

Diagnóstico de tos ferina en consultas de Pediatría de Atención Primaria

Cristina Rodríguez Arranz, Miriam Blasco Alberdi

Diciembre 2016

Introducción

- La tosferina es una infección respiratoria aguda causada por bacterias del género *Bordetella* (*B. pertussis*, *B. parapertussis*).
- Su comienzo es similar a otras infecciones respiratorias leves o fase catarral, seguida de una fase paroxística, con accesos de tos de frecuencia a intensidad creciente, y una fase de convalecencia.
- Presenta una alta contagiosidad, desde el comienzo de la fase catarral hasta las dos primeras semanas desde el inicio de la fase paroxística (unos 21 días) o hasta después de cinco días de haberse instaurado un tratamiento antibiótico adecuado.
- Las manifestaciones clínicas varían con la edad y con el antecedente de vacunación, siendo los lactantes menores de seis meses los que presentan una mayor morbimortalidad.
- Ni la infección natural ni la vacunación confieren una inmunidad duradera.

Datos de incidencia

- En España, al igual que en otros países con tasas de coberturas vacunales similares, se ha producido un **aumento de incidencia** que afecta sobretudo a dos grupos de edad: **menores de seis meses** (no vacunados/parcialmente vacunados) y **adolescentes/adultos** (disminución con el tiempo de inmunidad natural/vacunal).
- Sin embargo, se cree que la incidencia es aún mayor, debido a la existencia de un **infradiagnóstico** y una **infranotificación** importantes.

Casos notificados, hospitalizaciones y mortalidad por tos ferina. España, 1998-2014						
Año	Casos notificados (RENAVE)		Hospitalizaciones (CMBD)		Defunciones (INE)	
	Casos	Casos por 100 000 habitantes	Hospitalizaciones	Hospitalizaciones por 100 000 habitantes	Muertes	Muertes por 100 000 habitantes
1998	315	0,79	295	0,74	0	0
1999	416	1,04	361	0,90	0	0
2000	921	2,29	919	2,28	1	0,02
2001	379	0,93	424	1,04	1	0,02
2002	347	0,84	312	0,76	1	0,02
2003	551	1,31	362	0,86	1	0,02
2004	530	1,24	472	1,11	2	0,05
2005	304	0,70	343	0,79	1	0,02
2006	383	0,87	383	0,87	0	0
2007	554	1,23	422	0,94	4	0,09
2008	663	1,45	454	1,00	5	0,11
2009	538	1,17	366	0,80	3	0,07
2010	884	1,92	494	1,07	3	0,07
2011	3239	7,02	1057	2,29	8	0,17
2012	3439	7,045	711	1,54	6	0,13
2013	2342	5,02	749	1,61	4	0,09
2014*	3332	7,17				

Fuente: RENAVE (declaración numérica semanal), CMBD y estadística de mortalidad del INE. *Datos provisionales para 2014.

Diagnóstico de tos ferina

- En base al Protocolo de Vigilancia Epidemiológica de Tos ferina, consideramos:
 - Caso sospechoso: persona que cumple los criterios clínicos.
 - Caso probable: persona que cumple los criterios clínicos y tiene vínculo epidemiológico con un caso confirmado.
 - Caso confirmado: persona que cumple los criterios clínicos y microbiológicos.
- Los **criterios clínicos de sospecha** de tos ferina fueron actualizados por la Global Pertussis Initiative en 2012:



Diagnóstico de tos ferina

- Los criterios microbiológicos incluyen al menos uno de los tres siguientes:
 - Aislamiento de *Bordetella pertussis* en una muestra clínica (cultivo).
 - Detección del ácido nucleico de *Bordetella pertussis* en una muestra clínica (técnicas de biología molecular, PCR).
 - Respuesta de anticuerpos específicos frente a *Bordetella pertussis* (serología).
- Criterio epidemiológico: contacto con un caso de tos ferina confirmado por laboratorio entre 6 y 20 días antes del inicio de los síntomas.

En todos los pacientes que presenten criterios clínicos y/o epidemiológico de tos ferina debe realizarse confirmación microbiológica de la infección.

Diagnóstico de laboratorio

- El **cultivo** es el método de referencia:
 - Alta especificidad (97,1-99,7%).
 - Baja sensibilidad que disminuye con el transcurso del tiempo, así como con el tratamiento antimicrobiano o la vacunación previa.
 - Requiere medios especiales e incubación larga (7 y 14 días), por lo que los resultados podrían no estar disponibles a tiempo para tratar los casos agudos.
- La **serología**:
 - Precisa dos extracciones (en la fase aguda y en la fase de convalecencia) con un intervalo de cuatro semanas entre las muestras, lo que no resulta de utilidad para el diagnóstico inmediato.
 - Las pruebas serológicas comercializadas no están validadas clínicamente y no permiten diferenciar la infección reciente de la pasada o de la vacunación.
- La **PCR** en tiempo real:
 - Mayor rapidez y sensibilidad de la técnica respecto al cultivo (hasta un 40% más).
 - La OMS y la CDC la incluyen en sus definiciones de “caso”: toma precoz de decisiones terapéuticas y preventivas.
 - Especificidad: teóricamente igual a la del cultivo.

PCR a tiempo real. ¿Qué se necesita?

1. Disponer de hisopos adecuados para la toma de frotis nasofaríngeos (FNF).
 2. Realizar una toma de muestra adecuada.
 3. Contar con la colaboración del Servicio de Microbiología de referencia en cada caso, en cuya cartera de servicios deben estar incluidas las técnicas de biología molecular para la detección de material genético de *Bordetella pertussis* o *parapertussis*.
- ¿Cuáles son los hisopos adecuados para realizar un FNF?
 - Deben ser finos y flexibles.
 - Los hisopos de dacrón, rayón o *nylon-flocked* pueden utilizarse.
 - Los de algodón o alginato cálcico no son adecuados.
 - Los hisopos deben ser transportados en medio de AMIES o medio de Stuart. En el caso de que la muestra solo se utilice para PCR, puede enviarse en medio transparente.



PCR a tiempo real. Toma de muestras

¿Cómo se realiza un frotis nasofaríngeo?

- En la consulta de AP, la muestra debe ser tomada por el pediatra o enfermera de pediatría (en cualquier caso debe ser alguien instruido para su realización).
- Debe utilizar **guantes** para evitar contaminaciones y **mascarilla** para prevenir contagios.
- El paciente debe elevar ligeramente la cabeza (en posición de olfateo) y con la mano libre se eleva la pirámide nasal.
- El hisopo se introduce suavemente a través de la **fosa nasal, paralelo al suelo de la misma, llegando a tocar la pared de la nasofaringe.**
- Una vez llegado a este punto, se debe ejercer un movimiento suave de rotación hacia ambos lados y se retira el hisopo.



PCR a tiempo real

- Esta técnica debe ser realizada en el Servicio de Microbiología de referencia en cada centro.
- El proceso de detección del genoma del agente infeccioso se desarrolla de manera habitual en dos etapas:
 - Extracción y purificación de los ácidos nucleicos de las muestras clínicas: en el mercado se encuentran disponibles gran cantidad de sistemas de purificación de ácidos nucleicos. Se debe realizar el procedimiento de purificación siguiendo las instrucciones del fabricante y partir del volumen de muestra recomendado.
 - Reacción amplificación–detección: existen diversos métodos y equipos comerciales para la determinación de los ácidos nucleicos de *Bordetella pertussis* y *parapertussis* que han sido aprobados para diagnóstico in vitro. La mayoría de ellos están basados en tecnología de PCR a tiempo real (mayor rapidez en la obtención de resultados, mayor sensibilidad y menor riesgo de contaminaciones [falsos positivos] que la convencional), pudiéndose utilizar incluso en pacientes que han recibido tratamiento antibiótico previo.

PCR a tiempo real. Limitaciones

- Los resultados del ensayo de detección de ADN de Bp/Bpp deben interpretarse en el contexto clínico de cada paciente.
- La sensibilidad de la técnica disminuye significativamente a partir de la 3.^a-4.^o semana desde el inicio de los síntomas, por lo que la toma de la muestra se debe realizar en las tres primeras semanas desde el inicio de la tos.
- Es fundamental realizar una correcta toma de la muestra.
- Falsos positivos:
 - Dianas detectables en otras especies de *Bordetella*.
 - Contaminación por aislamientos o por amplificadores de laboratorio).
- Falsos negativos:
 - Muestra o frotis inadecuados.
 - Recogida de la muestra a partir de la tercera semana del inicio de los síntomas.
 - Presencia de inhibidores en la muestra.
 - Daño del ADN bacteriano durante el procesamiento.
 - Infección por cepas con mutaciones/inserciones/supresiones en la diana.
 - Problemas técnicos.
- Hasta ahora no se ha estandarizado la técnica a utilizar y la sensibilidad y la especificada puede variar entre laboratorios, por lo que es importante conocer la técnica utilizada en cada centro y sus limitaciones.

Conclusiones

- La tos ferina es una infección cuya incidencia ha aumentado en los últimos años, con importantes consecuencias de morbimortalidad en los pacientes menores de seis meses.
- Los cambios epidemiológicos y de estrategias vacunales acontecidos en los últimos años hacen que el pediatra deba estar especialmente vigilante en el diagnóstico de esta infección, por lo que el papel del pediatra de AP es fundamental.
- El tener a su disposición medios adecuados y rápidos para el diagnóstico es necesario para:
 - Poder determinar la incidencia real de esta enfermedad.
 - Para la instauración de un tratamiento adecuado.
 - La realización de estudios de contactos que corten la cadena de transmisión epidemiológica de la enfermedad, previniendo la aparición de nuevos casos.
- En este sentido la utilización de técnicas de PCR a tiempo real en muestras respiratorias (FNF) tomadas en la consulta de AP puede ser clave para conseguir estos objetivos.