 5 aspectos del manejo clínico de la tos ferina en menores de 18 años: 1) Circunstancias clínicas que deben hacer sospechar tos ferina; 2) Procedimientos para confirmar la presencia de tos ferina en los casos probables; 3) Tratamiento clínico de los casos probables; 4) Descripción de las complicaciones o de las secuelas esperadas, pero sin emitir recomendaciones para su manejo clínico; y 5) Intervenciones para prevenir la aparición de casos secundarios en los contactos (en el hogar, el centro educativo o el hospital) de un caso probable de tos ferina. Se acordó que la guía no emitiría recomendaciones para la prevención primaria de la tos ferina a través de vacunación y de otras medidas, las cuales ya están descritas en otras guías.

La primera versión de la guía, desarrollada en 2008, había incluido recomendaciones respecto a los procedimientos que los profesionales y las instituciones de salud en Colombia debían seguir para notificar un caso probable de tos ferina a las autoridades sanitarias competentes. Para la actualización de la guía adelantada en 2014, el ente gestor (MSPS) solicitó no incluir recomendaciones respecto a ese punto.

2. Definición y gradación de desenlaces y de las pruebas / intervenciones

Todos los miembros del equipo de trabajo definieron los desenlaces cuya frecuencia o cuya severidad se pretende modificar con las recomendaciones. Como punto de partida se tomaron los desenlaces incluidos en la versión previa de la guía, pero aceptando incluir nuevos desenlaces o eliminar algunos de los identificados en 2008. El grupo también estableció la importancia de los desenlaces, paso que no se había incluido en la versión anterior. Esto se hizo empleando un proceso de grupo nominal en el que se presentó cada desenlace y se solicitó a cada miembro clasificarlo como crítico; importante, pero no crítico, y no importante. Las discrepancias se resolvieron mediante discusión abierta y consenso por parte de los integrantes del grupo. La tabla 2 presenta los desenlaces para cada una de las cinco preguntas de interés.

Ni la guía original ni esta actualización incluyeron como un desenlace crítico la reducción de costos en la atención de menores de 18 años con tos ferina. Por ello no se condujeron análisis económicos formales al resumir la información. Sin embargo, se buscó información sobre las consecuencias económicas de las intervenciones diagnósticas, terapéuticas o preventivas cuando estas conllevaban un alto consumo de recursos o cuando dos alternativas tenían grandes diferencias en cuanto al consumo de recursos.

Una vez identificados los desenlaces, el equipo revisó las principales decisiones clínicas para cada una de las cinco preguntas y actualizó el inventario de pruebas o de intervenciones existentes para el diagnóstico y el tratamiento de la tos ferina, así como para la prevención de casos secundarios. Esta actualización se hizo a partir de intervenciones conocidas por el equipo de trabajo, de las incluidas en la versión previa de la guía o en otras guías existentes, y de las mencionadas en artículos de revisión publicados a lo largo de los últimos 10 años. La tabla 2 describe las pruebas y las intervenciones que se acordó incluir para actualizar las recomendaciones.

Tabla 2. Preguntas básicas que se pretende responder en la guía, desenlaces calificados según su importancia (crítico [C]; importante, pero no crítico [I], y no importante [NI]), y pruebas diagnósticas o intervenciones consideradas

Pregunta	Desenlaces	Intervención o prueba
¿Qué circunstancias o hallazgos clínicos (síntomas, signos) deben hacer que un profesional de la salud sospeche tos ferina?	<ul style="list-style-type: none"> Grado de sospecha clínica por el profesional (C). 	<ul style="list-style-type: none"> Manifestaciones clínicas de la enfermedad, aisladas o en combinación, según la edad, la severidad del cuadro y la fase de la enfermedad (catarral, paroxística, convalecencia). Utilidad de los índices o las reglas de predicción clínicas*.
Tomando en cuenta las características del paciente y de la enfermedad (fase clínica, severidad), ¿cuáles procedimientos o pruebas deben emplearse para diagnosticar (confirmar o descartar) la condición?	<ul style="list-style-type: none"> Cambio en manejo o en las decisiones clínicas (C). Certeza (sensibilidad, especificidad, falsos positivos y negativos, razones de probabilidades) de las pruebas, incluyendo los efectos adversos por mala clasificación de las pruebas (C). Oportunidad en la confirmación del diagnóstico (C). Costos de las pruebas (I). Disponibilidad de las pruebas (I). 	<ul style="list-style-type: none"> Conteo absoluto de linfocitos y otras pruebas hematológicas. Radiografía de tórax. Cultivo. Inmunofluorescencia directa (IFD). Pruebas serológicas: única o pareada. Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (considerando el blanco de la prueba).
¿Qué intervenciones clínicas (medicamentos, medidas no farmacológicas) deben emplearse para tratar los casos de tos ferina?	<ul style="list-style-type: none"> Frecuencia (riesgo) de: <ul style="list-style-type: none"> Muerte (C). Hospitalización (C). Complicaciones agudas (C). Admisión a cuidado crítico (C). Secuelas transitorias (I). Secuelas permanentes (C). Efectos adversos de medicamentos (I). Intensidad/duración de la tos (fue agregado) (C). Duración de la hospitalización (C). Costos (I). Se decidió eliminar como desenlace la erradicación del agente (cura microbiológica). 	<ul style="list-style-type: none"> Indicaciones para manejo ambulatorio u hospitalización. Antibióticos. Tratamiento sintomático de la tos (antitusivos, mucolíticos, broncodilatadores, fenobarbital, esteroides). Terapia respiratoria. Inmunoglobulina intravenosa. Plasmaféresis y exanguinotransfusión. Manejo para reflujo gastroesofágico. Medidas de sostén: oxígeno, hidratación y nutrición; tratamiento de infecciones secundarias; soporte ventilatorio.

<p>¿Cuáles son las principales complicaciones y secuelas de la tos ferina?</p>	<ul style="list-style-type: none"> Frecuencia (riesgo o probabilidad) de las principales complicaciones (<i>incluyendo tos ferina maligna</i>) y secuelas (C). 	<ul style="list-style-type: none"> Apnea. Infección concomitante (neumonía y otitis media). Falla respiratoria. Convulsiones (corto y largo plazo). <i>Desnutrición aguda.</i> <i>Encefalopatía.</i> Muerte.
<p>¿Qué intervenciones deben implementarse en los contactos (hogar, instituciones educativas y de salud) para reducir el riesgo de casos secundarios?</p>	<ul style="list-style-type: none"> Probabilidad de aparición de nuevos casos en contactos en: <ul style="list-style-type: none"> El hogar (C). Instituciones educativas (C). Instituciones de salud (C). 	<ul style="list-style-type: none"> Definición de contacto. Aislamiento del caso índice. Profilaxis con antibióticos. Vacunación a los contactos. Cuarentena. <i>Eventos adversos (de los antibióticos y de la vacuna).</i>

* Los desenlaces, las pruebas o las intervenciones en *itálica* son los que no formaron parte de la guía original de 2008, y que se agregaron para esta actualización.

Fuente: Elaboración propia

3. Construcción del conjunto de evidencia

La búsqueda de la evidencia se hizo de manera secuencial. Primero se buscaron GPC y artículos generales de revisión que permitieran identificar intervenciones diagnósticas, terapéuticas o preventivas relevantes para la guía. Posteriormente se buscaron revisiones sistemáticas de la literatura (RSL) y estudios primarios pertinentes a cada pregunta específica. Estas búsquedas se llevaron a cabo considerando los criterios de elegibilidad descritos más adelante.

Búsqueda sistemática, selección y calificación de GPC

Al elaborar la primera versión de la guía, en 2008, se hallaron siete publicaciones que cumplieran los requisitos establecidos en su momento para ser consideradas guías. Estas GPC recuperadas en 2008 habían sido evaluadas por dos de los autores empleando el instrumento AGREE (Appraisal of Guidelines Research & Evaluation) (18). Dicho instrumento contiene 23 preguntas, que cubren 6 dominios (alcance y objetivos; participación de los implicados; rigor en la elaboración; claridad y presentación; aplicabilidad; independencia editorial), y permite calificar la guía como “muy recomendada”, “recomendada con condiciones o modificaciones”, “no recomendada” o “no se sabe”. El apéndice 2 muestra las calificaciones asignadas en 2008 a cada una de estas guías. Previamente se había acordado que las recomendaciones de una GPC calificada como “muy recomendada” o “recomendada con condiciones o modificaciones” serían consideradas candidatas para someterse a un proceso de adopción o de adaptación, mientras que las calificadas en las restantes dos categorías no serían tenidas en cuenta. Ninguna de las siete GPC recuperadas en 2008 alcanzó la calificación mínima establecida en su momento para adopción o adaptación directa.

Para actualizar la búsqueda de GPC se consultaron las siguientes bases de datos o sitios en Internet: PubMed, National Guidelines Clearinghouse (NGC), National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), New Zealand Guidelines Group, Guidelines International Network (GIN), Evidence-Based Medicine Guidelines, GuiaSalud y Fisterra. Estos sitios fueron los mismos que se habían

consultado en 2008. Para la búsqueda de guías en PubMed se emplearon los términos pertinentes (Practice Guideline [Publication Type] OR Practice Guidelines as Topic OR Consensus Development Conference [Publication Type] OR Consensus Development Conferences as Topic) AND (Whooping Cough [Mesh] OR Bordetella pertussis [Mesh]). Para las búsquedas en los restantes sitios, que solo contienen guías, se usaron las palabras “whooping cough”, “pertussis”, tos ferina. Las búsquedas no tuvieron límites por edad, idioma ni fecha de publicación, y se actualizaron hasta el 17 de enero de 2014.

La actualización de la búsqueda de GPC arrojó un total de 100 publicaciones, cuyos títulos o resúmenes fueron revisados de forma independiente por dos de los miembros del grupo (CMG, JML). Este primer proceso de selección retuvo seis publicaciones que fueron evaluadas en texto completo por los mismos revisores empleando la herramienta “Selección de GPC candidatas para ser utilizadas en el proceso de adopción de la evidencia”, de la guía metodológica (11). Ninguno de los seis documentos fue calificado como una GPC, por lo cual se descartaron.

Descripción de la búsqueda y de los criterios de inclusión para desarrollo de novo

Luego de la búsqueda de GPC se condujo la búsqueda de evidencia en estudios primarios (experimentos controlados aleatorios [ECA], cohortes, etc.) o en RSL. Estas búsquedas se adelantaron en PubMed, en la Biblioteca Cochrane y en LILACS, y se actualizaron el 25 de febrero de 2014. Para las búsquedas en PubMed se emplearon los términos sugeridos para una alta sensibilidad en búsquedas de pruebas diagnósticas o de intervenciones⁹, combinados mediante AND con los términos “Whooping Cough” [Mesh] OR “Bordetella pertussis” [Mesh] y con otros apropiados para cada pregunta (por ejemplo, “Polymerase Chain Reaction”, “Antitoxins”, “Antibiotic Prophylaxis”). El apéndice 3 presenta los términos usados para la actualización de las búsquedas en PubMed. Las búsquedas en la Biblioteca Cochrane usaron exactamente los mismos términos MeSH que en PubMed, y las de LILACS, las palabras de texto más próximas. Por último, se buscaron estudios adicionales empleando los archivos personales de los miembros del equipo de trabajo, así como a través de la revisión de las referencias de los estudios relevantes.

Para las decisiones relacionadas con la confiabilidad de pruebas diagnósticas, la búsqueda se limitó a estudios de corte transversal que compararan la prueba de interés contra un estándar de referencia (patrón de oro), así como a RSL que resumieran los hallazgos de varios de dichos estudios primarios. Para las preguntas sobre la eficacia y la seguridad de intervenciones terapéuticas o preventivas inicialmente se buscaron RSL de ECA o ECA individuales. En caso de no encontrar ECA, se procedió a la búsqueda de otros diseños, tales como estudios de cohorte, de casos y controles, o de antes y después con series de tiempo. Finalmente, se buscaron series de casos para preguntas específicas en las que no se hallaron estudios controlados.

⁹Para estudios de pruebas diagnósticas: *sensitiv*[Title/Abstract] OR sensitivity and specificity[MeSH Terms] OR diagnos*[Title/Abstract] OR diagnosis[MeSH:noexp] OR diagnostic*[MeSH:noexp] OR diagnosis,differential[MeSH:noexp] OR diagnosis[Subheading:noexp]*. Para estudios de intervenciones: *(clinical[Title/Abstract] AND trial[Title/Abstract]) OR clinical trials[MeSH Terms] OR clinical trial[Publication Type] OR random*[Title/Abstract] OR random allocation[MeSH Terms] OR therapeutic use[MeSH Subheading]*.

Proceso de selección (inclusión) de estudios

Los títulos y los resúmenes recuperados durante las búsquedas se revisaron para seleccionar la evidencia empleando los criterios de selección ya descritos. Para ello se envió la lista de títulos y resúmenes recuperados en la búsqueda de cada pregunta a por lo menos dos de los miembros del equipo que tuvieran experiencia en el tema, y a quienes se solicitó clasificar cada título como posible o definitivamente útil para la pregunta, o bien, como definitivamente descartado por no ser útil para la pregunta. Los títulos seleccionados como posible o definitivamente útiles por al menos uno de los revisores fueron recuperados en texto completo y sometidos a una segunda ronda de selección por los mismos evaluadores. Los estudios que se retuvieron como relevantes fueron complementados con los que se habían incluido en la guía de 2008 para cada pregunta, así como con los hallados durante las búsquedas para otras preguntas, en los archivos personales de los miembros del equipo, o en las referencias de las publicaciones seleccionadas.

El apéndice 4 presenta los diagramas de flujo que resumen la selección de la evidencia para cada una de las preguntas.

4. Proceso de extracción de la información y de síntesis de la evidencia

La extracción de la información de las RSL y de los estudios primarios seleccionados estuvo a cargo de cada uno de los miembros del equipo con entrenamiento formal en pediatría y en epidemiología clínica (CMG, JML, CR). Para ello se emplearon instrumentos que permitían identificar el diseño empleado, el ámbito de realización del estudio, las características y el número de pacientes incluidos, las características de las pruebas diagnósticas o de las intervenciones evaluadas y los resultados del estudio. Los datos fueron recuperados de cada reporte por uno de los revisores, y luego, discutidos con otro de los miembros del equipo. La información recuperada de cada estudio también sirvió para calificar la calidad de la evidencia con GRADE, que se describe más adelante.

5. Calificación final del cuerpo de la evidencia

Para evaluar críticamente la calidad de la evidencia de las RSL y de los estudios primarios se emplearon dos estrategias complementarias. En primer lugar se evaluó la calidad de cada una de las publicaciones empleando instrumentos existentes y diseñados para el efecto. Las RSL fueron calificadas empleando AMSTAR (19), mientras que los ECA y los estudios observacionales (cohortes y casos y controles) se evaluaron empleando las herramientas para detectar sesgo propuestas por la Colaboración Cochrane (20). Finalmente, los estudios de pruebas diagnósticas fueron evaluados utilizando QUADAS 2 (21). Dichos instrumentos contienen preguntas específicas que permiten determinar la validez de los resultados de cada tipo de estudio. Cada publicación, bien fuera un estudio primario o una RSL, fue evaluada por uno de los miembros del equipo con entrenamiento formal en epidemiología clínica (CMG, JML, CR), y presentadas y discutidas por el grupo.

En segundo lugar, la calidad de la evidencia y la fortaleza de las recomendaciones fueron evaluadas utilizando GRADE. Esta tarea estuvo a cargo de los pediatras del equipo que tienen entrenamiento formal en epidemiología clínica (CMG, JML, CR). El método GRADE permite resumir la evidencia generando perfiles de la evidencia y tablas de resumen, y

hace explícita la evaluación del riesgo de sesgo, así como la medida en la que factores como la imprecisión, la inconsistencia y la aplicación indirecta afectan la calidad de la evidencia (22,23). La calidad del conjunto de la evidencia para cada desenlace se calificó en cuatro niveles; a saber:

- **Alta:** Confianza alta, en la que el efecto verdadero de la intervención está cerca del efecto estimado por la evidencia.
- **Moderada:** Confianza moderada en el efecto estimado; es probable que el efecto verdadero esté cerca del efecto estimado, pero hay alguna posibilidad de que sea substancialmente diferente.
- **Baja:** La confianza en el efecto estimado es limitada; el efecto verdadero puede ser substancialmente diferente del efecto estimado.
- **Muy baja:** Se tiene muy poca confianza en el efecto estimado; es probable que el efecto verdadero sea substancialmente diferente del efecto estimado.

6. Formulación de las recomendaciones

Como se mencionó antes, la evaluación de la evidencia fue adelantada por los tres miembros del equipo que son pediatras (uno de ellos, también neumólogo) y epidemiólogos clínicos. Luego de finalizar la evaluación de la evidencia, estos mismos miembros procedieron a formular una recomendación preliminar. Para ello se tomó en cuenta la calidad global de la evidencia, así como la magnitud, la consistencia y la precisión de los estimativos de la confiabilidad de cada prueba diagnóstica o de la eficacia de cada intervención, su seguridad y conveniencia, su disponibilidad y los costos asociados (sin adelantar análisis económicos formales). Con base en la ponderación de dichos elementos, se empleó nuevamente el método GRADE para asignar la dirección y el grado de fortaleza a cada recomendación, de la siguiente manera (24):

- **Fuerte a favor:** Los efectos deseables de la intervención superan los efectos negativos. La mayoría de los pacientes bien informados escogería el manejo recomendado, y los clínicos pueden estructurar sus interacciones con los pacientes en consonancia.
- **Débil a favor:** Los efectos deseables de la intervención probablemente superan los efectos negativos. Las decisiones de los pacientes variarán de acuerdo con sus valores y sus preferencias, y los clínicos deben asegurarse de que el manejo de los pacientes se haga según sus valores y sus preferencias.
- **Débil en contra:** Los efectos negativos de la intervención probablemente superan los efectos positivos. Las decisiones de los pacientes variarán de acuerdo con sus valores y sus preferencias, y los clínicos deben asegurarse de que el manejo de los pacientes se haga según sus valores y sus preferencias.
- **Fuerte en contra:** Los efectos negativos de la intervención superan los efectos positivos. La mayoría de los pacientes bien informados no escogería este manejo, y los clínicos pueden estructurar sus interacciones con los pacientes en consonancia.

Las recomendaciones preliminares se discutieron primero entre los tres pediatras epidemiólogos clínicos que las elaboraron, y luego se compartieron con todo el equipo. Cabe mencionar que el equipo de trabajo que desarrolló las tareas para actualizar la guía mantuvo comunicación permanente entre sus miembros. Adicionalmente, hubo tres reuniones de trabajo, en las que se presentaron, se discutieron y se aprobaban los avances en el desarrollo de la guía. Los borradores con las versiones preliminares de la guía se compartieron con todos los miembros del equipo, quienes tuvieron la posibilidad de hacer observaciones y sugerencias. Las discrepancias a lo largo de todo el proceso se resolvieron mediante discusión y consenso informal en el curso de las tres reuniones. Exceptuando el proceso para calificar la importancia de los desenlaces, cuando se empleó una modificación de la técnica de grupo nominal (descrito antes, en

la sección “Definición y gradación de desenlaces y de las pruebas / intervenciones”), no fue necesario acudir a votación ni a estrategias más formales para lograr el consenso.

7. Proceso de validación de las recomendaciones

El borrador de las recomendaciones se sometió a varios procesos de validación.

En primer lugar se extendieron invitaciones a funcionarios del PAI, de Salud Pública y de otras secciones del MSPS, y de la Organización Panamericana de la Salud (OPS) en Bogotá, así como a sociedades científicas pertinentes a la guía (Sociedad Colombiana de Pediatría, Sociedad Colombiana de Infectología, Sociedad Colombiana de Neumología Pediátrica), a infectólogos pediatras, a microbiólogos, a los directores de algunos de los programas de pediatría del país, y a representantes de las Empresas Promotoras de Salud (EPS) y de las IPS, para asistir a una reunión donde se hizo la presentación pública de las recomendaciones. Los asistentes también recibieron el borrador con el texto de las recomendaciones preliminares.

En segundo lugar se publicó el texto de las recomendaciones a través de los sitios en Internet del PAI-MSPS y del Instituto de Evaluación de Tecnología de la Salud (IETS). Tal mecanismo permitió que los interesados que no asistieron a la reunión de divulgación mencionada en el párrafo previo pudieran tener acceso al texto completo de las recomendaciones y emitir sus opiniones, sus comentarios y sus sugerencias.

Finalmente, el IETS identificó a expertos externos (metodológicos y temáticos), que revisaron el texto completo del borrador de la guía, y quienes emitieron su concepto sobre los métodos y el contenido de las recomendaciones.

Los comentarios recibidos a través de los tres mecanismos descritos fueron considerados y discutidos por el grupo desarrollador, e incorporados con el objeto de producir el documento final.

III. Preguntas, evidencia y recomendaciones

1. *¿Qué circunstancias o hallazgos clínicos (síntomas y signos) deben hacer que un profesional de la salud sospeche tos ferina?*
2. *Tomando en cuenta las características del paciente y de la enfermedad (fase clínica, severidad), ¿cuáles procedimientos o pruebas deben emplearse para diagnosticar (confirmar o descartar) la condición?*
3. *¿Qué intervenciones clínicas (medicamentos, medidas no farmacológicas) deben emplearse para tratar los casos probables de tos ferina?*
4. *¿Cuáles son las principales complicaciones y las secuelas de la tos ferina, y cuáles son los cursos de acción recomendados en caso de su presencia?*
5. *¿Qué intervenciones deben implementarse en los contactos de un caso probable de tos ferina a nivel del hogar, de la institución educativa y de las instituciones de salud, con el objeto de prevenir la aparición de nuevos casos?*

III. Preguntas, evidencia y recomendaciones

1. ¿Qué circunstancias o hallazgos clínicos (síntomas y signos) deben hacer que un profesional de la salud sospeche tos ferina?

Pregunta clínica PICO

En menores de 18 años inmunocompetentes y sin enfermedades crónicas en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿cuál es la confiabilidad diagnóstica (sensibilidad, especificidad, razones de probabilidades) (O) de los síntomas y los signos más comúnmente descritos para la enfermedad (tos paroxística y que produce cianosis, estridor inspiratorio, vómito luego de los paroxismos de tos, apneas) (I), en comparación con los hallazgos de los estándares de referencia, para confirmar la presencia de la enfermedad (C)?

Justificación de la pregunta

Las manifestaciones clínicas de la tos ferina guardan relación con la fase de la enfermedad, la edad del paciente, su estado de vacunación, el antecedente de una infección previa, el grado de exposición, la presencia de anticuerpos adquiridos de manera pasiva, las características genéticas del afectado y el genotipo del organismo infectante (1).

Las manifestaciones clínicas se agrupan en las tres fases de la enfermedad, que son de utilidad para vigilar el curso de la enfermedad y la aparición de complicaciones: la catarral, la paroxística y la de convalecencia. Cada una tiene una duración promedio de dos semanas, lo cual puede variar dependiendo de la edad del paciente y de su estado de inmunización (1). Sin embargo, este cuadro típico con tres fases se presenta más a menudo en lactantes mayores y en niños pequeños. Como se describirá más adelante, el cuadro puede ser diferente en el neonato o en el lactante menor de tres meses, así como en los niños mayores de 5 años y en los adolescentes. A continuación se presenta la descripción de los síntomas y de los signos “clásicos” de la enfermedad, seguida del resumen de los estudios que han evaluado su confiabilidad diagnóstica (sensibilidad, especificidad y razones de las probabilidades).

La fase catarral se caracteriza por el inicio insidioso de coriza, estornudos, fiebre de bajo grado y tos ocasional, y a menudo se confunde con un resfriado. La tos aumenta en frecuencia e intensidad después de una o dos semanas, y da paso a la fase paroxística (1-4), a lo largo de la cual el paciente presenta episodios de tos rápida, en paroxismos. Los ataques paroxísticos son más comunes durante la noche, se van incrementando en frecuencia e intensidad en el curso de una semana, permanecen estables por dos o tres semanas y luego empiezan a disminuir. Al final del paroxismo el paciente hace un largo esfuerzo inspiratorio que a veces se acompaña de un estridor de tono alto característico, como producto del intento de inspirar a través de la glotis, cuya luz se encuentra estrecha por el espasmo causado por el efecto irritativo de la tos y de las secreciones¹⁰. Durante el ataque, el cual puede acompañarse de cianosis, el paciente presenta dificultad respiratoria y luce muy enfermo. Después del episodio es habitual

10. Se pueden ver videos y escuchar grabaciones de audio de niños y adultos con tos paroxística, con y sin estridor inspiratorio, en: <http://www.cdc.gov/pertussis/pubs-tools/audio-video.html> y en: http://health.utah.gov/epi/diseases/pertussis/pertussis_sounds.htm

el vómito asociado a secreciones de moco espeso en la faringe. Estos paroxismos son precipitados por el llanto, por la alimentación, e incluso, por escuchar a otra persona toser. Entre los ataques los pacientes no tienen apariencia de enfermedad. La fase paroxística puede durar entre una y seis semanas, pero puede prolongarse hasta diez semanas. Los lactantes menores de seis meses, por lo general, presentan paroxismos de tos, pero no tienen fuerza para hacer la inspiración que produce el estridor. Durante la fase de convalecencia se presenta una recuperación gradual, con disminución de los episodios paroxísticos de tos (1-4). Sin embargo, los paroxismos pueden recurrir en infecciones respiratorias subsecuentes, incluso meses después de la infección inicial por *B. pertussis*.

En los neonatos los síntomas iniciales son diversos, e incluyen taquipnea, dificultad para la alimentación y tos. La gran mayoría de los neonatos no presenta la tos paroxística o el estridor inspiratorio característico, lo que hace difícil el diagnóstico (25). La mayor parte son hospitalizados durante la segunda o tercera semana de vida, pero algunos pueden empezar a presentar síntomas desde la primera semana, lo cual sugiere que la infección se transmitió inmediatamente después del parto. En algunos pacientes la fase catarral puede ser muy corta, e incluso, estar ausente, y ser la tos paroxística (cuando se presenta) la primera manifestación identificable. Las manifestaciones en el neonato también incluyen náuseas, apnea, cianosis, bradicardia, y hasta hipotensión y paro cardíaco (25). La apnea puede ser secundaria a un paroxismo de tos, pero también puede ocurrir espontáneamente; quizás, por un reflejo vagal. En lactantes menores de tres meses, como en los neonatos, las náuseas, el jadeo, la asfixia, la cianosis, la apnea o los eventos que aparentemente amenazan la vida (ALTE) son la forma más usual de presentación. Los paroxismos de tos y el estridor inspiratorio pueden estar ausentes. El síndrome de muerte súbita infantil (SMSI) también puede ser la manifestación en lactantes; se ha encontrado evidencia post-mortem de *B. pertussis* en niños con SMSI (1).

Los niños mayores, los adolescentes y los adultos, quienes, probablemente, ya han tenido contacto con la bacteria o sus antígenos y presentan protección parcial, pueden contraer la infección y presentar una enfermedad de curso leve, o incluso, una infección asintomática. En un estudio llevado a cabo a 280 adolescentes y 384 adultos canadienses que tenían enfermedad confirmada por cultivo (30%) o que llenaban los criterios clínicos para tos ferina (70%), los síntomas más habituales fueron tos de más de tres semanas de duración (97% de los pacientes), paroxismos de tos (73%), estridor inspiratorio (69%), y vómito o apnea posteriores a la tos (65% y 87%, respectivamente) (26).

Resumen de la evidencia

La búsqueda de evidencia para la actualización de la guía permitió localizar ocho estudios que han evaluado la confiabilidad de los síntomas mencionados en los párrafos previos para diferenciar la tos ferina de otras infecciones del tracto respiratorio. Dos de dichos estudios fueron RSL. La primera RSL, publicada en 2005, agrupó cinco cohortes de niños menores de cinco años y de adultos (27); la evaluación con AMSTAR muestra que la calidad de esta revisión es baja (apéndice 5). La segunda RSL, publicada en 2010, resume los datos de tres estudios en niños mayores de cinco años, adolescentes y adultos (28). La evaluación con AMSTAR muestra que esta revisión es de calidad alta (apéndice 5). Finalmente, se encontraron siete estudios primarios adicionales (29-35). El instrumento QUADAS 2 revela que tales estudios, en general, tienen limitaciones metodológicas, relacionadas con la selección de los pacientes evaluados, el estándar de referencia utilizado para confirmar el diagnóstico (la mayor parte de los estudios emplearon PCR, que no es aceptada universalmente como estándar de referencia), con

intervalos poco claros entre el momento de evaluar las manifestaciones clínicas y la toma de las muestras para la prueba confirmatoria, y con la exclusión de pacientes del análisis (apéndice 5). Por su parte, la evaluación global empleando GRADE muestra que la evidencia es de baja calidad debido al riesgo serio de sesgo y a la imprecisión (apéndice 5).

La tabla 3 resume la sensibilidad, la especificidad y las razones de probabilidades reportadas en los mencionados estudios. Como puede apreciarse, la mayoría muestra que las razones de probabilidades para la presencia o la ausencia de cada una de las manifestaciones “clásicas” no están muy distantes de 1,0, lo cual significa que ninguno de dichos síntomas o signos tiene, de manera individual, una buena confiabilidad diagnóstica. Solo uno de los estudios encontrados evaluó la capacidad diagnóstica al combinar las manifestaciones clínicas (32). La presencia simultánea de al menos dos de tres síntomas (por ejemplo, tos paroxística más estridor inspiratorio, o tos paroxística más vómito) reduce la sensibilidad del 95% al 81%, y aumenta la especificidad del 15% al 60%.

Tabla 3. Rangos de la sensibilidad (%), la especificidad (%) y las razones de probabilidades de las manifestaciones clínicas en el diagnóstico de tos ferina según la edad

Síntoma	Menores de 5 años (27,29-31,33,34)				Mayores de 5 años (28,32,35)			
	Sen	Esp	RP (+)	RP (-)	Sen	Esp	RP (+)	RP (-)
Tos paroxística ^a	42-94	42-85	1,1-3,0	0,3-0,7	81-90	25-42	1,1-1,4	0,4-0,52
Apnea ^b	34-58	73-97	1,4-13	0,6-0,88	NA	NA	NA	NA
Cianosis ^b	58-91	48-91	1,26-11	0,1-0,78	NA	NA	NA	NA
Estridor inspiratorio ^c	17-90	49-96	1,6-4,7	0,18-0,86	20-71	46-86	1,3-1,9	0,6-0,93
Vómito luego de la tos ^d	28-84	33-95	0,9-5,4	0,36-1,0	25-62	80	1,2-3,2	0,5-0,94
Dos síntomas simultáneos ^e	NA	NA	NA	NA	81	60	2,0	0,3

a. Cinco estudios en menores de 5 años y tres estudios en mayores de 5 años; b. tres estudios en menores de 12 meses; c. Dos estudios en menores de 5 años, y tres, en mayores de 5 años; d. Cuatro estudios en menores de 5 años y 3 estudios en mayores de 5 años; e. Un estudio en mayores de 5 años.

Fuente: Elaboración propia.

Dadas las dificultades para el diagnóstico clínico la Organización Mundial de la Salud (OMS), los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) y otras instituciones en varios países han propuesto diferentes definiciones clínicas de la enfermedad (36). La tabla 4 presenta los criterios para la definición de caso de la OMS y de los CDC. Uno de los estudios mencionados anteriormente evaluó la confiabilidad de la definición de la OMS en 328 niños iraníes de 6-14 años de edad (32). La apreciación de dicho estudio con el instrumento QUADAS 2 muestra que hay limitaciones relacionadas con el estándar de referencia utilizado (PCR, que no es aceptada universalmente como el estándar para *B. pertussis*) (apéndice 5). De acuerdo con los resultados, la definición de la OMS tiene una buena sensibilidad (95%, IC95% 77%-99%), pero una especificidad limitada (15%, IC95% 11%-19%); las razones de probabilidades para un resultado positivo y negativo fueron 1,12 (IC95% 1,11-1,13) y 0,3 (0,04-2,9), respectivamente.

Tabla 4. Definiciones de la OMS y de los CDC para el diagnóstico de tos ferina

Organización (año)	Criterios clínicos	Criterios epidemiológicos y de laboratorio
OMS (2000)	<p>Un caso diagnosticado por un médico, o una persona con tos que dura \geq dos semanas y presenta \geq uno de los siguientes síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paroxismo de tos. • Estridor inspiratorio (<i>whooping</i>). • Vómito inmediatamente después de la tos, sin otra causa aparente. 	Aislamiento de <i>B. pertussis</i> en cultivo, o detección de su secuencia genómica por PCR, o serología pareada positiva.
CDC (2010)	<p>Una enfermedad con tos que dura \geq dos semanas y presenta uno de los siguientes síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Paroxismo de tos. • Estridor inspiratorio (<i>whooping</i>). • Vómito inmediatamente después de la tos, sin otra causa aparente (de acuerdo con un profesional de salud) 	Aislamiento de <i>B. pertussis</i> en cultivo, o PCR positiva para <i>pertussis</i> .

Fuente: Cherry et al. (36).

Un grupo de expertos reunidos en 2011 revisó las manifestaciones clínicas para el diagnóstico de tos ferina, y recomendó que, dadas las variaciones según la edad, es necesario emplear criterios diferentes para diferentes grupos etarios (36). El grupo propuso adoptar un algoritmo con los síntomas y los signos que podrían ser más útiles en lactantes entre cero y tres meses, en niños entre cuatro meses y 9 años, y en los mayores de 10 años. El grupo de expertos recomiendan que antes de adoptar dicho algoritmo es necesario evaluar su confiabilidad para el diagnóstico de la condición. Por tal motivo, aún no se puede recomendar su uso para el diagnóstico clínico de la enfermedad.

De la evidencia a la recomendación

El grupo consideró que la calidad de la evidencia sobre la confiabilidad de las manifestaciones clínicas para el diagnóstico es muy baja, pues los estudios tienen limitaciones metodológicas importantes, sus resultados son poco consistentes y tienen pobre precisión. Por otra parte, también concluyó que su medición no conlleva riesgo de eventos adversos, es fácil obtener la información y no hay costos asociados. Ante ello, el grupo que actualizó la guía decidió emitir una recomendación débil, pero a favor de su empleo clínico.

Recomendación 1

Se sugiere tener en cuenta la presencia de tos paroxística y que produce cianosis, y la de estridor inspiratorio o de vómito luego de los paroxismos de tos, como manifestaciones que deben hacer sospechar la tos ferina. Sin embargo, la interpretación de los síntomas y de los signos requiere considerar que las manifestaciones clínicas de la tos ferina cambian con la edad del paciente, la fase de la enfermedad y la severidad de la condición. Ningún síntoma ni signo individual tiene alta confiabilidad diagnóstica. El cuadro clínico típico con paroxismos de tos y estridor inspiratorio es más común entre los tres meses y los dos años de edad, y es raro en lactantes menores de tres meses, en niños mayores y en adolescentes. Por su parte, la apnea es un síntoma común en menores de seis meses. La presencia simultánea de al menos dos de las manifestaciones aumenta la especificidad, pero reduce la sensibilidad. Dadas las dificultades asociadas al diagnóstico clínico de la tos ferina, se sugiere, siempre que sea posible, la confirmación por laboratorio.

Recomendación clave

Calidad de la evidencia (GRADE): *Muy baja.*

Grado (fuerza) de la recomendación (GRADE): *Débil a favor.*

2. Tomando en cuenta las características del paciente y de la enfermedad (fase clínica, severidad), ¿cuáles procedimientos o pruebas deben emplearse para diagnosticar (confirmar o descartar) la condición?

En la literatura se ha propuesto usar algunas pruebas “indirectas” para diagnosticar la tos ferina (el recuento absoluto de leucocitos o de linfocitos y las imágenes de la radiografía de tórax), así como otras más específicas, para determinar si el paciente ha tenido contacto con el agente causal. El uso de todas estas pruebas requiere conocer la epidemiología de la enfermedad, sus manifestaciones clínicas, la fase de la enfermedad del paciente en quien se sospecha la condición (catarral, paroxística o de convalecencia) y el grado de confiabilidad de las pruebas (sensibilidad, especificidad, razones de probabilidades).

Pregunta clínica PICO

En menores de 18 años inmunocompetentes y sin enfermedades crónicas en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿cuál es la confiabilidad diagnóstica (sensibilidad, especificidad, razones de probabilidades) (O) del recuento de linfocitos (I), en comparación con los hallazgos de los estándares de referencia, para confirmar la presencia de la enfermedad (C)?

Justificación de la pregunta

Al final de la fase catarral y durante la fase paroxística de la enfermedad se pueden encontrar conteos de leucocitos entre 15 000-100 000 células/mm³, a expensas de linfocitosis absoluta; esto se presenta hasta en el 75% de los niños enfermos no vacunados. La linfocitosis no es común en adolescentes, ni adultos ni niños parcialmente inmunizados. También se describe que el incremento de neutrófilos absolutos sugiere una infección bacteriana secundaria. La linfocitosis va paralela a la severidad del cuadro clínico; la reacción leucemoide y la trombocitosis extrema son marcadores para tos ferina grave (1-3).

Resumen de la evidencia

La búsqueda de evidencia para actualizar la guía permitió localizar una RSL publicada en 2011 que reunió cinco estudios que evaluaron la confiabilidad diagnóstica del recuento de linfocitos (37). La evaluación con AMSTAR de la mencionada RSL muestra que su calidad es moderada (puntaje 7/11) (apéndice 5). A su vez, los estudios primarios incluidos en la RSL tienen limitaciones metodológicas, debido a una selección inadecuada de pacientes (dos estudios no pudieron determinar la especificidad de la prueba porque no incluyeron a pacientes sin tos ferina), la aplicación preferencial del patrón de oro en pacientes con leucocitos elevados, y el uso de estándares de referencia poco confiables para confirmar la tos ferina (por ejemplo, inmunofluorescencia directa —IFD—).

La RSL no incluye un metaanálisis, por su heterogeneidad. Los cinco estudios evaluaron la sensibilidad de un recuento elevado de linfocitos, y reportaron cifras de entre el 39% y el 89%, que fueron más altas en los dos estudios de mejor calidad metodológica (88% y 89%, respectivamente). La especificidad, reportada en solo dos de los estudios, varió entre el 57% y el 75%. La calificación con GRADE del conjunto de dicha evidencia muestra que su calidad es muy baja, debido a la posibilidad de sesgos y a la presencia de inconsistencia y de baja precisión en la estimación de la sensibilidad y la especificidad (apéndice 5).

De la evidencia a la recomendación

El grupo consideró que la calidad de la evidencia sobre la confiabilidad del recuento de linfocitos para el diagnóstico es muy baja, pues los estudios tienen limitaciones metodológicas importantes, sus resultados son poco consistentes y tienen pobre precisión. Por otra parte, también concluyó que realizar dicho conteo no conlleva riesgo de eventos adversos, exceptuando el dolor transitorio asociado a la toma de la muestra de sangre, la información es fácil obtener (la prueba está disponible en la mayoría de los centros asistenciales) y sus costos son bajos. Al considerar todos estos factores, el grupo que actualizó la guía decidió emitir una recomendación débil, pero a favor de su empleo clínico.

Recomendación 2

Se sugiere utilizar el recuento de leucocitos o de linfocitos para la evaluación de niños o adolescentes con sospecha de tos ferina. Sin embargo, los resultados de estos recuentos tienen limitaciones. Hay poca probabilidad (de, aproximadamente, el 10%-15%) de que un niño con un recuento normal de linfocitos tenga tos ferina. Por otra parte, casi la mitad de los pacientes con sospecha de tos ferina y que tienen un recuento elevado de linfocitos en realidad no tienen la enfermedad.

Calidad de la evidencia (GRADE): *Muy baja.*

Grado (fuerza) de la recomendación (GRADE): *Débil a favor.*

Pregunta clínica PICO

En menores de 18 años inmunocompetentes y sin enfermedades crónicas en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿cuál es la confiabilidad diagnóstica (sensibilidad, especificidad, razones de probabilidades) (O) de los hallazgos de la radiografía de tórax (I), en comparación con los hallazgos de los estándares de referencia, para confirmar la presencia de la enfermedad (C)?

Justificación de la pregunta

Tradicionalmente se describe que los pacientes con tos ferina presentan hallazgos anormales en la radiografía de tórax (principalmente, infiltrados parahiliares y atelectasias); y que otras anomalías (por ejemplo, consolidación) sugieren neumonía agregada (1).

Resumen de la evidencia

La búsqueda de la evidencia para actualizar la guía no permitió identificar ningún estudio que haya evaluado la confiabilidad diagnóstica de los hallazgos de la radiografía de tórax para el diagnóstico de la tos ferina. Por tanto, la recomendación se basa en la opinión de los miembros del grupo con experiencia en el manejo clínico de casos de la enfermedad.

De la evidencia a la recomendación

Luego de considerar, por una parte, que no hay evidencia respecto a la confiabilidad de la radiografía de tórax, y, por otra, que la prueba puede aportar información valiosa para determinar la presencia de complicaciones, que su medición no conlleva riesgo de eventos adversos, que es fácil obtener la radiografía en la mayor parte de los centros de atención de segundo o tercer nivel, y que no hay costos asociados que sean significativos, el grupo decidió emitir una recomendación débil a favor de su empleo clínico.

Recomendación 3

Se sugiere obtener una radiografía de tórax como parte de la evaluación de niños o adolescentes con sospecha de tos ferina. Si bien no hay evidencia que permita establecer la confiabilidad de los hallazgos radiológicos para confirmar o descartar la enfermedad, la presencia de consolidación sugiere la posibilidad de complicaciones (neumonía secundaria).

Calidad de la evidencia (GRADE): *No se encontró evidencia de estudios; recomendación basada en el consenso de expertos.*

Grado (fuerza) de la recomendación (GRADE): *Débil a favor.*

Confirmación de exposición a *B. pertussis*

Existen cuatro técnicas de laboratorio para tratar de confirmar el diagnóstico a través de la evaluación del contacto del paciente con *B. pertussis*: el cultivo, la detección de fragmentos del ADN del agente mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR), la detección directa de antígenos de la bacteria usando anticuerpos fluorescentes (IFD), y la cuantificación de anticuerpos en suero, que buscan detectar niveles muy altos en una muestra individual o miden su aumento en muestras consecutivas a lo largo del tiempo (serología individual o pareada, respectivamente) (38,39). La tabla 5 presenta un resumen de las propiedades de las pruebas diagnósticas descritas, y los párrafos que siguen describen en mayor detalle las recomendaciones para su empleo clínico.

Tabla 5. Resumen de las pruebas diagnósticas para confirmar la exposición de pacientes con sospecha de tos ferina a *B. pertussis*

Prueba	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)	Uso clínico	Limitaciones
Cultivo	12-60	100	< dos semanas del inicio de los síntomas.	Baja sensibilidad. De 5-14 días entre la toma de la muestra y el resultado.
PCR	70-99	81-100	< cuatro semanas del inicio de los síntomas.	Falta estandarización internacional. Falsos positivos por contaminación en el laboratorio.
Serología única	60-80	73-99	≥ cuatro semanas del inicio de los síntomas.	Falta estandarización de los puntos de corte de los anticuerpos.
Serología pareada	90-92	72-100	No es útil en el escenario clínico.	De 4-6 semanas entre la colección de las muestras y los resultados.

Fuente: Modificado de Wendelboe et al. (38).

Pregunta clínica PICO

En menores de 18 años inmunocompetentes y sin enfermedades crónicas en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿cuál es la confiabilidad diagnóstica (sensibilidad, especificidad, razones de probabilidades) (O) de los hallazgos del cultivo (I), en comparación con los hallazgos de otros estándares (reacción en cadena de la polimerasa —PCR—) para confirmar la presencia de la enfermedad (C)?

Justificación de la pregunta

Tradicionalmente se ha considerado que el cultivo es el “patrón de referencia” para el diagnóstico de la tos ferina. Sin embargo, tal opinión está cambiando, a medida que el acceso a la PCR aumenta, por cuanto esta última prueba tiene mayor sensibilidad (tabla 5).

Varias razones hacen que el cultivo tenga baja sensibilidad. En primer lugar se debe obtener una muestra apropiada y suficiente de la nasofaringe posterior, mediante aspirado (ideal) o hisopado (menos apropiado, pero aceptable); las muestras de la faringe o de la nariz no son adecuadas, pues tienen índices de positividad muy bajos. Si se va a utilizar hisopado, los escobillones deben ser de dacrón, rayón o nylon, y no de algodón ni de alginato de calcio (10,38,39). Se pueden consultar videos disponibles en Internet que demuestran las técnicas para el aspirado y el hisopado (40,41).

En segundo término, la muestra debe transportarse al laboratorio en el menor tiempo posible, y en un medio adecuado (Regan Lowe) (10).

En tercer lugar, *B. pertussis* es un microorganismo difícil de cultivar, que demanda medios especiales. Existen tres de dichos medios: el de Bordet-Gengou, el de Regan-Lowe y el Stainer-Scholte. Por lo general, la bacteria crece en tres a cuatro días; sin embargo, deben esperarse hasta diez o catorce días para reportar el cultivo como negativo.

En cuarto lugar, el microorganismo se recupera más fácilmente al inicio de la enfermedad, cuando, paradójicamente, es difícil diferenciarla de otras condiciones respiratorias como el resfriado común, lo cual hace que el índice de sospecha sea bajo. La probabilidad de aislar el agente se reduce a medida que pasa el tiempo: la positividad del cultivo es mayor durante la fase catarral y paroxística temprana (entre el 30% y el 50%), y llega a ser incluso del 0% a las 3 semanas del inicio del cuadro. Esto conlleva que cuando se piensa en la enfermedad para explicar los síntomas sea menos probable obtener un cultivo positivo. Finalmente, la sensibilidad también decrece si el paciente ha recibido antibióticos.

Por todas las razones mencionadas, se considera que el cultivo es una prueba muy específica, pero poco sensible, y que un resultado negativo no descarta el diagnóstico. Dentro de las ventajas del cultivo se cuentan que permite determinar la variación antigénica del agente y su sensibilidad a los antibióticos (38,39).

Resumen de la evidencia

La búsqueda de evidencia para actualizar la guía permitió localizar cinco estudios recientes que han comparado los hallazgos del cultivo y de la PCR (42-46). Cuando se asume que la PCR es el patrón de oro, la sensibilidad del cultivo varió entre el 20% y el 58%. La evaluación con QUADAS 2 de dichos estudios revela que tienen algunos problemas metodológicos, relacionados con la posibilidad de sesgo en la selección de los pacientes y por el estándar de referencia empleado, pues no hay consenso respecto al uso de la PCR como patrón de oro para la identificación de *B. pertussis* (apéndice 5). La calificación con GRADE muestra que la calidad de la evidencia es baja, debido a la posibilidad de los sesgos mencionados (apéndice 5).

De la evidencia a la recomendación

El grupo consideró que la calidad de la evidencia sobre la confiabilidad del cultivo para el diagnóstico de tos ferina es baja, pues los estudios tienen limitaciones metodológicas importantes. Por otra parte, también se tuvo en cuenta que el cultivo aporta información valiosa cuando es positivo, pero no descarta la condición si es negativo, su medición conlleva incomodidad para obtener las muestras necesarias, está más disponible que otras de las pruebas (PCR) y hay algunos costos asociados. Tomando en cuenta todos esos factores, el grupo decidió emitir una recomendación débil a favor de su empleo clínico.

Recomendación 4

Se sugiere emplear el cultivo cuando no se pueda realizar PCR. Es necesario tomar en cuenta que, incluso en condiciones óptimas, el cultivo tiene una baja sensibilidad. Para aumentar la probabilidad de aislar el agente, es necesario obtener una muestra adecuada (el aspirado nasofaríngeo es mejor que el hisopado nasofaríngeo) empleando elementos apropiados, almacenarla y transportarla en medios adecuados, y utilizar medios de cultivo específicos para *B. pertussis*. La probabilidad de obtener un cultivo positivo decrece cuando la enfermedad ha progresado a la fase paroxística, si se han administrado antibióticos o si se obtiene y se procesa de forma incorrecta la muestra. Dadas estas limitaciones, un cultivo negativo no descarta la enfermedad.

Recomendación clave

Calidad de la evidencia (GRADE): *Baja*.

Grado (fuerza) de la recomendación (GRADE): *Débil a favor*.

Pregunta clínica PICO

En menores de 18 años inmunocompetentes y sin enfermedades crónicas en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿cuál es la confiabilidad diagnóstica (sensibilidad, especificidad, razones de probabilidades) (O) de los hallazgos de la PCR (I), en comparación con los hallazgos de otros estándares (cultivo), para confirmar la presencia de la enfermedad (C)?

Justificación de la pregunta

Esta prueba identifica secuencias de genes exclusivas de *B. pertussis* en las secreciones respiratorias. Existen distintos tipos de PCR que tienen como objetivo la amplificación de regiones cromosómicas diferentes; las dos más comunes son la secuencia de inserción IS481 y la región promotora de la toxina *pertussis* (ptxA-Pr) (10,38,39). Si bien es un método laborioso y que aún tiene limitada disponibilidad, se utiliza cada vez más a menudo, pues tiene importantes ventajas sobre el cultivo, tales como una mayor sensibilidad (tabla 5), capacidad de detectar la bacteria en fases más avanzadas de la enfermedad (hasta cuatro semanas), y el hecho de que sus resultados pueden estar disponibles en 24 horas (38).

Tales ventajas sobre el cultivo explican por qué el grupo sugiere la PCR como la primera opción. Varias razones explican que la PCR sea más sensible: la prueba es capaz de detectar menos de diez organismos, que pueden, incluso, no estar vivos (así, el tratamiento con antibióticos afecta a la PCR menos que al cultivo).

Por otra parte, es necesario resaltar que la PCR tiene algunas limitaciones. La toma de una muestra inadecuada puede afectar el resultado; se prefieren las muestras obtenidas por aspirado nasofaríngeo al hisopado, y se deben emplear los mismos escobillones que para el cultivo. La muestra debe almacenarse en un tubo estéril cerrado para su transporte al laboratorio. Al igual que con el cultivo, es menos probable que la prueba sea positiva a mayor duración de la enfermedad (38,39,47). Finalmente, la PCR para *B. pertussis* no ha sido aprobada comercialmente por la *Food and Drug Administration* (FDA), por lo que no existen protocolos estandarizados. En consecuencia, su confiabilidad varía de un laboratorio a otro, lo cual lleva a una disminución de su especificidad (la cual es menor que la del cultivo) y la aparición de falsos positivos. Los protocolos para su realización,

así como los reactivos por utilizar, requieren una estandarización adecuada y una validación entre laboratorios, que deben tener a personal adecuadamente entrenado y programas de aseguramiento de la calidad (38,47).

Resumen de la evidencia

La búsqueda de evidencia para actualizar la guía permitió localizar los mismos cinco estudios que han comparado los hallazgos del cultivo y de la PCR (42-46). Cuando se asume que el cultivo es el patrón de oro, la sensibilidad de la PCR varió entre el 63% y el 100%, mientras que la especificidad estuvo entre el 81% y el 98%. La evaluación con QUADAS 2 de dichos estudios revela que tienen algunos problemas metodológicos, relacionados con la posibilidad de sesgo en la selección de los pacientes, por el estándar de referencia empleado —como ya se ha dicho, el cultivo para *B. pertussis* tiene baja sensibilidad—, y porque los estudios emplearon diferentes técnicas de PCR (apéndice 5). La calificación con GRADE de esta evidencia muestra que su calidad es baja, debido a la posibilidad de sesgos en los estudios (apéndice 5).

En conclusión, debido a la mayor rapidez, muchos laboratorios solo están usando PCR para el diagnóstico de tos ferina; en concepto de otros, sin embargo, la PCR aún no es el patrón de oro, por lo que debe usarse para complementar, y no para reemplazar, al cultivo. La sensibilidad reportada varía del 21%-98%, y es más alta si se realiza entre los primeros siete a diez días del inicio de los síntomas; tiene, además, una alta especificidad, que sobrepasa el 95%.

La sensibilidad de la PCR parece ser más alta entre recién nacidos y lactantes en quienes se sospecha la enfermedad (y, por tanto, se obtienen las muestras) antes que en adolescentes y adultos. Por último, se debe tener precaución cuando se usa la PCR para detectar brotes de tos ferina; los resultados deben ser interpretados en el contexto de una clínica compatible, debido al potencial sobrediagnóstico por resultados falsos positivos asociados a contaminación de ADN en el laboratorio.

De la evidencia a la recomendación

El grupo consideró que la calidad de la evidencia sobre la confiabilidad de la PCR para el diagnóstico de tos ferina es baja, pues los estudios tienen limitaciones metodológicas importantes. Por otra parte, también concluyó que la PCR es la prueba con la mejor combinación de sensibilidad y especificidad, que su medición conlleva incomodidad para obtener las muestras necesarias, está menos disponible que otras de las pruebas (cultivo) y hay costos asociados importantes. Tomando en cuenta todos esos factores, el grupo decidió emitir una recomendación débil a favor de su empleo clínico.

Recomendación 5

Si está disponible, se sugiere emplear la PCR como la primera opción para confirmar el diagnóstico de tos ferina, pues tiene mayor sensibilidad que el cultivo. Al igual que el cultivo, la sensibilidad de la PCR desciende con una mayor duración de la enfermedad; sin embargo, puede dar resultados positivos por más tiempo que el cultivo (hasta cuatro semanas) y en pacientes que han recibido tratamiento con antibióticos. Dentro de sus limitaciones se cuentan una disponibilidad menor que la del cultivo, su mayor costo y el hecho de que no está bien estandarizada, lo cual introduce variabilidad en los resultados.

Recomendación clave

Calidad de la evidencia (GRADE): *Baja*.

Grado (fuerza) de la recomendación (GRADE): *Débil a favor*.

Pregunta clínica PICO

En menores de 18 años inmunocompetentes y sin enfermedades crónicas en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿cuál es la confiabilidad diagnóstica (sensibilidad, especificidad, razones de probabilidades) (O) de los hallazgos de la serología única (I), en comparación con los hallazgos de otros estándares (cultivo o PCR), para confirmar la presencia de la enfermedad (C)?

Justificación de la pregunta

Las pruebas serológicas miden anticuerpos contra varios antígenos de *B. pertussis*, como la toxina *pertussis* (PT), la hemaglutinina filamentosa (FHA), la fimbria y la pertactina (47,48). Siguiendo métodos estandarizados, la inmunoglobulina G anti PT (PT IgG) es la prueba serológica más específica; los anticuerpos contra los otros antígenos pueden producir resultados falsos positivos al reaccionar de forma cruzada con *B. parapertussis*, *B. bronchiseptica* y *H. influenzae* no tipificable (48). Por otra parte, hay varias técnicas para medir los anticuerpos; de ellas, la más recomendada es el inmuno-ensayo enzimático (ELISA) (48).

Existen dos métodos serológicos para determinar la exposición a *B. pertussis*: el de muestra única y el de muestras pareadas. La serología de muestra única mide el nivel de anticuerpos entre las semanas dos y ocho después del inicio de los síntomas; si el valor excede un punto de corte establecido, ello sugiere el diagnóstico de tos ferina.

La principal ventaja de los métodos serológicos es que pueden utilizarse en fases más avanzadas de la enfermedad, cuando el cultivo y la PCR usualmente son negativos. Esto ocurre más a menudo en los adolescentes y los adultos, que consultan tarde o en quienes no se sospecha la enfermedad sino cuando hay tos persistente. Además, los resultados de la serología no son afectados por la terapia antibiótica (38). Sus desventajas son que una vacunación reciente hace difícil interpretar los títulos elevados en la serología única, por lo cual esta prueba no es útil dentro de los dos años siguientes a la vacunación. Adicionalmente, su uso es limitado porque aún no hay métodos estandarizados para las pruebas (hay variabilidad entre los estuches comerciales para ELISA), y porque el punto de corte que define el diagnóstico es discutible y puede variar en función de la prueba (38).

Pese a todo lo anterior, la serología se ha utilizado rutinariamente para el diagnóstico de la tos ferina en varios países, incluyendo Australia, Austria, Finlandia, Francia, Holanda, Noruega y Estados Unidos.

Resumen de la evidencia

La búsqueda de la literatura para la actualización de la guía permitió encontrar dos estudios recientes que compararon los resultados de la serología única contra un estándar de referencia (cultivo o PCR) (43,49). La evaluación con QUADAS 2 de ambos estudios revela que tienen algunos problemas metodológicos, relacionados con la posibilidad de sesgo en la selección de los pacientes, por el estándar de referencia empleado —como ya se dijo, el cultivo para *B. pertussis* tiene baja sensibilidad—, y porque los estudios emplearon diferentes técnicas de PCR (apéndice 5).

La calificación con GRADE de esta evidencia muestra que su calidad es baja, debido a la posibilidad de sesgos en los estudios (apéndice 5). Dos revisiones narrativas presentan los puntos de corte para la interpretación de los resultados de la serología única empleados en diferentes países y estudios (tabla 6). Un consenso europeo reciente recomendó emplear un valor de entre 50 y 120 IU/ml (48). Medir los niveles de IgA anti TP y de anticuerpos contra la fimbria y la pertactina no parece mejorar el diagnóstico en comparación con realizar solamente PT IgG. Los valores de PT IgG caen por debajo de la línea después de la infección, y en el 82% de los pacientes ya han descendido en el plazo de un año (47).

Tabla 6. Sensibilidad y especificidad de diferentes puntos de corte para la interpretación del título de PT IgG contra *B. pertussis* en la serología única

País	Punto de corte (IU/ml)	Sensibilidad (%)	Especificidad (%)
Estados Unidos	> 100	78	98
	> 200	67	99,9
Holanda	> 62	80	95
	> 125	70	99
Dinamarca	> 40	80	95
Australia	> 50	79	73
	> 65	72	75
	> 94	66	80
	> 125	60	84

Fuente: Guiso et al. (48), May et al. (49).

De la evidencia a la recomendación

El grupo consideró que la calidad de la evidencia sobre la confiabilidad de la serología única para el diagnóstico de tos ferina es baja, pues los estudios tienen limitaciones metodológicas importantes. Por otra parte, también se tuvo en cuenta que la serología única es la mejor opción cuando no es posible obtener un cultivo o una PCR, su medición conlleva incomodidad y dolor para obtener la muestra de sangre necesaria, su disponibilidad es similar a la del cultivo y hay costos asociados. Tomando en cuenta todos esos factores, el grupo decidió emitir una recomendación débil a favor de su empleo clínico.

Recomendación 6

Se sugiere usar la prueba serológica única contra la toxina *pertussis* (PT IgG) cuando no es posible emplear el cultivo o la PCR (por ejemplo, cuando el paciente consulta tardíamente o cuando no se sospecha la enfermedad de manera temprana). Sin embargo, la serología única no es útil dentro de los dos años siguientes a la vacunación.

Calidad de la evidencia (GRADE): *Baja*.

Grado (fuerza) de la recomendación (GRADE): *Débil a favor*.

Pregunta clínica PICO

En menores de 18 años inmunocompetentes y sin enfermedades crónicas en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿cuál es la confiabilidad diagnóstica (sensibilidad, especificidad, razones de probabilidades) (O) de los hallazgos de la serología pareada (I), en comparación con los hallazgos de otros estándares (cultivo o PCR), para confirmar la presencia de la enfermedad (C)?

Justificación de la pregunta

La serología pareada consiste en la toma de una muestra durante la fase aguda, y de otra durante la fase de convalecencia. La primera muestra debe tomarse cuando el huésped aún no ha montado la respuesta inmune, y la segunda, de cuatro a seis semanas después, cuando los títulos de anticuerpos se hallan en su pico. Un aumento en los niveles de anticuerpos sugiere la exposición reciente a la bacteria. Una elevación al doble del valor inicial tiene una sensibilidad de entre 90% y 92%, y una especificidad del 72%, al comparar con el cultivo (50). Tales datos pueden ser una subestimación, pues hay muestras positivas en la serología que no lo fueron en el cultivo, y, por ello, se consideraron falsos positivos (38).

Resumen de la evidencia

La búsqueda de evidencia para actualizar la guía permitió localizar dos estudios recientes que compararon los hallazgos de la serología contra el cultivo o la PCR (43,50). La evaluación con QUADAS 2 de dichos estudios revela que tienen algunos problemas metodológicos, relacionados con la posibilidad de sesgo en la selección de los pacientes y por el estándar de referencia empleado, pues, como ya se ha dicho, ni el cultivo ni la PCR han sido universalmente aceptados como tal (apéndice 5). Uno de tales estudios empleó pruebas cualitativas para detectar los anticuerpos (43), mientras el otro, conducido en Australia, reportó valores de sensibilidad y de especificidad que variaron en función del punto de corte seleccionado (50). La calificación con GRADE de esta evidencia muestra que su calidad es baja, debido a la posibilidad de los sesgos mencionados en los estudios.

De la evidencia a la recomendación

El grupo consideró que la calidad de la evidencia sobre la confiabilidad de la serología pareada para el diagnóstico de tos ferina es baja, por cuanto los estudios tienen

limitaciones metodológicas importantes. Por otra parte, también se tuvo en cuenta que la serología pareada puede ser la mejor opción cuando no es posible obtener un cultivo o una PCR en un paciente que ha sido vacunado a lo largo de los dos años anteriores, su medición conlleva incomodidad y dolor para obtener las muestras de sangre necesarias, puede haber limitaciones para su disponibilidad y hay costos asociados. Tomando en cuenta todos esos factores, el grupo decidió emitir una recomendación débil a favor de su empleo clínico.

Recomendación 7

La prueba serológica pareada es útil para confirmar si el paciente tuvo la enfermedad, pero tiene limitaciones en el escenario clínico, pues sus resultados solo están disponibles al cabo de varias semanas.

Calidad de la evidencia (GRADE): *Baja*.

Grado (fuerza) de la recomendación (GRADE): *Débil a favor*.

Pregunta clínica PICO

En menores de 18 años inmunocompetentes y sin enfermedades crónicas en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿cuál es la confiabilidad diagnóstica (sensibilidad, especificidad, razones de probabilidades) (O) de los hallazgos de la IFD (I), en comparación con los hallazgos de otros estándares (cultivo o PCR), para confirmar la presencia de la enfermedad (C)?

Justificación de la pregunta

Esta prueba, desarrollada durante la década de 1960, detecta a *B. pertussis* en las secreciones de la nasofaringe empleando anticuerpos fluorescentes que se observan en un microscopio. Puede dar resultados más rápidos que los obtenidos con el cultivo, y podría, incluso, ser útil para detectar organismos no viables (cuando se han recibido antibióticos).

Resumen de la evidencia

La búsqueda de la evidencia para la actualización de la guía no identificó ningún estudio reciente que haya evaluado la confiabilidad diagnóstica de la IFD. La literatura previa concluye que si bien la especificidad puede ser alta al emplear anticuerpos monoclonales (de hasta el 90%-95%), la IFD tiene una sensibilidad muy pobre: de entre el 10% y el 66%. Por esto, no se recomienda usarla para la confirmación de la enfermedad cuando se tiene acceso a otras técnicas (33,38,39).

De la evidencia a la recomendación

Luego de considerar que no hay nueva evidencia respecto a la confiabilidad de la IFD, y que autoridades internacionales en el campo han desaconsejado su uso, dada su

limitada seguridad diagnóstica, el grupo decidió emitir una recomendación débil en contra del empleo clínico de la IFD.

Recomendación 8

Se sugiere no usar la IFD para el diagnóstico de tos ferina, dado que carece de suficiente sensibilidad.

Calidad de la evidencia (GRADE): *No se encontró evidencia de estudios; recomendación basada en el consenso de expertos.*

Grado (fuerza) de la recomendación (GRADE): *Débil en contra.*

Resumen de las pruebas diagnósticas

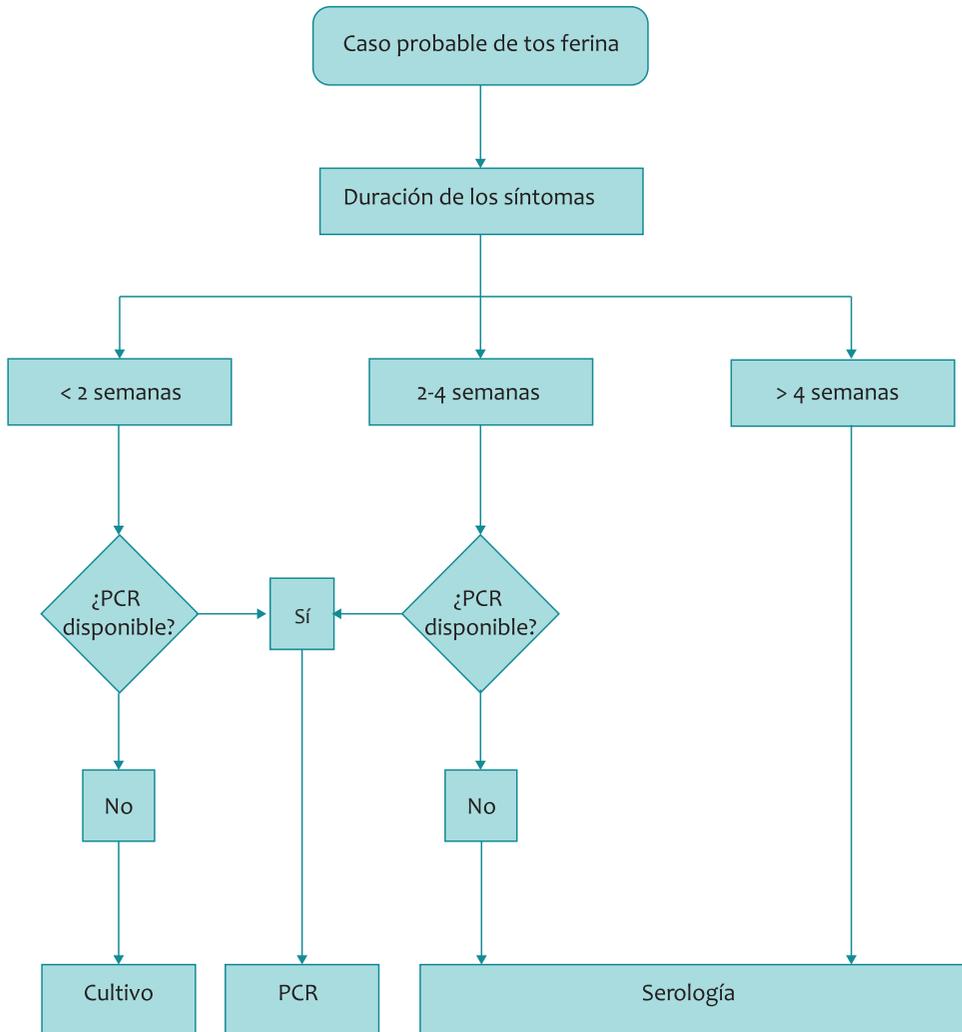
La tabla 7 presenta un resumen sobre el uso de las pruebas de laboratorio disponibles para confirmar el diagnóstico de tos ferina a través de la evaluación del contacto del paciente con *B. pertussis*. La figura 1 presenta un algoritmo para tomar decisiones relativas a la selección de la prueba más adecuada, de acuerdo con la duración de los síntomas y la disponibilidad de diferentes métodos. El Protocolo de Vigilancia en Salud Pública-Tos Ferina describe los mecanismos existentes para la recolección, el almacenamiento y el envío de muestras de los casos probables, y de sus contactos a instancias superiores en la organización del sistema de salud en Colombia (10).

Tabla 7. Utilidad de los distintos métodos diagnósticos de acuerdo con la fase de la tos ferina

Prueba	Fase (semanas de los síntomas)		
	Catarral (< 2)	Paroxística (2-4)	Convalecencia (> 4)
Cultivo	++	-/+	--
PCR	++	++	--
Serología	-/+	++	++
IFD	--	--	--
Comentarios	La mejor opción es PCR, seguida de cultivo; el tiempo puede ser insuficiente para una respuesta de los anticuerpos.	La mejor opción es PCR; también se puede emplear serología; el cultivo suele ser negativo.	La mejor opción es serología; tanto el cultivo como la PCR suelen ser negativos.

++: Más útil; +/-: posiblemente útil; --: no es útil.
 Fuente: Modificado del Grupo Mexicano (39).

Figura 1. Algoritmo para la selección de la prueba diagnóstica para tos ferina según la duración de los síntomas y la disponibilidad de los métodos



3. ¿Qué intervenciones clínicas (medicamentos, medidas no farmacológicas) deben emplearse para tratar los casos probables de tos ferina?

Los objetivos del tratamiento son: limitar el número de paroxismos; observar la severidad de la tos y brindar apoyo cuando sea necesario; maximizar la nutrición, el reposo y la recuperación sin secuelas, y reducir la duración de la contagiosidad (1). Para el tratamiento de la tos ferina no complicada se ha propuesto el uso de antibióticos, de medicamentos para el manejo sintomático de la tos, y de medidas generales de soporte. Más recientemente se ha reportado el uso de terapia de leucorreducción (plasmaféresis o exanguinotransfusión), y el de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) en casos severos.

Pregunta clínica PICO

En menores de 18 años inmunocompetentes y sin enfermedades crónicas en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿llevan la hospitalización y el empleo de medidas de soporte (I), en comparación con no hospitalizar o implementar medidas de soporte, a una reducción en el riesgo de muerte, de complicaciones agudas, de secuelas transitorias o permanentes, de ingreso a cuidado intensivo, o de efectos adversos de las intervenciones, o a una reducción en la intensidad y la duración de la tos, de la duración de la hospitalización y de los costos del tratamiento (O)?

Justificación de la pregunta

Se sugiere hospitalizar a todos los niños menores de seis meses, así como los de cualquier edad con enfermedad severa y que requieran medidas de sostén, manejo de soporte para las apneas, corrección de la hipoxemia, o manejo de las dificultades para alimentarse o de otras complicaciones. Los niños muy pequeños pueden requerir manejo en cuidado intensivo. La hospitalización también sirve para evaluar la progresión de la enfermedad y la probabilidad de eventos que amenazan la vida, así como para educar a los padres acerca del curso clínico de la enfermedad y del cuidado necesario en el hogar (1).

Dentro de las medidas de soporte se han descrito: el reposo; mantener al paciente en un ambiente tranquilo, sin ruido y poco iluminado, para reducir estímulos innecesarios que puedan causar paroxismos de tos; la adecuada hidratación; el uso de oxígeno suplementario en los casos que presenten hipoxemia, y una nutrición adecuada para la edad. Respecto a la alimentación, en la mayoría de los lactantes no se justifica el uso de sondas enterales o de nutrición parenteral, ni espesar las fórmulas lácteas para reducir el vómito. Se deben evitar grandes volúmenes de alimentación.

Resumen de la evidencia

La búsqueda de la literatura no permitió encontrar estudios que hayan evaluado la eficacia de estas medidas generales. En consecuencia, las mencionadas recomendaciones se basan en consensos de expertos y en la opinión de autoridades respetadas (1,3,51-53).

De la evidencia a la recomendación

Luego de considerar que no hay evidencia respecto a la eficacia de la hospitalización y de las medidas generales de soporte, que la enfermedad es más severa y tiene mayor riesgo de complicaciones en los menores de seis meses, que la vigilancia en el hospital puede contribuir a una identificación más oportuna de dichas complicaciones, y que hay costos y riesgos asociados a la hospitalización, el grupo decidió emitir una recomendación débil a favor de hospitalizar a los menores de seis meses y a los mayores de esta edad con enfermedad severa.

Recomendación 9

Se sugiere la hospitalización en todos los niños menores de seis meses, así como en los pacientes de cualquier edad, con enfermedad severa, para implementar medidas de sostén, y para vigilar y manejar las complicaciones. Las medidas generales de soporte incluyen el oxígeno suplementario para los pacientes con hipoxemia, el mantenimiento de la hidratación y la nutrición, el tratamiento de infecciones bacterianas secundarias, y la ventilación mecánica si hay falla respiratoria.

Recomendación clave

Calidad de la evidencia (GRADE): *No se encontró evidencia de estudios; recomendación basada en el consenso de expertos.*

Grado (fuerza) de la recomendación (GRADE): *Débil a favor.*

Pregunta clínica PICO

En menores de 18 años inmunocompetentes y sin enfermedades crónicas en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿lleva el empleo de antibióticos (I), en comparación con no emplear antibióticos (C), a una reducción en el riesgo de muerte, de hospitalización, de complicaciones agudas, de secuelas transitorias o permanentes, de ingreso a cuidado intensivo, o de efectos adversos de las intervenciones, o a reducción en la intensidad y la duración de la tos, de la duración de la hospitalización y de los costos del tratamiento (O)?

Justificación de la pregunta

El tratamiento usual de la tos ferina incluye que todos los pacientes con sospecha clínica reciban antibióticos tan pronto como sea posible. Se acepta que este tratamiento modifica los síntomas solo si se inicia precozmente en la fase catarral, y tiene poco o ningún efecto sobre la evolución de la enfermedad cuando el paciente se encuentra en la fase paroxística (1,3); sin embargo, el tratamiento también está indicado en la fase paroxística, porque acelera la eliminación del microorganismo y limita su diseminación a los contactos. Los pacientes no se consideran infectantes después de cinco días de tratamiento; no existe un límite para el inicio del tratamiento en casos sintomáticos con cultivos o PCR positivos.

Resumen de la evidencia

Una RSL de la Colaboración Cochrane publicada en 2007 y actualizada en el 2013 resumió la evidencia de 11 ECA que han evaluado la eficacia de los antibióticos en la tos ferina, tanto para el tratamiento como para la quimioprofilaxis (54). Esta RSL es de alta calidad (puntaje AMSTAR 10/10 —apéndice 5—). Solo uno de los 11 ECA incluidos en la RSL comparó usar vs. no usar antibióticos (55); los restantes estudios han comparado diferentes regímenes de antibióticos.

No se encontraron diferencias significativas de la mortalidad entre los pacientes tratados con antibióticos (ampicilina), en comparación con quienes no recibieron antibióticos o con quienes recibieron otra clase de antibiótico (tetraciclina, cloranfenicol o eritromicina) (RR 3,0; IC 95% 0,14-65,9; p = 0,49).

La calidad de la evidencia con GRADE para este desenlace se consideró baja, por limitaciones en el diseño y la ejecución del estudio, y por imprecisión en los resultados (apéndice 5). Sin embargo, a pesar de esta baja calidad de la evidencia, al considerar el balance entre riesgos y beneficios, los valores y las preferencias, así como los costos y el uso de recursos derivados de la administración de antibióticos, se hace una recomendación fuerte a favor de su uso.

De la evidencia a la recomendación

El grupo consideró que la calidad de la evidencia sobre la eficacia del uso de antibióticos en la tos ferina es baja, pues los estudios tienen limitaciones metodológicas importantes. Por otra parte, también se tuvo en cuenta que el empleo de antibióticos podría modificar favorablemente el curso clínico si se inician en la fase catarral, su uso acorta considerablemente la duración de la contagiosidad, los riesgos y los costos asociados a su empleo son bajos y aceptables y los medicamentos recomendados forman parte del Plan Obligatorio de Salud (POS). Estas consideraciones llevaron al grupo a emitir una recomendación fuerte a favor de su empleo clínico.

Recomendación 10

Se recomienda que los pacientes con sospecha de tos ferina reciban tratamiento con antibióticos. El inicio de una terapia efectiva durante la fase catarral puede reducir la severidad de las manifestaciones. Su uso posterior no modifica el curso de la enfermedad, pero acorta el período de transmisibilidad.

Recomendación clave

Calidad de la evidencia (GRADE): *Baja*.

Grado (fuerza) de la recomendación (GRADE): *Fuerte a favor*.

Pregunta clínica PICO

En menores de 18 años inmunocompetentes y sin enfermedades crónicas en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿lleva el empleo de azitromicina, de claritromicina, de eritromicina o de TMP-SMX (I), al compararlos entre sí o con otros medicamentos (C), a una reducción en el riesgo de muerte, de hospitalización, de complicaciones agudas, de secuelas transitorias o permanentes, de ingreso a cuidado intensivo o de efectos adversos de las intervenciones, o a una reducción en la intensidad y la duración de la tos, de la duración de la hospitalización y de los costos del tratamiento (O)?

Justificación de la pregunta

Como el tratamiento de la tos ferina incluye la administración de antibióticos, es necesario seleccionar el medicamento que tenga la mejor combinación de eficacia, seguridad, costo y comodidad de uso. Lo usual es seleccionar un macrólido o trimetoprim-sulfametoxazol (TMP-SMX) (1,3).

Resumen de la evidencia

Como se mencionó antes, diez de los once ECA incluidos en la RSL de Altujaini compararon la administración de antibióticos entre sí (56-65). El apéndice 5 presenta la evaluación de la calidad de dichos estudios empleando GRADE.

En un ECA se comparó la administración de aureomicina (clortetraciclina) con la de cloranfenicol durante siete días, para el tratamiento de niños menores de 5 años hospitalizados dentro de las tres semanas de inicio de los síntomas de tos ferina no complicada (56). No se hallaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento en mortalidad (RR 1,02; IC 95% 0,06-16,1; $p = 0,99$), ni en la incidencia de efectos adversos (RR 1,28; IC 95% 0,63-2,58; $p = 0,50$) ni en la incidencia de complicaciones respiratorias (RR 1,43; IC 95% 0,47-4,35; $p = 0,53$). La calidad de la evidencia para este desenlace se consideró baja, debido a las limitaciones en el diseño o la ejecución del estudio (ausencia de ocultamiento de la secuencia de aleatorización no especificado, y pérdidas de seguimiento) y a la imprecisión en los resultados (apéndice 5).

En un ECA se comparó la administración de ampicilina con cloranfenicol durante seis días, en pacientes pediátricos hospitalizados por clínica compatible con tos ferina (57). De los desenlaces críticos e importantes para esta guía, este ECA solo analizó la incidencia de reacciones adversas, sin hallarse diferencias significativas entre las dos intervenciones analizadas (RR 1,81; IC 95% 0,94-3,48; $p = 0,07$). La calidad de la evidencia es muy baja, debido a las limitaciones en el diseño y la ejecución del estudio y a la imprecisión de los resultados (apéndice 5).

En un ECA se comparó la administración de tetraciclina con TMP-SMX durante una semana en niños con aislamiento nasofaríngeo de *B. pertussis* (58). De los desenlaces críticos e importantes para esta guía, este ECA solo analizó la mejoría clínica después de una semana de tratamiento, sin hallarse diferencias significativas entre las dos intervenciones (RR 1,13; IC 95% 0,7-1,83; $p = 0,62$). La calidad de la evidencia para este desenlace se consideró muy baja, por las limitaciones en el diseño o la ejecución del estudio y por la imprecisión en los resultados (apéndice 5).

En un ECA se comparó la administración de TMP-SMX con eritromicina durante siete días, para el tratamiento de niños con cultivo positivo para *B. pertussis* (59). No se hallaron diferencias significativas entre los dos grupos de tratamiento, en cuanto a la incidencia de efectos adversos (diarrea) (RR 2,4; IC 95% 0,25-22,8; $p = 0,45$). La calidad de la evidencia para este desenlace se consideró baja, debido a las limitaciones en el diseño o la ejecución del estudio (enmascaramiento inadecuado, y pérdidas de seguimiento) y a la imprecisión en los resultados (apéndice 5).

En un ECA se comparó la administración de sulfadiazina/trimetoprim con cloranfenicol durante seis días, en niños menores de 12 meses con clínica sugestiva de tos ferina o cultivo positivo para *B. pertussis* (60). Sin embargo, en este ECA no se analizó ninguno de los desenlaces que se consideraron críticos e importantes.

En un ECA se comparó la administración de eritromicina estolato con eritromicina etilsuccinato durante 14 días, para el tratamiento de niños con cultivo positivo para *B. pertussis* (61). No se hallaron diferencias significativas en cuanto a la incidencia de efectos adversos (RR 0,72; IC 95% 0,35-1,46; $p = 0,36$) ni en disminución de la frecuencia de la tos (RR 1,05; IC 95% 0,9-1,24; $p = 0,51$). Se encontraron diferencias significativas a favor de la eritromicina estolato en remisión completa (cura clínica) (RR 3,43; IC 95% 1,16-10,13; $p = 0,026$) y a favor de la eritromicina etilsuccinato en adherencia terapéutica (RR 0,8; IC 95% 0,69-0,94; $p = 0,005$). La calidad de la evidencia se consideró entre baja y moderada para

estos desenlaces, debido a las limitaciones en el diseño y la ejecución del estudio y a la imprecisión de los resultados (apéndice 5).

En un ECA se comparó la administración de eritromicina estolato durante siete días o durante catorce días en niños con cultivo positivo para *B. pertussis* (62). No se hallaron diferencias significativas en cuanto a la incidencia de efectos adversos (RR 0,76; IC 95% 0,51-1,12; $p = 0,16$) ni en cuanto a la presencia de algún signo o síntoma de tos ferina (RR 1,0; IC 95% 0,96-1,03; $p = 0,87$). La calidad de la evidencia para estos desenlaces se consideró muy baja, debido a las limitaciones en el diseño o en la ejecución del estudio (ausencia de ocultamiento de la secuencia de aleatorización, enmascaramiento inadecuado, no ocultamiento en la valoración de desenlaces, y pérdidas de seguimiento) y a la imprecisión en los resultados (apéndice 5).

En un ECA se comparó la administración de claritromicina durante siete días con la de eritromicina estolato durante 14 días, en pacientes menores de 17 años con cuadro clínico sugestivo de tos ferina (63). Comparada con la eritromicina, la administración de claritromicina se asoció de forma significativa a una menor incidencia de efectos adversos (RR 0,72; IC 95% 0,53-0,97; $p = 0,033$) y a una mejor adherencia terapéutica (MD 9,9; IC 95% 5,34 a 14,46; $p < 0,001$). No se hallaron diferencias significativas entre los dos medicamentos en cuanto a la incidencia de complicaciones (otitis media) (RR 0,08; IC 95% 0,00-1,36; $p = 0,080$). La calidad de la evidencia para estos desenlaces se consideró de moderada a alta, debido a la imprecisión en los resultados (apéndice 5).

En un ECA se comparó la administración de azitromicina una dosis diaria durante 3 días con la de eritromicina 3 veces al día durante 14 días, en niños menores de 18 meses hospitalizados con signos y síntomas sugestivos de tos ferina (64). De los desenlaces críticos e importantes para esta guía este ECA solo analizó la incidencia de efectos adversos asociados a la administración de los antibióticos. Se hallaron diferencias significativas a favor de la azitromicina (RR 0,38; IC 95% 0,19-0,75; $p = 0,005$). La calidad de la evidencia para este desenlace se consideró baja, debido a las limitaciones en el diseño o la ejecución del estudio (método de aleatorización no especificado, ausencia de ocultamiento de la secuencia de aleatorización, enmascaramiento inadecuado y pérdidas de seguimiento) (apéndice 5).

En un ECA se comparó la administración de azitromicina durante cinco días con la de eritromicina estolato por diez días, en pacientes pediátricos con cultivo positivo para *B. pertussis* o cuadro clínico sugestivo de tos ferina (65). La administración de azitromicina se asoció de manera significativa a una menor incidencia de efectos adversos de tipo gastrointestinal (RR 0,46; IC 95% 0,34-0,62; $p < 0,001$) y a una mayor adherencia terapéutica (RR 1,63; IC 95% 1,45-1,85; $p < 0,001$). La calidad de la evidencia para estos desenlaces se consideró de moderada a alta, debido a la falta de enmascaramiento al grupo asignado después de hacerse la aleatorización (apéndice 5).

De la evidencia a la recomendación

El grupo consideró que la calidad de la evidencia sobre la eficacia del uso de macrólidos, en comparación con otros antibióticos en el tratamiento de la tos ferina, es baja, pues los estudios tienen limitaciones metodológicas importantes. Por otra parte, también se tuvo en cuenta que los macrólidos tienen ventajas sobre el uso de otras alternativas, su empleo podría modificar favorablemente el curso clínico si se inician durante la fase catarral, acortan considerablemente la duración de la contagiosidad, los riesgos y los costos asociados a su empleo son bajos y aceptables, y los macrólidos recomendados forman parte del POS. Tomando en cuenta esas consideraciones, el grupo decidió emitir una recomendación fuerte a favor de su empleo clínico, en comparación con otras alternativas.

Recomendación 11

Se recomienda azitromicina o claritromicina como primera opción, y eritromicina como segunda elección. Si se decide utilizar eritromicina, se debe preferir el estolato sobre el etilsuccinato; aunque el estolato tiene un menor grado de adherencia, también presenta una mayor eficacia clínica. El TMP-SMX se reserva para los casos en los que, por razones médicas o logísticas, no se pueden recibir macrólidos.

Recomendación clave

Calidad de la evidencia (GRADE): *Baja*.

Grado (fuerza) de la recomendación (GRADE): *Fuerte a favor*.

La tabla 8 presenta las recomendaciones de dosis para los diferentes fármacos según la edad (1). Los agentes primarios son la azitromicina, la claritromicina y la eritromicina. Se prefieren los dos primeros, pues tienen menor riesgo de efectos secundarios gastrointestinales que puedan afectar la adherencia al tratamiento. Adicionalmente, la posibilidad de estenosis hipertrófica del píloro asociada a la eritromicina hace que no se recomiende el empleo de este medicamento en los lactantes menores (66). Se reserva el empleo de TMP-SMX para los pacientes que no pueden recibir macrólidos.

Tabla 8. Recomendaciones de dosis para los diferentes medicamentos según la edad

Antibiótico	Edad			
	< 1 mes	1-5 meses	≥ 6 meses	Adultos
Agentes primarios				
Azitromicina	10 mg / kg / día una vez al día por 5 días.	10 mg / kg, una vez al día por 5 días.	10 mg / kg (máx. 500 mg) una vez al día, día 1; luego (del día 2 al 5), 5 mg / kg (máx. 250 mg) una vez al día.	500 mg una vez al día, día 1; (luego del día 2 al 5), 250 mg una vez al día.
Claritromicina	No recomendado.	15 mg / kg / día, en dos dosis, por 7 días.	15 mg / kg (máx. 1 g / día), en dos dosis, por 7 días.	1 g / día, en dos dosis, por 7 días.
Eritromicina	No es el preferido.	40-50 mg / kg / día, en 4 dosis, por 14 días.	40-50 mg / kg / día (máx. 2 gramos día), en 4 dosis, por 14 días.	2 gramos día en 4 dosis, por 14 días.
Agentes alternativos				
TMP-SMX	Contraindicado.	>2 meses: TMP 8 mg / kg / día SMX 40 mg / kg / día, en 2 dosis, por 14 días.	TMP 8 mg / kg / día SMX 40 mg / kg / día, en 2 dosis, por 14 días. Max TMP 320 mg / día	TMP 320 mg SMX 1600 mg / día, en 2 dosis, por 14 días.

TMP-SMX: trimetoprim/sulfametoxazol.
Fuente: Long et al. (1).

Pregunta clínica PICO

En menores de 18 años inmunocompetentes y sin enfermedades crónicas en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿lleva el empleo de medidas para el tratamiento sintomático (antitusivos, mucolíticos, broncodilatadores, fenobarbital, esteroides, terapia respiratoria, medidas empleadas para el tratamiento del reflujo gastroesofágico o inmunoglobulina intravenosa) (I), en comparación con no utilizar dichos tratamientos (C), a una reducción en el riesgo de muerte, de hospitalización, de complicaciones agudas, de secuelas transitorias o permanentes, de ingreso a cuidado intensivo o de efectos adversos de las intervenciones, o a una reducción en la intensidad y la duración de la tos, de la duración de la hospitalización y de los costos del tratamiento (O)?

Justificación de la pregunta

Dadas la severidad y la duración prolongada de los paroxismos de tos, se ha sugerido el empleo de tratamientos sintomáticos para la tos empleando intervenciones como anti-tusivos, mucolíticos o expectorantes, broncodilatadores, sedantes como fenobarbital, esteroides, terapia respiratoria y medidas para el tratamiento del reflujo gastroesofágico (con el fin de reducir el vómito asociado a la tos).

Resumen de la evidencia

Una RSL de la Colaboración Cochrane publicada en 2012 resumió la evidencia de estudios que evaluaron la eficacia y la seguridad de varias intervenciones para el tratamiento sintomático de los paroxismos de tos en pacientes con tos ferina (67). La calidad global de la RSL fue alta (puntaje 10/10) (apéndice 5). Solo se logró extraer datos de seis de los diez ECA identificados que cumplían los criterios de inclusión para la RSL (68-73). Las intervenciones analizadas comprendieron antihistamínicos, inmunoglobulina específica contra *B. pertussis*, corticoides y salbutamol.

En un ECA se comparó la eficacia de la difenhidramina con placebo para el tratamiento de pacientes menores de un año hospitalizados con diagnóstico bacteriológico de tos ferina (69). No se hallaron diferencias significativas en cuanto al número de paroxismos de tos (MD 1,90; IC 95% -4,66-8,46). La calidad de la evidencia se consideró baja, debido a las limitaciones en el diseño y la ejecución del estudio y a la imprecisión de los resultados (apéndice 5).

En dos ECA se comparó la administración de inmunoglobulina específica contra la de *B. pertussis* con placebo para el tratamiento de pacientes con diagnóstico clínico, bacteriológico o serológico de tos ferina (69,70). No se hallaron diferencias significativas en cuanto a la estancia hospitalaria (MD -0,70; IC 95% -3,79-2,39) ni en cuanto a la cantidad de accesos de tos valorados en una hora (MD -0,06; IC 95% -0,34-0,21) o en 24 horas (MD -3,10; IC 95% -6,22-0,02). Se consideró que la calidad de la evidencia para estos desenlaces varió entre muy baja y moderada, debido a las limitaciones en el diseño y la ejecución del estudio y a la imprecisión de los resultados (apéndice 5).

En un ECA se evaluó la eficacia de la dexametasona administrada durante cuatro días, comparada con el placebo, en pacientes menores de seis meses con diagnóstico clínico de tos ferina (71). No se hallaron diferencias significativas entre las dos intervenciones en cuanto a la duración de la hospitalización (MD -3,45; IC 95% -15,34-8,44). La calidad

de la evidencia para este desenlace se consideró muy baja, debido a las limitaciones en el diseño y la ejecución del estudio y a la imprecisión de los resultados (apéndice 5).

En dos ECA se comparó la eficacia del salbutamol con la del placebo, para el tratamiento de pacientes pediátricos con diagnóstico bacteriológico o serológico confirmado de tos ferina (72,73). No se hallaron diferencias significativas en cuanto al número de paroxismos de tos medidos en 24 horas (MD -0,22; IC 95% -4,13-3,69; $p = 0,91$).

La búsqueda no permitió identificar evidencia acerca de la eficacia y la seguridad de otras intervenciones registradas por el grupo desarrollador, tales como fenobarbital, terapia respiratoria o medidas para el reflujo gastroesofágico.

De la evidencia a la recomendación

El grupo consideró que la calidad de la evidencia sobre la eficacia del uso de tratamientos sintomáticos para la tos en pacientes con tos ferina es baja, pues los estudios tienen limitaciones metodológicas importantes. Por otra parte, también se tuvo en cuenta que los estudios disponibles no han mostrado efectos positivos sobre ninguno de los desenlaces evaluados, y que su uso se asocia a costos (en algunos casos, elevados) y a riesgo de efectos adversos, sin la posibilidad de efectos positivos. En consecuencia, el grupo decidió emitir una recomendación fuerte en contra de su empleo clínico.

Recomendación 12

Se recomienda no administrar ninguna intervención para el tratamiento sintomático de la tos.

Calidad de la evidencia (GRADE): *Baja*.

Grado (fuerza) de la recomendación (GRADE): *Fuerte en contra*.

Pregunta clínica PICO

En menores de 18 años inmunocompetentes y sin enfermedades crónicas en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿lleva el empleo de técnicas de leucorreducción (plasmaféresis o exanguinotransfusión) (I), en comparación con no utilizar dichos tratamientos (C), a una reducción en el riesgo de muerte, de hospitalización, de complicaciones agudas, de secuelas transitorias o permanentes, de ingreso a cuidado intensivo o de efectos adversos de las intervenciones, o a una reducción en la intensidad y la duración de la tos, la duración de la hospitalización y los costos del tratamiento (O)?

Además de los tratamientos descritos hasta este punto de la guía, se ha propuesto que los casos de tos ferina más severos pueden ser tratados con técnicas para reducir la hiperlinfocitosis (como se describirá más adelante, los recuentos muy altos de linfocitos se asocian a un pronóstico más pobre y a una frecuencia mayor de complicaciones o de muerte). Para ello se han empleado plasmaféresis o exanguinotransfusión.

Resumen de la evidencia

Se identificaron cinco series de casos y un estudio observacional de antes y después, que evaluaron el uso de diferentes terapias de leucorreducción (exanguinotransfusión, leucoféresis) en pacientes con tos ferina severa (74-79). De los desenlaces considerados críticos e importantes, se evaluó solo la mortalidad, con una tasa promedio del 35,3% y un rango del 0%-55,5%. En el estudio observacional de antes y después se reportó una disminución de la mortalidad de los pacientes con tos ferina severa expuestos a leucodepleción mientras se encontraban con ECMO, comparado con el registro histórico sin una estrategia de leucorreducción intensiva (45% vs. 10%). La calidad de la evidencia con GRADE se consideró muy baja, por las limitaciones en el diseño (apéndice 5). En consecuencia, se consideró que tal evidencia no muestra de forma clara la eficacia de la intervención, la cual, además, tiene riesgos y altos costos asociados. Por ello, se hace una recomendación débil en contra de su uso para el tratamiento de pacientes con tos ferina.

De la evidencia a la recomendación

El grupo consideró que la calidad de la evidencia sobre la eficacia de las técnicas de leucorreducción en pacientes con tos ferina severa es muy baja, pues los estudios tienen limitaciones metodológicas muy importantes y muestran resultados poco precisos. Por otra parte, también se tuvo en cuenta que los estudios disponibles no han demostrado ningún impacto positivo sobre ninguno de los desenlaces evaluados, su empleo requiere recursos importantes y preparación técnica especializada, y su uso se asocia a costos y a riesgo de efectos adversos muy importantes, sin la posibilidad de efectos positivos. En consecuencia, el grupo decidió emitir una recomendación fuerte en contra de su empleo clínico.

Recomendación 13

Se recomienda no utilizar técnicas de leucorreducción en pacientes con tos ferina severa.

Calidad de la evidencia (GRADE): *Muy baja*.

Grado (fuerza) de la recomendación (GRADE): *Fuerte en contra*.

Pregunta clínica PICO

En menores de 18 años inmunocompetentes y sin enfermedades crónicas en quienes se sospecha tos ferina severa (P), ¿lleva el empleo de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) (I), en comparación con no utilizar dichos tratamientos (C), a una reducción en el riesgo de muerte, de hospitalización, de complicaciones agudas, de secuelas transitorias o permanentes, de ingreso a cuidado intensivo o de efectos adversos de las intervenciones, o a una reducción en la intensidad y la duración de la tos, de la duración de la hospitalización y de los costos del tratamiento (O)?

Justificación de la pregunta

Recientemente se ha propuesto el uso de la ECMO en casos con tos ferina severa y de falla respiratoria que no responde bien a la ventilación mecánica.

Resumen de la evidencia

Se identificaron cinco series de casos que evaluaron el uso de la ECMO en pacientes con tos ferina severa (80-84). De los desenlaces considerados críticos e importantes, se evaluó solo la mortalidad, con una tasa promedio del 68% y un rango que varió del 0%-100%. La calidad de la evidencia con GRADE para este desenlace se consideró muy baja, por las limitaciones en el diseño (apéndice 5).

De la evidencia a la recomendación

El grupo consideró que la calidad de la evidencia sobre la eficacia de la ECMO en pacientes con tos ferina severa es muy baja, pues los estudios tienen limitaciones metodológicas muy importantes y arrojan resultados poco precisos. Por otra parte, también se tuvo en cuenta que los estudios disponibles no han mostrado ningún impacto positivo claro sobre ninguno de los desenlaces evaluados, su uso se asocia a costos y riesgo de efectos adversos muy importantes y la técnica no se halla disponible en Colombia. Todas estas consideraciones llevaron al grupo a emitir una recomendación fuerte en contra de su empleo clínico.

Recomendación 14

Se recomienda no utilizar ECMO en pacientes con tos ferina severa.

Calidad de la evidencia (GRADE): *Muy baja.*

Grado (fuerza) de la recomendación (GRADE): *Fuerte en contra.*

4 ¿Cuáles son las principales complicaciones y las secuelas de la tos ferina, y cuáles son los cursos de acción recomendados en caso de su presencia?

La guía no incluye recomendaciones para el manejo clínico de cada complicación o secuela.

Pregunta clínica (dado el carácter descriptivo de esta pregunta, no se la presenta en formato PICO)

En menores de 18 años inmunocompetentes y sin enfermedades crónicas en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿cuál es la frecuencia de las complicaciones, de las secuelas transitorias o permanentes de la enfermedad, y del riesgo de muerte por la enfermedad (O)?

Justificación de la pregunta

Las principales complicaciones de la tos ferina son la infección concomitante (neumonía y otitis media), la apnea y la falla respiratoria. Los lactantes menores de seis meses tienen mayores tasas de complicaciones, requieren hospitalización en más del 90% de los casos y presentan neumonía (15%-25% de los casos), convulsiones (2%-4%), encefalopatía (0,5%-1%) y muerte (0,5%-1%) (1,51). En niños mayores y en adolescentes, la tasa de hospitalizaciones es del 1%-7%, con una frecuencia de complicaciones cercana al 5%; de nuevo, la neumonía y la otitis media son las complicaciones más comunes. Los pacientes con patología cardíaca, pulmonar, muscular o neurológica de base tienen mayor riesgo de complicaciones (85).

La neumonía, una de las complicaciones principales, debe sospecharse en caso de fiebre, taquipnea o dificultad respiratoria entre los episodios de paroxismos de tos, así como por la presencia de neutrofilia. Los gérmenes más habituales son *S. aureus*, *S. pneumoniae* y otros propios de la flora de la orofaringe (1,85). Otras complicaciones se producen debido al aumento de la presión torácica y abdominal asociada a los paroxismos de tos, tales como hemorragias oculares (en la conjuntiva, las escleras o la retina) o del sistema nervioso central, petequias en el tórax, epistaxis, hernias y prolapso rectal. Por último, no se deben olvidar las complicaciones relacionadas con la nutrición y la hidratación, teniendo en cuenta el vómito constante, el mayor requerimiento calórico y las prácticas inadecuadas de alimentación en niños enfermos (86).

Resumen de la evidencia

La evidencia encontrada para esta recomendación proviene de estudios de baja o de muy baja calidad. La mayoría de ellos son series de casos, aunque hay algunos de cohortes; en muy pocos se evalúan los factores que aumentan el riesgo de complicaciones y de muerte. Los estudios tienen diferencias metodológicas importantes, tales como el escenario clínico donde se identifica a los pacientes (hospitalización o cuidado intensivo), los criterios para la sospecha o para la confirmación de la infección, y el tipo de complicaciones que susciten interés. La tabla 9 presenta la información sobre la frecuencia de complicaciones y de secuelas. Se presentan los rangos de las frecuencias reportadas según el servicio clínico en el que se hallaban los pacientes. La mayoría de los pacientes incluidos en los estudios sobre complicaciones fueron lactantes.

Tabla 9. Rango de la frecuencia (%) de complicaciones en pacientes con tos ferina

Complicaciones (ref.)	Servicio de donde se toman los pacientes		
	Hospitalización	Hospitalización y cuidado intensivo	Cuidado intensivo
Muerte (10 estudios) (87-96).	--	2-12	6-47
Ingreso a UCIP (3 estudios) (30,87,93).	22-28	--	--
Ventilación mecánica (3 estudios) (30,87,97).	--	15	27
Neumonía (3 estudios) (26,87,89).	2-8	2-9	--
Convulsiones o encefalopatía (5 estudios) (30,33,89,90,93).	2-10	0,8-1,7	3
Apnea (3 estudios) (91,97,98).	10	30	68
Hipertensión pulmonar (3 estudios) (33,92,94).	--	1	30-100
Neumotórax (1 estudio) (88).		5	--
Sinusitis, otitis (adolescentes) (1 estudio) (26).	4-11	--	--
Síndrome hemolítico urémico (1 estudio) (97).	3	--	--
Falla renal (1 estudio) (99).	--	--	40
Leucocitosis > 50 000 cel/mm ³ (4 estudios) (89,96,98,99).	--	2-3	100

Continúa

Continuación

Oxígeno domiciliario (1 estudio) (30).	--	--	15
Readmisiones (1 estudio) (100).	16	--	19

Fuente: Elaboración propia

Algunos de los estudios incluidos en la tabla 9 evaluaron factores de riesgo para desarrollar complicaciones. Surridge reportó que los pacientes que presentan encefalopatía, convulsiones, choque, linfocitosis o comorbilidad, así como quienes habían sido readmitidos, tuvieron un mayor riesgo de muerte, pero no halló asociación entre la mortalidad y la edad, la prematuridad o el estado de vacunación (90). Ruvinsky encontró que la presencia de apnea o de leucocitosis $> 50\,000$ cel/mm³ mostró asociación a muerte (93). Pierce describe que la mediana del recuento de leucocitos fue mayor en los pacientes que murieron, requirieron ventilación mecánica o presentaron hipertensión pulmonar; ni la edad, ni el sexo ni el estado de vacunación difirieron entre quienes murieron y sobrevivieron (92). Finalmente, Villalobos halló relación entre la mortalidad y el recuento leucocitos, neutrófilos, cayados, o los niveles de proteína C reactiva y de procalcitonina (96).

Lurie encontró que los niños que tenían más de un episodio cianótico por día o cianosis en más del 50% de los días de su hospitalización, 2 o más episodios de paroxismos de tos en el último día de hospitalización o algún episodio de cianosis en el último día presentaron mayor riesgo de reingreso (100). No hubo asociación entre las readmisiones y leucocitosis, infección concomitante, apneas a lo largo de los primeros 7 días de hospitalización, bajo peso al nacer o prematuridad.

Finalmente, en la literatura se encuentran descripciones de la tos ferina fulminante o maligna (30,92,94,99), que, generalmente, se presenta en menores de 3 meses, con un curso agresivo. Este cuadro suele tener leucocitosis con conteos superiores a 100 000 cel/mm³, y cursa con complicaciones como hipertensión pulmonar severa, falla renal, hepática o de múltiples sistemas, y un desenlace que a menudo es fatal. En uno de los reportes se encuentra la descripción de la patología: bronquitis necrotizante y bronquiolitis con extensas áreas de necrosis del epitelio alveolar (99).

De la evidencia a la recomendación

Tras considerar toda la evidencia mencionada y su calidad, así como la magnitud, la consistencia y la precisión de los estimativos de la frecuencia de las principales complicaciones, el grupo decidió emitir la recomendación que se presenta a continuación.

Recomendación 15

Se sugiere vigilar la aparición de infección concomitante (neumonía y otitis media), de apnea y de falla respiratoria. La frecuencia de complicaciones es mayor en lactantes menores de seis meses, así como en pacientes con enfermedad cardíaca, pulmonar, muscular o neurológica previa.

Calidad de la evidencia (GRADE): Esta recomendación no cuenta con una calificación de la evidencia, pues GRADE solo aplica a evidencia sobre intervenciones y pruebas diagnósticas.

5. ¿Qué intervenciones deben implementarse en los contactos de un caso probable de tos ferina en el hogar, en la institución educativa y en las instituciones de salud, con el objeto de prevenir la aparición de nuevos casos?

Pregunta clínica PICO

En menores de 18 años inmunocompetentes y sin enfermedades crónicas en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿llevan el aislamiento de los casos y la implementación de precauciones estándar y de precauciones basadas en la transmisión por gotas (I), en comparación con no aislar o no implementar dichas precauciones (C), a una reducción en el riesgo de casos secundarios entre los contactos (O)?

Justificación de la pregunta

B. pertussis se transmite a través de gotas producidas al toser o al estornudar, así como por contacto directo con las secreciones respiratorias de una persona infectada. Los CDC definen un contacto cercano como una persona que (101):

- Tuvo contacto directo cara a cara por un período (no definido) con un paciente sintomático durante las fases catarral o paroxística de la enfermedad.
- Compartió un espacio confinado en proximidad cercana por un periodo prolongado (≥ 1 hora) con un paciente sintomático durante las fases catarral o paroxística de la enfermedad.
- Tuvo contacto directo con secreciones respiratorias, orales o nasales de un paciente sintomático durante las fases catarral o paroxística de la enfermedad (tos o estornudos en la cara, compartir alimentos o utensilios durante una comida, besos, resucitación boca a boca, o si realizó un examen médico completo, incluyendo el de la nariz y la garganta).

Las medidas para reducir el riesgo de nuevos casos en contactos incluyen cuatro intervenciones: aislamiento del caso índice, administración de antibióticos profilácticos a los contactos, inmunización en caso de brotes, y cuarentena.

Resumen de la evidencia

Estas recomendaciones se basan en el consenso de expertos (86,102,103); no se hallaron estudios controlados que hayan evaluado su efectividad clínica.

La prevención de la transmisión de agentes infecciosos se basa en dos conjuntos de medidas: las precauciones estándar y las precauciones basadas en la transmisión. El apéndice 6 describe todas las medidas para prevenir la transmisión de agentes infecciosos. A continuación se presentan las generalidades de estos dos tipos de precauciones, y su aplicación específica ante casos en los que se sospecha o se ha confirmado la tos ferina.

Precauciones estándar

Las precauciones estándar deben utilizarse en todos los pacientes en las instituciones de salud, independientemente de si se sospecha o se confirma la presencia de una infección, y constituyen la estrategia primaria para prevenir la transmisión de infecciones entre

pacientes y el personal sanitario. Se basan en la presunción de que la sangre, los fluidos corporales, las secreciones, las excretas (excepto el sudor), la piel que no está intacta y las membranas mucosas pueden contener agentes infecciosos transmisibles. Las precauciones estándar incluyen la higiene de las manos, el uso de equipos de protección personal (guantes, bata, tapabocas, protección ocular o facial) según el grado anticipado de exposición, y las prácticas de inyecciones seguras. También se contempla aquí el manejo adecuado de los elementos o de los equipos que puedan estar contaminados luego de usarlos en un paciente.

Las precauciones estándar para implementar varían en función de la enfermedad de base, del tipo de contacto entre el personal sanitario y el paciente, y de la magnitud anticipada de la exposición a la sangre, las secreciones o el agente patógeno. En el caso específico de la tos ferina, se deben usar las siguientes precauciones estándar:

- Higiene de las manos: Se debe implementar antes y después del contacto con el paciente con tos ferina, e involucra las siguientes acciones:
 - Evitar el contacto manual innecesario con el paciente o con superficies próximas a él.
 - Lavar las manos con agua y jabón corriente o antiséptico, o con productos basados en alcohol (gel, espuma) que no requieren agua, antes y después del contacto con el paciente, con sus secreciones o con objetos inanimados próximos. Si no hay suciedad visible en las manos y están disponibles, se prefieren los productos basados en alcohol, dada su conveniencia, su mayor actividad microbicida y al hecho de que no necesitan secado.
 - Lavar las manos después de remover los guantes (ver más adelante).
- Equipos de protección personal
 - Los guantes ofrecen protección tanto para el personal de salud como para el paciente. El personal de salud debe usar guantes cuando: 1) Se anticipe que habrá contacto directo con membranas mucosas, secreciones respiratorias u otros materiales potencialmente infecciosos; 2) Se tenga contacto directo con pacientes con tos ferina; o 3) Se manejen o se toquen equipos para el cuidado del paciente que están visible o potencialmente contaminados. Como se ha dicho, al retirar los guantes debe procederse con las medidas de higiene de las manos. Por último, los guantes utilizados deben desecharse empleando los procedimientos adecuados para material con contaminación biológica.
 - Se deben usar batas de aislamiento solo si se anticipa contacto con sangre o fluidos corporales. Estas batas son diferentes de las batas que el personal clínico o de laboratorio usa rutinariamente sobre su ropa personal. Siempre que se empleen batas se deben emplear guantes.
 - Elementos de protección facial: Como se verá más adelante, el personal sanitario y otros (por ejemplo, los visitantes) debe emplear máscaras de tipo quirúrgico como parte de las precauciones estándar cuando se requieran precauciones basadas en la transmisión por gotas. Adicionalmente, se recomienda el empleo de máscaras por parte del paciente cuando hay tos, o para su transporte a otros sitios del hospital. No existe evidencia respecto a la efectividad del uso de anteojos (*googles*) para la protección ocular, ni sobre la de las barreras faciales en pacientes con tos ferina. La extrapolación de la evidencia para otras condiciones mejor estudiadas (por ejemplo, el virus respiratorio sincitial) lleva a recomendar su uso solo cuando se prevea que puede haber salpicaduras de secreciones o fluidos corporales potencialmente contaminados. Ni los anteojos regulares ni los lentes de contacto se consideran elementos adecuados para la protección ocular. Los elementos empleados para estos procedimientos deben utilizarse una sola vez y desecharse inmediatamente después de ese primer uso. Los visitantes deben recibir una instrucción clara sobre los procedimientos correctos a ese respecto, y se les deben dar los recursos necesarios para apoyar el cumplimiento de dichos requisitos.

Precauciones basadas en la transmisión

Hay tres mecanismos principales de transmisión de las enfermedades infecciosas. El primero es la transmisión por contacto, que ocurre cuando, como su nombre lo indica, hay contacto entre una fuente de agentes infecciosos y el susceptible. La transmisión por contacto tiene dos modalidades: La directa se da cuando los microorganismos se transmiten de una persona a la otra sin la intermediación de una tercera persona o de un objeto contaminado. La indirecta involucra la transmisión a través de un objeto o de una persona contaminada.

La segunda forma de transmisión es por gotas, que ocurre cuando las gotas provenientes de la mucosa respiratoria de una persona infectada se desplazan por el aire y alcanzan a las no infectadas. Esto es más común al toser o estornudar, al hablar o durante procedimientos como la succión, la inducción de la tos, la intubación endotraqueal y la resucitación cardiopulmonar.

Finalmente, está la transmisión por aire (*airborne*), que se presenta a través de partículas de tamaño muy pequeño (respirables), y que contienen agentes infecciosos, los cuales permanecen infectantes por períodos y distancias prolongados. Tales partículas pueden dispersarse por corrientes de aire y pueden ser inhaladas por sujetos que no han tenido contacto cara a cara con un infectado, o que no han ingresado a la habitación de este.

En concordancia con estos modos de transmisión, hay tres tipos de precauciones basadas en la transmisión: 1) Precauciones de contacto; 2) Precauciones por gota, y 3) Precauciones aéreas (*airborne*). En el caso de la tos ferina, se aplican las precauciones basadas en transmisión por gota, que incluyen las siguientes medidas específicas:

- Aislamiento del paciente en una habitación individual. Si ello no es posible, se debe tratar de hospitalizar al paciente en habitaciones compartidas con otros individuos afectados por la misma condición (*cohorting*). Si ello tampoco es posible y se deben emplear habitaciones compartidas, se recomienda una distancia mínima de 90 cm entre las camas.
- Uso de máscaras de tipo quirúrgico al ingresar a la habitación del paciente.
- No se recomienda el uso rutinario de anteojos o de barreras faciales, excepto si se prevé que puede haber salpicaduras de secreciones o de fluidos corporales potencialmente contaminados.
- Empleo de máscaras por parte del paciente cuando hay tos o para su transporte a otros sitios del hospital.
- Por otra parte, si el paciente es manejado en el hogar (sin hospitalización), se deben restringir las visitas de personas ajenas.

Estas medidas deben mantenerse hasta que se completen los primeros cinco días de una terapia efectiva con antibióticos para el paciente afectado.

De la evidencia a la recomendación

Tras considerar que no hay evidencia empírica respecto a la eficacia del aislamiento, que instituciones y expertos internacionales de prestigio reconocido recomiendan su empleo, que la medida puede implementarse en la mayor parte de los centros asistenciales, y que su empleo se asocia a bajos costos y con pocos riesgos asociados, el grupo decidió emitir una recomendación débil a favor de su empleo clínico.

Recomendación 16

Se sugiere aislar al caso índice en habitación individual, para reducir la probabilidad de diseminación de la enfermedad a contactos en el hospital. Además de las precauciones estándar, deben implementarse precauciones basadas en la transmisión por gotas. Si el paciente no se hospitaliza, se recomienda que no reciba visitas en el hogar. Tales medidas deben mantenerse hasta haber completado cinco días de tratamiento con antibióticos.

Recomendación clave

Calidad de la evidencia (GRADE): *No se encontró evidencia de estudios; recomendación basada en el consenso de expertos.*

Grado (fuerza) de la recomendación (GRADE): *Débil a favor.*

Pregunta clínica PICO

En los contactos de menores de 18 años en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿lleva el empleo de antibióticos profilácticos (I), en comparación con no emplear antibióticos profilácticos (C), a una reducción en el riesgo de casos secundarios entre los contactos (O)?

Justificación de la pregunta

Dada la alta contagiosidad de la tos ferina y su periodo de incubación relativamente prolongado, se ha propuesto la administración de antibióticos profilácticos a los contactos asintomáticos de casos de la enfermedad.

Resumen de la evidencia

La revisión sistemática de la Colaboración Cochrane sobre antibióticos en tos ferina publicada en 2007 y actualizada en 2013 encontró dos ECA que compararon las tasas de ataque entre contactos que recibieron antibióticos o placebo; ninguno de dichos estudios incluyó a menores de seis meses (53).

La revisión no encontró evidencia suficiente que demostrara la efectividad del uso de la profilaxis con antibióticos. El estudio más grande incluyó a 310 contactos cercanos, asignados al azar a recibir eritromicina o placebo durante 10 días. Se presentaron cultivos positivos o enfermedad clínica en el 4,8% de los contactos que recibieron el antibiótico y en el 6,1% de los controles (RR 0,8; IC 95% 0,3-2,2). Se presentaron efectos adversos en el 34% de los sujetos del grupo de eritromicina y en el 16% de los controles (RR 2,2; IC 95% 1,4-3,3; número necesario para hacer daño: 5,6). Los autores de esta RSL concluyen que “la evidencia no es suficiente para poder determinar los beneficios del tratamiento profiláctico de los contactos de casos con *pertussis*”. Sin embargo, es necesario considerar que el número de estudios es reducido y que no se incluyeron los contactos de mayor riesgo (lactantes menores de seis meses). Estos elementos limitan de manera importante el nivel de la evidencia.

Goins publicó un ECA en el que evaluó la efectividad de usar antibiótico profiláctico postexposición (azitromicina) por cinco días vs. no antibiótico en 85 trabajadores

hospitalarios previamente vacunados con vacuna acelular, y que tuvieron contacto cara a cara con un paciente infectado con *B. pertussis* que no usaba máscara (104). El estudio, diseñado para demostrar no inferioridad al no recibir antibiótico profiláctico, en comparación con recibirlo, tuvo riesgo de sesgo, por no esconder la asignación y por no ser un estudio ciego (apéndice 5). El estudio no demostró la no inferioridad, pues se halló una mayor frecuencia de infección no sintomática en los sujetos no tratados (diferencia absoluta de riesgos: 11,3%, límite inferior en el IC 95% de una cola del 20,6%). Sin embargo, los autores concluyen que lo más probable es que ninguno de los sujetos haya presentado verdadera infección, y que los cambios en los títulos de anticuerpos observados estuvieran asociados a exposiciones previas.

Varias autoridades recomiendan la profilaxis con antibióticos. Las recomendaciones específicas varían respecto a quién debe recibir dicha profilaxis. Según los CDC, se deben administrar antibióticos a todos los contactos domiciliarios y cercanos (de acuerdo con la definición descrita arriba), independientemente de la edad y del estado de vacunación.

Los agentes, las dosis y la duración son iguales a los utilizados en el tratamiento, y deben iniciarse dentro de las tres primeras semanas del contacto, pues luego de ello tienen poco beneficio. Hay, sin embargo, una excepción: los contactos del hogar y los cercanos de alto riesgo deben recibir profilaxis incluso seis semanas después del contacto. Son contactos cercanos de alto riesgo los menores de 12 meses, las personas especialmente vulnerables a complicaciones de la tos ferina (inmunodeficientes o con enfermedad pulmonar crónica) y los trabajadores de la salud que brindan atención directa a individuos de alto riesgo (recién nacidos, pacientes pediátricos o mujeres en parto o puerperio) (101).

Por su parte, las guías del Reino Unido recomiendan profilaxis con eritromicina (125 mg cada 6 horas en menores de 2 años, 250 mg cada 6 horas entre 2 y 8 años, y 250-500 mg cada 6 horas en los mayores), por siete (7) días para los contactos cercanos o vulnerables (105).

Se define contacto cercano como los miembros de la familia o las personas que viven en la misma casa, y como contacto vulnerable, a los menores de tres meses, los recién nacidos hijos de madres sintomáticas, los neonatos o los niños con protección incompleta por vacunas, y los pacientes con enfermedades crónicas (asma, cardiopatía congénita, inmunosuprimidos) con vacunación incompleta. Es importante mencionar que se debe diferenciar entre contacto cercano y contacto tipo cercano; estos últimos son los vulnerables que pasan la noche en la misma estancia. Se recomienda profilaxis para contactos tipo cercano solo si se prevé que van a seguir conviviendo en la misma habitación con el caso índice. Otros contactos, como los compañeros de escuela, no deben ser considerados cercanos (aunque se debe individualizar cada caso).

El Consenso Canadiense recomienda los agentes antimicrobianos a las dosis y con una duración iguales a las utilizadas como tratamiento para los contactos en el hogar (eso incluye a los compañeros de los jardines infantiles) cuando existe un individuo vulnerable (niño menor de un año, vacunado o no, o mujeres embarazadas en el tercer trimestre), y a los contactos vulnerables fuera del hogar que tienen contacto directo o han compartido espacios cerrados por más de una hora (106). Finalmente, las guías de la OPS recomiendan profilaxis a los “contactos inmediatos”, sin dar una definición de estos (86).

De la evidencia a la recomendación

Las diferencias entre las recomendaciones de las diversas guías descritas en los párrafos precedentes reflejan la incertidumbre secundaria a la carencia de buena evidencia empírica que las respalde. El consenso del grupo que desarrolló esta guía

fue adoptar las recomendaciones de los CDC, por cuanto ofrecen las definiciones más claras (aunque pueden considerarse debatibles) de los contactos que ameritan profilaxis. La figura 2 presenta el algoritmo para la toma de decisiones respecto a la profilaxis con antibióticos.

Recomendación 17

Se sugiere profilaxis con antibióticos a los contactos domiciliarios y cercanos (de acuerdo con la definición que se describió antes en la pregunta sobre aislamiento), independientemente de la edad y del estado de vacunación. Los medicamentos, las dosis y la duración son iguales a los utilizados en el tratamiento, y deben iniciarse dentro de las tres primeras semanas del contacto.

Recomendación clave

Calidad de la evidencia (GRADE): *Muy baja*.

Grado (fuerza) de la recomendación (GRADE): *Débil a favor*.

Pregunta clínica PICO

En los contactos de menores de 18 años en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿lleva el empleo de vacunas (I), en comparación con no emplear vacunas (C), a una reducción en el riesgo de casos secundarios entre los contactos (O)?

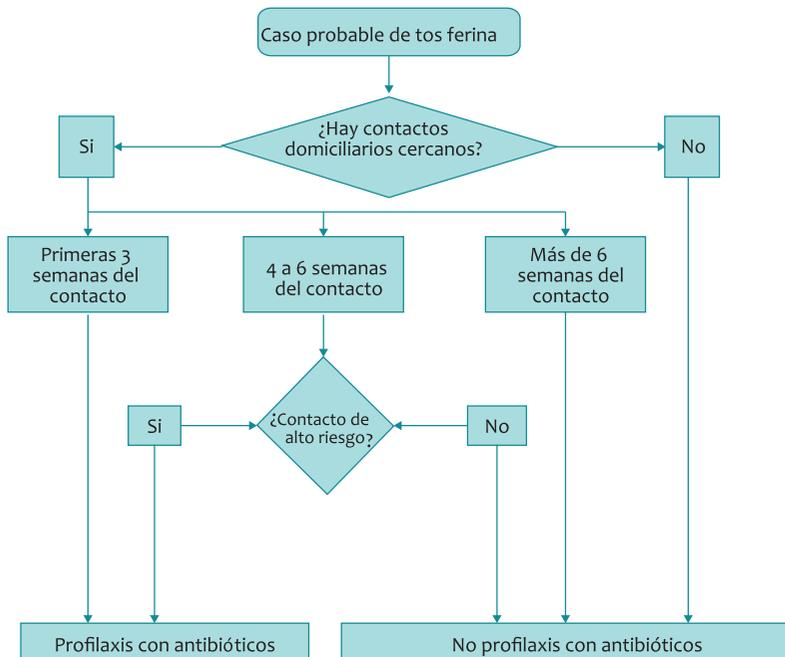
Justificación de la pregunta

Una medida más para controlar la propagación de la enfermedad a partir de un caso es la vacunación de los contactos.

Resumen de la evidencia

No se encontraron estudios controlados que hayan evaluado la efectividad de la vacunación durante brotes. La evidencia se limita a las recomendaciones de expertos.

Figura 2. Algoritmo para la toma de decisiones respecto a la profilaxis con antibióticos según el tipo y la duración del contacto



La vacuna contra la tos ferina no protege a los contactos; sin embargo, es recomendable en ciertos grupos de edad, para limitar la propagación de la enfermedad dentro de la comunidad. No se recomienda vacunar a los mayores de 6 años, a los adolescentes ni a los adultos (86,101). En cuanto a los niños de 6 años o menos, lo primero es verificar el estado de vacunación; se debe administrar DPT o DTaP (respetando los intervalos establecidos de al menos cuatro semanas entre las dosis) para actualizar la vacunación de los contactos que tengan esquemas de vacunación incompletos.

Si el niño tiene tres dosis de DPT o DTaP, tiene doce o más meses de edad y han pasado más de seis meses desde la tercera dosis, debe recibir la cuarta dosis (equivalente al primer refuerzo). Si el niño tiene cuatro dosis de la vacuna (es decir, ya tiene el primer refuerzo), se encuentra entre los 4 y los 6 años de edad y recibió su primer refuerzo antes de su cuarto cumpleaños, debe recibir el segundo refuerzo. Los casos con historia de enfermedad comprobada no requieren dosis adicionales (86,101).

Existe un esquema de vacunación acelerado para lactantes durante un brote de tos ferina. La edad mínima aceptable para iniciar vacunación es las seis semanas de vida, y los intervalos mínimos entre las dosis subsecuentes son de cuatro semanas. Así, con este esquema se puede completar la serie primaria de tres dosis a las catorce semanas de vida. Aunque aceptable, no se recomienda esta modalidad, ya que no se ajusta al calendario de vacunación de otras enfermedades (86,101).

De la evidencia a la recomendación

Ante la carencia de evidencia primaria, el consenso del grupo que desarrolló esta guía fue adoptar las recomendaciones de los CDC.

Recomendación 18

Se sugiere administrar vacuna contra tos ferina a los contactos cuya historia de vacunación se desconoce, que no han recibido la cuarta dosis de la vacuna o que no han recibido refuerzos en los últimos cinco años. El número de dosis varía en función de la historia de inmunizaciones previa. La vacuna contra la tos ferina no protege a los contactos de los casos; sin embargo, se sugiere su vacunación, para limitar la propagación de la enfermedad dentro de la comunidad.

Calidad de la evidencia (GRADE): *No se encontró evidencia de estudios; recomendación basada en el consenso de expertos.*

Grado (fuerza) de la recomendación (GRADE): *Débil a favor.*

Pregunta clínica PICO

En los contactos de menores de 18 años en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿lleva la cuarentena (I), en comparación con no implementarla (C), a una reducción en el riesgo de casos secundarios entre los contactos (O)?

Justificación de la pregunta

Una medida adicional para reducir el riesgo de diseminar la infección es la cuarentena para los contactos asintomáticos de casos. Dado el periodo de incubación de la enfermedad (hasta 21 días), se sugiere que los contactos menores de 7 años de edad con esquema incompleto de vacunación se sometan a cuarentena, y sean excluidos de los centros de cuidado infantil, de las escuelas y de las reuniones públicas, hasta que no hayan recibido 5 días del ciclo de antibióticos, o por 21 días después de la exposición, si no reciben antibióticos (86).

Resumen de la evidencia

No se encontraron estudios controlados que hayan evaluado la efectividad de la vacunación durante brotes. La evidencia se limita a las recomendaciones de expertos.

De la evidencia a la recomendación

Ante la falta de evidencia primaria, el consenso del grupo que desarrolló esta guía fue adoptar las recomendaciones de la OPS.

Recomendación 19

Se sugiere que los contactos menores de 7 años de edad con esquema incompleto de vacunación se sometan a cuarentena, y que sean excluidos de los centros de cuidado infantil, de las escuelas y de las reuniones públicas, hasta que no hayan recibido 5 días del ciclo de antibióticos, o por 21 días después de la exposición, si no reciben antibióticos.

Calidad de la evidencia (GRADE): *No se encontró evidencia de estudios, recomendación basada en consenso de expertos.*

Grado (fuerza) de la recomendación (GRADE): *Débil a favor.*

IV. Implementación

1. *Monitorización de recomendaciones trazadoras*
2. *Análisis de las barreras de implementación y facilitadores*

IV. Implementación

1. Monitorización de recomendaciones trazadoras

Se recomienda implementar la vigilancia de cinco indicadores para monitorizar la adherencia a varias recomendaciones (trazadoras) de la guía, por parte del personal de salud y de las instituciones sanitarias. Estos indicadores fueron seleccionados teniendo en cuenta la importancia percibida para cada recomendación, las consecuencias potenciales en caso de no seguirla y los aspectos logísticos asociados a su medición.

Los dos primeros indicadores pueden generarse con los datos disponibles en el Sistema Nacional de Vigilancia en Salud Pública (SIVIGILA), a partir del formulario para la notificación de casos de tos ferina (10); el formulario también puede obtenerse a través de Internet, en el siguiente vínculo: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Fichas%20de%20Notificacin%20SIVIGILA/TOSFERINA%20F800.pdf>

Los tres indicadores restantes llevan a recuperar la información a partir de los expedientes clínicos de los pacientes. El apéndice 7 presenta las tablas con las propiedades de cada uno de dichos indicadores.

La periodicidad para la medición de los indicadores que se mencionan a continuación dependerá de los recursos que cada entidad tenga disponibles o deba gestionar para la tarea. Los dos primeros indicadores deberían reportarse, como mínimo, una vez por año, cuando las entidades sanitarias locales, departamentales o nacionales elaboren los reportes de la vigilancia para tos ferina a partir de la información del SIVIGILA. Lo mismo podría aplicar para los proveedores de los servicios de salud.

INDICADOR 1. Porcentaje de casos probables de tos ferina en quienes se obtienen las muestras recomendadas para el diagnóstico microbiológico

Este indicador mide la adherencia del proveedor con las recomendaciones 4 a 8 de la guía. La información se obtiene de la ficha de notificación de los casos del SIVIGILA. En consecuencia, no es necesario crear sistemas o métodos nuevos para medirlo.

Se espera que en la totalidad de los casos probables y notificados de tos ferina (100%) se hayan obtenido muestras para tratar de confirmar el diagnóstico. La ficha de notificación también contiene información acerca del tipo de prueba solicitado a cada caso notificado (cultivo, PCR, serología o IFD).

INDICADOR 2. Porcentaje de casos probables de tos ferina que han recibido tratamiento con antibióticos

Este indicador mide la adherencia del proveedor con la recomendación 10 de la guía. La información se obtiene de la ficha de notificación de los casos del SIVIGILA. En consecuencia, no es necesario crear sistemas o métodos nuevos para medirlo. Se espera

que en la totalidad de los casos probables de tos ferina (100%) los pacientes hayan recibido tratamiento con antibióticos. La ficha de notificación también contiene información acerca del antibiótico recibido y la duración del tratamiento (recomendación 11).

INDICADOR 3. Porcentaje de casos probables de tos ferina que reciben tratamiento sintomático para la tos

Este indicador mide la adherencia del proveedor con la recomendación 12 de la guía. En el momento no hay fuentes de información establecidas para medir este desenlace; tampoco, cifras que permitan establecer la situación actual. Se lo podría medir a través de la revisión de los medicamentos prescritos a los casos con diagnóstico de tos ferina. Para ello se selecciona la totalidad o una muestra aleatoria de los pacientes menores de 18 años con los códigos de la clasificación internacional de enfermedades (CIE 10) A37 tos ferina (tos convulsa), A370 tos ferina debida a *B. pertussis*, o A379 tos ferina no especificada vistos en la institución donde se adelanta la investigación durante el periodo de interés, y la información respecto a la prescripción de cualquier medicamento para el tratamiento sintomático de la tos se recupera de sus expedientes clínicos. Se espera que ningún caso probable de tos ferina (0%) haya recibido tratamiento sintomático para la tos.

INDICADOR 4. Porcentaje de casos probables de tos ferina que son aislados con precauciones estándar más precauciones basadas en transmisión por gotas

Este indicador mide la adherencia del proveedor con la recomendación 16 de la guía. En el momento no existen fuentes de información establecidas para medir este desenlace. Se lo podría medir a través de la revisión de las medidas de aislamiento y prevención de contagio adoptadas ante un caso hospitalizado con diagnóstico de tos ferina. Para ello se selecciona la totalidad o una muestra aleatoria de los pacientes menores de 18 años con los códigos de la CIE: 10 A37 tos ferina (tos convulsa), A370 (tos ferina debida a *B. pertussis*), o A379 (tos ferina no especificada) que estén hospitalizados en la institución donde se adelanta la investigación durante el periodo de interés, y la información respecto a las medidas adoptadas para su aislamiento se recupera de sus expedientes clínicos. Se espera que todos los casos probables de tos ferina (100%) hayan sido aislados con precauciones estándar más precauciones basadas en transmisión por gotas.

INDICADOR 5. Porcentaje de casos en los que se prescriben antibióticos profilácticos a los contactos domiciliarios o cercanos

Este indicador mide la adherencia del proveedor a la recomendación 17 de la guía. En el momento no hay establecidas fuentes de información para medir tal desenlace. Se lo podría medir revisando la prescripción de antibióticos profilácticos a los contactos domiciliarios o cercanos de un caso con diagnóstico de tos ferina. Para ello se selecciona la totalidad o una muestra aleatoria de los pacientes menores de 18 años con los códigos de la CIE: 10 A37 tos ferina (tos convulsa), A370 (tos ferina debida a *B. pertussis*), o A379 (tos ferina no especificada) en la institución donde se adelanta la investigación durante el periodo de interés, y la información respecto a la prescripción de antibióticos profilácticos a los contactos domiciliarios o cercanos se recupera de sus expedientes

clínicos. Se espera que todos los contactos domiciliarios o cercanos (100%) de los casos probables de tos ferina reciban antibióticos profilácticos.

2. Análisis de las barreras de implementación y de los facilitadores

Luego de redactar las recomendaciones preliminares y de identificar las recomendaciones trazadoras, los epidemiólogos clínicos miembros del grupo desarrollador identificaron y discutieron las principales barreras para implementar las recomendaciones trazadoras. La identificación de dichas barreras se basó en la experiencia de los miembros del grupo, sin adelantar búsquedas de la literatura respecto a barreras o facilitadores. Sin embargo, es necesario mencionar que varios de los documentos que forman la evidencia revisada para actualizar esta guía incluyen la discusión de barreras logísticas, administrativas o financieras para el uso de las pruebas diagnósticas o de las intervenciones recomendadas.

El apéndice 8 presenta el análisis de las barreras y los facilitadores para implementar las recomendaciones trazadoras —es decir, las mismas que se van a vigilar con los indicadores descritos en la sección previa— (herramienta 14 de la guía metodológica).

Una barrera potencial y común para todas las recomendaciones son los conocimientos y las actitudes inapropiadas por parte de los profesionales de la salud sobre tos ferina. Esto puede hacer que los profesionales no tengan en cuenta la tos ferina dentro del diagnóstico diferencial de los pacientes con tos, y, por tanto, que no soliciten oportunamente las pruebas adecuadas para confirmar la condición según la fase de la enfermedad (recomendaciones 4 a 8); que no prescriban los antibióticos recomendados a los casos probables (recomendación 10 y 11) ni a sus contactos domiciliarios o cercanos (recomendación 17); que empleen medicamentos innecesarios y potencialmente peligrosos para el tratamiento sintomático de la tos (recomendación 12), o que no implementen las medidas de aislamiento apropiadas para los casos hospitalizados (recomendación 16). La única estrategia posible para superar tales barreras consiste en esforzarse por capacitar a los profesionales de la salud que tienen contacto con casos de tos ferina.

Otras barreras potenciales a la hora de hacer las pruebas de laboratorio para confirmar el diagnóstico son: la disponibilidad limitada de los insumos para recolectar las muestras necesarias en los centros donde se presta atención a los casos; y, en particular, el muy reducido número de laboratorios de referencia en Colombia (solo hay dos, y ambos están en Bogotá) que pueden realizar dichas pruebas; en especial, la PCR. Se espera que la implementación de esta guía y la diseminación y la implementación del Protocolo de Vigilancia en Salud Pública para Tos Ferina de las autoridades sanitarias (como el Instituto Nacional de Salud —INS—) contribuyan a superar estas barreras.

Finalmente, la disponibilidad de los antibióticos recomendados para el tratamiento de los casos o para la profilaxis de los contactos no representa una barrera, pues todos ellos han estado por largo tiempo disponibles en el mercado, son conocidos por los profesionales de la salud, tienen registro de las autoridades sanitarias del país (el Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos —INVIMA—) y están incluidos en el listado de medicamentos del Plan Obligatorio de Salud (POS) 2014 (107). Todos estos factores contribuyen a facilitar la implementación de las recomendaciones relacionadas con el tratamiento con antibióticos a los casos y a sus contactos domiciliarios y cercanos.

V. Recomendaciones para nueva investigación

V. Recomendaciones para nueva investigación

La investigación en el campo de la tos ferina debería evaluar los siguientes aspectos:

- Establecer la frecuencia de infección por tos ferina en adolescentes y en adultos con cuadros de tos persistente.
- La eficacia y la seguridad de incluir la vacunación contra tos ferina a edades mayores de la vida, dada la evidencia de que el efecto de la vacuna puede desaparecer con los años, y lo cual hace que los adolescentes y los adultos sean susceptibles de nuevas infecciones y de que sirvan de reservorios para nuevos casos en todas las edades.
- La confiabilidad de la combinación de diferentes manifestaciones clínicas, así como la de los algoritmos propuestos por los expertos reunidos en una mesa redonda en 2011 (36), para el diagnóstico de la condición en grupos de diferentes edades.
- La confiabilidad de la prueba de reacción de cadena de polimerasa (PCR) como estrategia diagnóstica en tos ferina. Esto conlleva identificar el segmento del genoma de la bacteria que sea más adecuado para adelantar la prueba, estandarizar la prueba para su identificación y adelantar estudios clínicos para probar su confiabilidad.
- La eficacia y la seguridad del empleo de antibióticos profilácticos en los contactos de casos de tos ferina.

Referencias

- Long SS, Edwards KM, Mertsola J. Bordetella pertussis (pertussis) and other bordetella species. En: Long SS, Pickering LK, Prober CG. Long principles and practice of pediatric infectious diseases. 4th ed. Edimburgo: Elsevier; 2012. p.865-73.
- Waters V, Halperin S. Bordetella pertussis. En: Mandell GL, Bennett JE, Dolin R. Mandell, Douglas, and Bennett's Principles and practice of infectious diseases. 7th ed. Londres: Churchill Livingstone Elsevier; 2009. p. 2955-64.
- Cherry JD, Heininger U. Pertussis and other bordetella infections. En: Cherry JD, Harrison GJ, Kaplan SL, et al. Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases. 7th ed. Edimburgo: Elsevier Saunders; 2014. p. 1616-39.
- Pertussis. En: Epidemiology and prevention of vaccine-preventable diseases. The Pink Book: Course Textbook. 12th ed. 2012. p. 215-31.
- Tan T, Trindade E, Skowronski D. Epidemiology of pertussis. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:S10-S8.
- Hewlett EL, Edwards KM. Pertussis-not just for kids. *N Engl J Med*. 2005;352:1215-22.
- Cherry JD. Epidemic pertussis in 2012. The resurgence of a vaccine-preventable disease. *N Engl J Med*. 2012;367:785-7.
- World Health Organization (WHO). The global burden of disease: 2004 update. Geneva: WHO; 2008.
- Colombia, Ministerio de la Protección Social. Manual Técnico Administrativo del Programa Ampliado de Inmunizaciones (PAI). Bogotá: Minprotección; 2008.
- Colombia, Instituto Nacional de Salud (INS). Protocolo de vigilancia en salud pública, tos ferina [internet]. 2014 [citado 2014 may. 25]. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineas-de-accion/Subdireccion-Vigilancia/sivigila/Protocolos%20SIVIGILA/PRO%20Tos%20ferina.pdf>
- Colombia, Ministerio de Protección Social, Colciencias. Guía metodológica para la elaboración de guías de práctica clínica con evaluación económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. Bogotá: Minprotección; 2013.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). The guidelines manual. London: National Institute for Health and Clinical Excellence [internet]. 2009 [citado 2014 abr. 24]. Disponible en: www.nice.org.uk
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network. SIGN 50: A guideline developers' handbook [internet]. 2011 [citado 2014 abr. 24]. Disponible en: <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign50.pdf>
- Institute of Medicine (IOM). Clinical Practice guidelines we can trust. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
- Schunemann HJ, Fretheim A, Oxman AD. Improving the use of research evidence in guideline development: 1. Guidelines for guidelines. *Health Res Policy Syst*. 2006;4:13.
- España, Instituto Aragonés de Ciencias de la Salud-I+CS Grupo de trabajo sobre GPC. Elaboración de Guías de Práctica Clínica en el Sistema Nacional de Salud. Manual Metodológico. Guías de Práctica Clínica en el SNS: I+CS N° 2006/01. Madrid: Plan Nacional para el SNS del MSC [internet]. 2007 [citado 2014 abr. 24]. Disponible en: <http://portal.guiasalud.es/emanuales/elaboracion/index-02.html>
- Lozano JM, Cuervo LG. Desarrollo de guías de práctica clínica. En: Ruiz A, Morillo LE (Eds). Epidemiología clínica. Investigación clínica aplicada. Bogotá: Médica Panamericana; 2004. p. 373-94.
- The AGREE Collaboration. Appraisal of guidelines for research and evaluation II AGREE II [internet]. 2009 [citado 2014 feb. 17]. Disponible en: <http://www.agreetrust.org/>
- Shea BJ, Grimshaw JM, Wells GA, et al. Development of AMSTAR: a measurement tool to assess the methodological quality of systematic reviews. *BMC Med Res Methodol*. 2007;7:10.
- Higgins JPT, Green S (editores). Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions Version 5.1.0. 2011 The Cochrane Collaboration; 2011.
- Whiting PF, Rutjes AWS, QUADAS-2 Group, et al. QUADAS-2: A revised tool for the quality assessment of diagnostic accuracy studies. *Ann Intern Med*. 2011;155:529-36.
- Guyatt G, Oxman AD, Akl EA, et al. GRADE guidelines: 1. Introduction-GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:383-94.
- Balshem H, Helfand M, Schünemann HJ, et al. GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol*. 2011;64:401-6.
- Andrews J, Guyatt G, Oxman AD, et al. GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol*. 2013;66:719-25.

25. Hoppe J. Neonatal pertussis. *Pediatr Infect Dis J*. 2000;19:244-7.
26. De Serres G, Shadmani R, Duval B, et al. Morbidity of pertussis in adolescents and adults. *J Infect Dis*. 2000;182:174-9.
27. O'Reilly M. What are the indications for evaluating a patient with cough for pertussis? *J Fam Pract*. 2005;54:74-5.
28. Cornia PB, Hersh AL, Lipsky BA, et al. Does this coughing adolescent or adult patient have pertussis? *JAMA*. 2010;304:890-6.
29. Guinto-Ocampo H, Bennett JE, Attia MW. Predicting pertussis in infants. *Pediatr Emerg Care*. 2008;24:16-20.
30. Castagnini LA, Munoz FM. Clinical characteristics and outcomes of neonatal pertussis: a comparative study. *J Pediatr*. 2010;156:498-500.
31. Nuolivirta K, Koponen P, He Q, et al. Bordetella pertussis infection is common in nonvaccinated infants admitted for bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J*. 2010;29:1013-5.
32. Ghanaie RM, Karimi A, Sadeghi H, et al. Sensitivity and specificity of the World Health Organization pertussis clinical case definition. *Int J Infect Dis*. 2010;14:e1072-5.
33. Zouari A, Smaoui H, Brun D, et al. Prevalence of Bordetella pertussis and Bordetella parapertussis infections in Tunisian hospitalized infants: results of a 4-year prospective study. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2012;72:303-17.
34. Moreno L, Montanaro P, Bujedo E, et al. [Pertussis predictors in hospitalized infants with acute lower respiratory tract infection]. *Rev Fac Cien Med Univ Nac Cordoba*. 2013;70:63-9. [Artículo en español].
35. Miyashita N, Akaike H, Teranishi H, et al. Diagnostic value of symptoms and laboratory data for pertussis in adolescent and adult patients. *BMC Infect Dis*. 2013;13:129.
36. Cherry JD, Tan T, Wirsing von König CH, et al. Clinical definitions of pertussis: Summary of a Global Pertussis Initiative roundtable meeting, February 2011. *Clin Infect Dis*. 2012;54:1756-64.
37. Levene I, Wacogne I. Question 3. Is measurement of the lymphocyte count useful in the investigation of suspected pertussis in infants? *Arch Dis Child*. 2011;96:1203-5.
38. Wendelboe AM, Van Rie A. Diagnosis of pertussis: a historical review and recent developments. *Expert Rev Mol Diagn*. 2006;6:857-64.
39. Grupo de expertos en vacunación contra tos ferina, Beltrán Silva S, Cervantes Apolinar Y, Cherry JD, et al. [Consensus on the clinical and microbiologic diagnosis of Bordetella pertussis, and infection prevention. Expert Group on Pertussis Vaccination]. *Salud Pública Mex*. 2011;53:57-65. [Artículo en español].
40. Centers for Disease Control and Prevention. Pruebas de detección de pertussis. Tomando un espécimen clínico de aspirado nasofaríngeo [internet]. 2013 [citado 2014 may 15]. Disponible en: www.streaming.cdc.gov
41. Centers for Disease Control and Prevention. Pruebas de detección de pertussis. Tomando un espécimen clínico de hisopado nasofaríngeo [internet]. 2013 [citado 2014 may. 15]. Disponible en: www.streaming.cdc.gov
42. Abu Raya B, Bamberger E, Gershtein R, et al. The laboratory diagnosis of Bordetella pertussis infection: a comparison of semi-nested PCR and real-time PCR with culture. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2012;31:619-22.
43. Cengiz AB, Yildirim I, Ceyhan M, et al. Comparison of nasopharyngeal culture, polymerase chain reaction (PCR) and serological test for diagnosis of pertussis. *Turk J Pediatr*. 2009;51:309-16.
44. DeVincenzo JP, Guyton C, Rea H, et al. Molecular detection and quantification of pertussis and correlation with clinical outcomes in children. *Diagn Microbiol Infect Dis*. 2013;76:10-5.
45. Holberg-Petersen M, Jennum PA, Mannsåker T, et al. Comparison of PCR with culture applied on nasopharyngeal and throat swab specimens for the detection of Bordetella pertussis. *Scand J Infect Dis*. 2011;43:221-4.
46. Baughman AL, Bisgard KM, Cortese MM, et al. Utility of composite reference standards and latent class analysis in evaluating the clinical accuracy of diagnostic tests for pertussis. *Clin Vaccine Immunol*. 2008;15:106-14.
47. Crowcroft N, Pebody R. Recent development in pertussis. *Lancet*. 2006;367:1926-36.
48. Guiso N, Berbers G, Fry NK, et al. What to do and what not to do in serological diagnosis of pertussis: recommendations from EU reference laboratories. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis*. 2011;30:307-12.
49. May ML, Doi SA, King D, et al. Prospective evaluation of an Australian pertussis toxin IgG and IgA enzyme immunoassay. *Clin Vaccine Immunol*. 2012;19:190-7.
50. Wood N, McIntyre P. Pertussis: review of epidemiology, diagnosis, management and prevention. *Paediatr Respir Rev*. 2008;9:201-12.
51. Frydenberg A, Starr M. Pertussis: Presentation, investigation and management. *Austr Fam Phys*. 2004;33:317-9.
52. Munoz F. Pertussis in infants, children and adolescents: diagnosis, treatment, and prevention. *Semin Pediatr Infect Dis*. 2006;17:14-9.

53. Bentley J, Pinfield J, Rouse J. Whooping cough: identification, assessment and management. *Nurs Stand*. 2013;28:50-7.
54. Altunajji S, Kukuruzovic R, Curtis N, et al. Antibiotics for whooping cough (pertussis). *Cochrane Database Syst Rev*. 2007:CD004404.
55. Bass JW, Klenk EL, Kotheimer JB, et al. Antimicrobial treatment of pertussis. *J Pediatr*. 1969;75:768-81.
56. Cruick-Shank R, Anderson T, Benn EC, et al. Treatment of whooping-cough with antibiotics. *Lancet*. 1953;1:1009-112.
57. Strangert K. Comparison between the effect of chloramphenicol and ampicillin in whooping-cough. *Scand J Infect Dis*. 1969;1:67-70.
58. Adcock KJ, Reddy S, Okubadejo OA, et al. Trimethoprim-sulphamethoxazole in pertussis: comparison with tetracycline. *Arch Dis Child*. 1972;47:311-3.
59. Henry RL, Dorman DC, Skinner JA, et al. Antimicrobial therapy in whooping cough. *Med J Australia*. 1981;2:27-8.
60. Degn H, Jacobsen AT, Gjerris A, et al. Treatment of whooping cough in newborn infants with chloramphenicol and sulfadiazine/trimethoprim. *Ugeskrift Laeger*. 1981;143:107-9.
61. Hoppe JE. Comparison of erythromycin estolate and erythromycin ethylsuccinate for treatment of pertussis. The Erythromycin Study Group. *Ped Infect Dis J*. 1992;11:189-93.
62. Halperin SA, Bortolussi R, Langley JM, et al. Seven days of erythromycin estolate is as effective as fourteen days for the treatment of Bordetella pertussis infections. *Pediatrics*. 1997;100:65-71.
63. Lebel MH, Mehra S. Efficacy and safety of clarithromycin versus erythromycin for the treatment of pertussis: a prospective, randomized, single blind trial. *Ped Infect Dis J*. 2001;20:1149-54.
64. Bace A, Kuzmanovic N, Novak D, et al. The efficacy and safety of 3-day azithromycin vs 14-day erythromycin in the treatment of pertussis in infants and young children. Documento presentado en: ICMASKO 6. 2002 ene. 23-25; Bolonia, Italia.
65. Langley JM, Halperin SA, Boucher FD, et al. Azithromycin is as effective as and better tolerated than erythromycin estolate for the treatment of pertussis. *Pediatrics*. 2004;114:96-101.
66. Lund M, Pasternak B, Davidsen RB, et al. Use of macrolides in mother and child and risk of infantile hypertrophic pyloric stenosis: nationwide cohort study. *BMJ*. 2014;348:g1908.
67. Bettiol S, Wang K, Thompson MJ, et al. Symptomatic treatment of the cough in whooping cough. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012:CD003257.
68. Danzon A, Lacroix J, Infante-Rivard C, et al. A double blind clinical trial on diphenhydramine. *Acta Paediatr Scand*. 1988;77:614-5.
69. Granstrom M, Olander-Nielsen AM, Holmbard P, et al. Specific immunoglobulin for treatment of whooping cough. *Lancet*. 1991;338:1230-3.
70. Halperin SA, Vaudry W, Boucher FD, et al. Is pertussis immunoglobulin efficacious for the treatment of hospitalized infants with pertussis? No answer yet. *Ped Infect Dis J*. 2007;26:79-81.
71. Roberts I, Gavin R, Lennon D. Randomized controlled trial of steroids in treatment of pertussis [carta]. *Arch Dis Childhood*. 1992;11:982-3.
72. Krantz I, Norrby SR, Trollfors B. Salbutamol vs placebo for treatment of pertussis. *Ped Infect Dis J*. 1985;4:638-40.
73. Merstola J, Viljanen MK, Ruuskanen O. Salbutamol in the treatment of whooping cough. *Scand J Infect Dis*. 1986;18:593-4.
74. Martinez M, Rochat I, Corbelli R, Tissières et al. Early blood exchange transfusion in malignant pertussis: a case report. *Pediatr Crit Care Med*. 2011;12:e107-9.
75. Nieves D, Bradley JS, Gargas J, et al. Exchange blood transfusion in the management of severe pertussis in young infants. *Pediatr Infect Dis J*. 2013;32:698-9.
76. Oñoro G, Salido AG, Martínez IM, et al. Leukoreduction in patients with severe pertussis with hyperleukocytosis. *Pediatr Infect Dis J*. 2012;31:873-6.
77. Rowlands HE, Goldman AP, Harrington K, et al. Impact of rapid leukodepletion on the outcome of severe clinical pertussis in young infants. *Pediatrics*. 2010;126:e816-27.
78. Romano MJ, Weber MD, Weisse ME, et al. Pertussis pneumonia, hypoxemia, hyperleukocytosis, and pulmonary hypertension: improvement in oxygenation after a double volume exchange transfusion. *Pediatrics*. 2004;114:e264-6.
79. Taffarel P, Bonetto G, Haimovich A. [Severe pertussis, progression and exchange transfusion as an alternative treatment. Case reports]. *Arch Argent Pediatr*. 2012;110:327-30. [Artículo en español].
80. Couchot E, Paut O, Ghez O, et al. [Extracorporeal membranous oxygenation in severe infant pertussis: a case report]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 2009;28:74-7. [Artículo en francés].
81. De Berry BB, Lynch JE, Chung DH, et al. Pertussis with severe pulmonary hypertension and leukocytosis treated with extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Surg Int*. 2005;21:692-4.

82. Halasa NB, Barr FE, Johnson JE, et al. Fatal pulmonary hypertension associated with pertussis in infants: does extracorporeal membrane oxygenation have a role? *Pediatrics*. 2003;112(6 Pt 1):1274-8.
83. Pooboni S, Roberts N, Westrope C, et al. Extracorporeal life support in pertussis. *Pediatr Pulmonol*. 2003;36:310-5.
84. Sreenan CD, Osiovich H. Neonatal pertussis requiring extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Surg Int*. 2001;17:201-3.
85. Tozzi AE, Celentano LP, Ciofi degli Atti ML, et al. Diagnosis and management of pertussis. *CMAJ*. 2005;172:509-15.
86. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Control de la difteria, la tos ferina, el tétanos, la infección por *Haemophilus influenzae* tipo B y la hepatitis B. Guía práctica. Publicación Científica y Técnica No. 604. Washington: OPS; 2006.
87. Horcajada Herrera I, Hernández Febles M, González Jorge R, et al. [Epidemiology and clinical study of Bordetella pertussis in Gran Canaria Island, Spain, in the period 2003-2007]. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69:200-4. [Artículo en español].
88. Von Specht M, Grenon S, Tagliaferri P, et al. [Whooping cough: clinical and epidemiological characteristics of 20 confirmed cases of the Paediatric Hospital of Misiones province]. *Arch Argent Pediatr*. 2009;107:449-52. [Artículo en español].
89. Moraga F, Roca J, Méndez C, et al. Epidemiology and surveillance of pertussis among infants in Catalonia, Spain, during 1997-2001. *Pediatr Infect Dis J*. 2005;24:510-3.
90. Surridge J, Segedin ER, Grant CC. Pertussis requiring intensive care. *Arch Dis Child*. 2007;92:970-5.
91. Crowcroft NS, Booy R, Harrison T, et al. Severe and unrecognised: pertussis in UK infants. *Arch Dis Child*. 2003;88:802-6.
92. Pierce C, Klein N, Peters M. Is leukocytosis a predictor of mortality in severe pertussis infection? *Intensive Care Med*. 2000;26:1512-4.
93. Ruvinsky S, Mónaco A, Pérez G, et al. Análisis de factores de riesgo de gravedad de la coqueluche en un hospital pediátrico. *Med Infant*. 2008;XV:307-11.
94. Berger JT, Carcillo JA, Shanley TP, et al. Critical pertussis illness in children: a multicenter prospective cohort study. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14:356-6.
95. Kowalzik F, Barbosa AP, Fernandes VR, et al. Prospective multinational study of pertussis infection in hospitalized infants and their household contacts. *Pediatr Infect Dis J*. 2007;26:238-42.
96. Villalobos-Pinto E, Martínez-Villanueva J. Factores de riesgo de complicaciones y duración del ingreso hospitalario en pacientes con tos ferina. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2012;14:207-15.
97. Hurtado-Mingo A, Mayoral-Cortés JM, Falcón-Neyra D, et al. Características epidemiológicas y clínicas de la tos ferina en los lactantes hospitalizados en Sevilla durante el periodo 2007-2011. Clinical and epidemiological features of pertussis among hospitalized infants in Seville during 2007-2011. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013;31:437-44.
98. González Arias M, Dall'orso P, Cantirán E, et al. Tos convulsa: estudio clínico y de laboratorio de una enfermedad reemergente en lactantes pequeños y adolescentes. *Rev Med Urug*. 2010;26:154-60.
99. Sawal M, Cohen M, Irazuzta JE, et al. Fulminant pertussis: a multicenter study with new insights into the clinico-pathological mechanisms. *Pediatr Pulmonol*. 2009;44:970-80.
100. Lurie G, Reed PW, Grant CC. When to discharge hospitalized children with pertussis. *Acad Pediatr*. 2009;9:118-22.
101. Centers for Disease Control and Prevention. Guidelines for the Control of Pertussis Outbreaks. Centers for Disease Control and Prevention. Atlanta, GA: CDC; 2000.
102. Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al. Guideline for isolation precautions: preventing transmission of infectious agents in healthcare settings [internet]. 2007 [citado 2014 abr. 24]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf>
103. NHMRC. Australian Guidelines for the Prevention and Control of Infection in Healthcare. Commonwealth of Australia [internet]. 2010 [citado 2014 jun. 6]. Disponible en: http://www.nhmrc.gov.au/_files_nhmrc/publications/attachments/cd33_infection_control_healthcare.pdf
104. Goins WP, Edwards KM, Vnencak-Jones CL, et al. A comparison of 2 strategies to prevent infection following pertussis exposure in vaccinated healthcare personnel. *Clin Infect Dis*. 2012;54:938-45.
105. Dodhia H, Crowcroft NS, Bramley JC, et al. UK guidelines for use of erythromycin chemoprophylaxis in persons exposed to pertussis. *J Public Health Med*. 2002;24:200-6.
106. National consensus conference on pertussis, Toronto, 2002 may. 25-28. *Can Commun Dis Rep*. 2003;29(Suppl 3):1-36.
107. Colombia, Ministerio de Salud y Protección Social. Plan Obligatorio de Salud. Medicamentos [internet]. 2013 [citado 2014 jun. 25]. Disponible en: <http://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Paginas/Medicamentos.aspx>

Apéndices