



# Brote epidémico de tos ferina: factores predictores y adhesión a los protocolos de vigilancia

I. Miras Aguilar\*, O. Redondo González\*\*, C.E. Gilarte Herrera\*, F.P. Olteanu Olteanu\*, C. Llorente Ruiz\*, F. Olalla Nadal\*, L. Montes Martín\*

\*Servicio de Pediatría y áreas específicas.

\*\* Servicio de Medicina Preventiva y Salud Pública. Hospital Universitario de Guadalajara. España

## Resumen

La tos ferina (TF) ha aumentado en la última década. El objetivo es describir el brote acontecido en 2018 en Guadalajara, y evaluar la capacidad predictiva de los protocolos vigentes y otros factores en su diagnóstico. Materiales y métodos: serie retrospectiva de casos de los menores de 14 años de Guadalajara, España, a los que se realizó estudio diagnóstico (PCR) para TF. Definiciones de caso: según "Protocolo de Vigilancia para Casos y Brotes de TF" (Red Nacional de Vigilancia) y sus readaptaciones (Consejería de Sanidad, Castilla-La Mancha). Fuentes: Historia clínica electrónica y censo demográfico (INE, 1-julio-2018). Se estimaron tasas de incidencia y medidas de asociación (Odds ratio y diferencia de medias; IC 95%). Resultados: se estudiaron 760 pacientes; edad promedio 5,8 años (DS = 4,1 años), 53,6% varones. Cumplieron definición de caso sospechoso el 34,2% y de caso probable el 23,8%. La mayor onda epidémica ocurrió de abril a julio. El ámbito más frecuente de contacto fue escolar (74%). Según protocolo vigente, cumplieron criterio de solicitud de PCR el 32%; de estos, se confirmó TF en el 32,4%. Tasa de sospecha =  $19,1/10^3$ ; y de ataque (confirmados) =  $5,9/10^3$ . El 96,1% de la muestra está correctamente vacunada. Resultaron factores predictores: edad, sexo, sintomatología, contacto previo, derivación hospitalaria por pediatra, vacunación incompleta ( $\leq 3$  dosis) y tiempo desde la última vacuna ( $\geq 4$  años). Conclusiones: la adhesión a los protocolos para solicitar PCR fue escasa y no predijeron adecuadamente el diagnóstico. Para acometer futuros brotes, se requeriría una revisión multidisciplinar y coordinada de los mismos según las variables analizadas.

## Abstract

*Whooping cough (WC) has increased in the last decade. The aim of this study is to describe a WC outbreak occurring in Guadalajara, Spain, in 2018, and to evaluate the predictive capacity of current protocols and other factors in its diagnosis. Materials and Methods: We performed a retrospective study of a case series involving children under 14 years of age from Guadalajara, who underwent Pertussis diagnostic testing (polymerase chain reaction, PCR). Case definitions were considered according to the "Surveillance Protocol for WC Cases and Outbreaks" (National Surveillance Network) which was readjusted twice during the study period (Ministry of Health, Castilla-La Mancha). Sources: Electronic medical records and demographic census (National Statistics Institute; July 1st 2018). Incidence rates and association measures were estimated (Odds ratio and mean difference; 95%CI). Results: 760 patients were studied. The average age was 5.8 years (SD = 4.1 years), with 53.6% of them being males. 34.2% were considered suspect cases and 23.8% were probable cases. The biggest epidemic wave occurred from April to July. The most frequent contacts were at school (74%). According to the current protocol, 32% met criteria for performing PCR, of which WC was confirmed in 32.4%. Suspicion rate =  $19.1/10^3$ ; confirmed rate =  $5.9/10^3$ . 96.6% were correctly vaccinated. Age, sex, symptoms, previous contact, hospital referral by primary care pediatrician, incomplete vaccination ( $\leq 3$  doses) and time from last vaccine ( $\geq 4$  years) were predicting factors. Conclusions: Adherence to the protocols to request PCR did not predict the diagnosis adequately. To manage future outbreaks, multidisciplinary and coordinated review of them would be required according to the variables analyzed.*

**Palabras clave:** Tos ferina; Epidemia; Brote; Paroxística; Vacunación; Protocolo; Vigilancia.

**Key words:** Whooping cough; Epidemics; Outbreak; Paroxysmal; Vaccination; Protocol; Surveillance.

## Introducción

La Tos Ferina (TF) es una infección bacteriana cuya mayor morbimortalidad se produce en los menores de cuatro meses<sup>(1)</sup>. Afecta fundamentalmente a los menores de un año y adultos jóvenes<sup>(2)</sup>. La incidencia real sería cinco veces superior a la notificada, debido al infradiagnóstico<sup>(3)</sup>. La transmisión aérea tiene lugar desde los primeros síntomas, las tres semanas subsiguientes y hasta completar tratamiento<sup>(4)</sup>. Es muy contagiosa (tasa de ataque ~90%)<sup>(5)</sup>. El periodo de incubación oscila entre 7 y 10 días, evolucionando en tres fases: prodrómica, paroxística y convalecencia<sup>(6)</sup>. La fase catarral incluye síntomas inespecíficos: fiebre, rinorrea y tos. En la paroxística se producen accesos de tos, ocasionalmente emetizante y/o estridor inspiratorio. En la última fase, la tos disminuye en frecuencia y gravedad, aunque pueden transcurrir meses hasta la recuperación. En niños

vacunados, los periodos indicados pueden no reconocerse y cursar como tos crónica<sup>(7)</sup>.

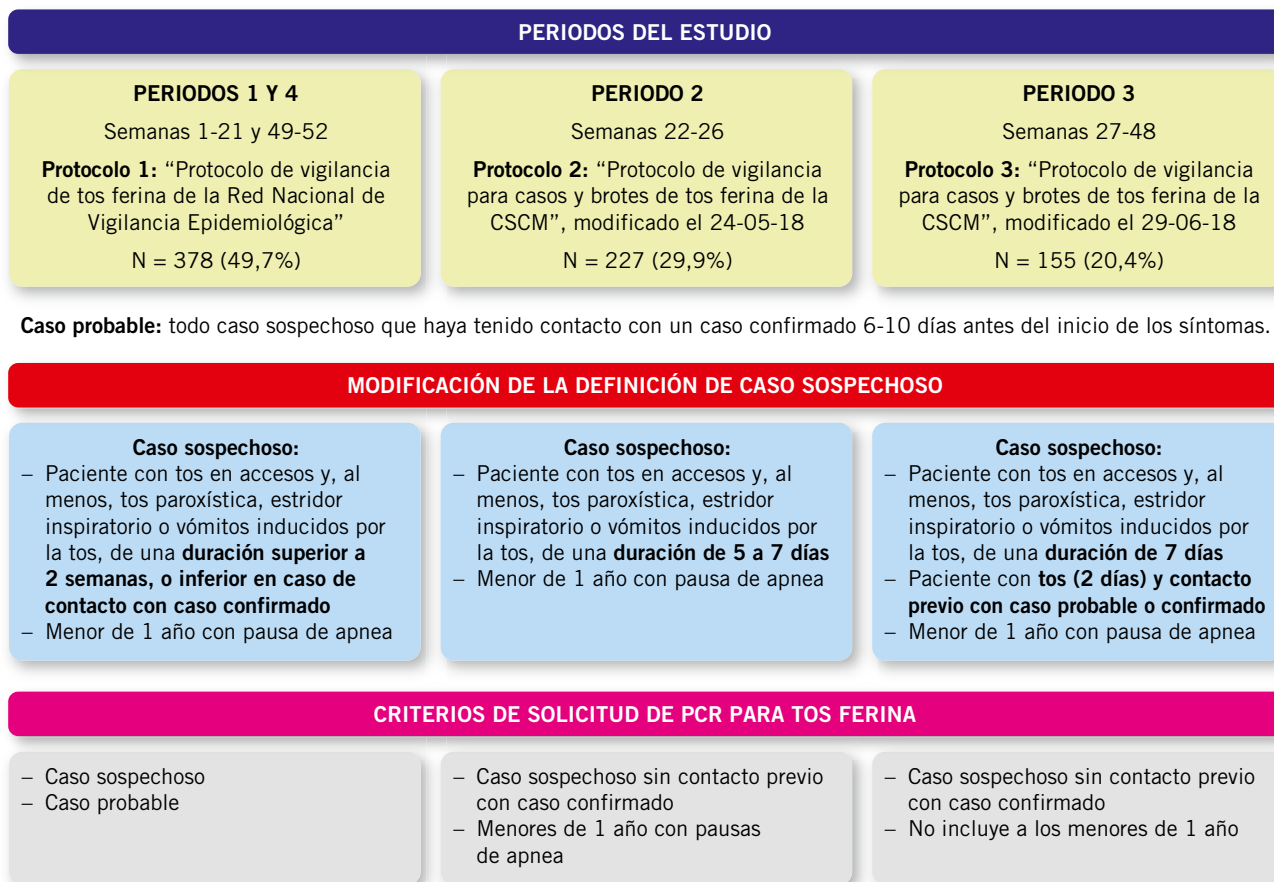
El aislamiento de *Bordetella* en cultivo se considera el *gold standard* por su elevada especificidad, pero su sensibilidad es baja (50-70%)<sup>(8)</sup>. Por ello, la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) es la herramienta diagnóstica fundamental (sensibilidad 70-99%), incluyéndose en la definición de caso<sup>(2,9)</sup>. La instauración precoz del tratamiento disminuye la gravedad de los síntomas, con escaso efecto a partir de 14 días desde el inicio de la tos<sup>(10)</sup>. El tratamiento con azitromicina o claritromicina disminuye la contagiosidad y evita la diseminación<sup>(10,11)</sup>.

En 1965 se incluyó en España la vacuna de TF en el calendario de vacunación sistemática. Desde 1998, la cobertura es superior al 95%<sup>(12)</sup>. A pesar de ello, representa un problema de salud pública mundial, pues la inmunidad natural o adquirida disminuye en

el tiempo<sup>(13)</sup>. Diferentes estudios epidemiológicos revelan un incremento de su incidencia en la última década en países con amplias coberturas vacunales y cursando en brotes importantes. En 2015, se superaron en España las 8.000 declaraciones de TF al Centro Nacional de Epidemiología (CNE), el nivel más alto de los últimos 25 años<sup>(14)</sup>.

Durante el periodo 1998-2016, la incidencia más alta en España se registró en los menores de un año. Desde el 2010, la incidencia ha ido aumentando en este grupo, hasta un máximo de 457,2 por 100.000 (2015). Esto ha justificado la adopción de estrategias para proteger al lactante y disminuir la incidencia, como la implementación de la vacuna en el embarazo<sup>(16,17)</sup>.

El objetivo es describir el brote de TF acontecido en 2018 en la población pediátrica de Guadalajara, y evaluar la capacidad predictiva de los protocolos vigentes y otros factores en el diagnóstico de TF.



CSCM: Consejería de Sanidad de Castilla-La Mancha; PCR: Reacción en cadena de la polimerasa

**Figura 1.** Periodos del estudio según el protocolo aplicado: definiciones de caso de tos ferina e indicaciones de solicitud de prueba. Brote de Tos Ferina 2018; Guadalajara, España.

**Tabla I. Características clínicas y sociodemográficas de los pacientes pediátricos atendidos por sospecha de tos ferina en el Hospital Universitario de Guadalajara durante la temporada 2018-2019**

<i>Variables</i>	<i>N conocida</i>	<i>N (%)</i>	<i>Casos confirmados (PCR+) N (%)</i>	<i>Casos descartados (PCR-) N (%)</i>
Sexo	760			
– Niñas		353 (46,4)	93 (26,3)	260 (73,7)
– Niños		407 (53,6)	141 (34,2)	266 (65,8)
Cumplen la definición de caso sospechoso <sup>ε</sup>	663	227 (34,2)	74 (32,6)	153 (67,4)
Cumplen la definición de caso probable <sup>¶</sup>	227	54 (23,8)	20 (37)	34 (63)
Cumplen criterio de solicitud de PCR	666	213 (32)	69 (32,4)	144 (67,6)
Contacto previo con caso confirmado	517	174 (33,6)	77 (42,2)	106 (55,7)
– Institución educacional		129 (74)	62 (48)	67 (52)
– Ámbito familiar		33 (19)	11 (33,4)	22 (66,6)
– Actividad extraescolar		11 (6,3)	3 (27,3)	8 (72,7)
– Hospitalización		1 (0,7)	1 (100)	0 (0)
Procedencia de la solicitud de la PCR	758			
– Atención Primaria		543 (71,6)	178 (32,8)	365 (67,2)
– PAC		18 (2,4)	3 (16,7)	15 (83,3)
– Urgencias HUG		177 (23,4)	45 (25,4)	132 (74,6)
– Planta Pediatría		16 (2,1)	3 (18,8)	13 (81,2)
– CCEE hospitalarias		4 (0,5)	1 (25)	3 (75)
Derivación hospitalaria por su pediatra	759	620 (81,7)	198 (32)	422 (68)
Tos en accesos	706	652 (92,4)	209 (32)	443 (68)
Dos o más síntomas concomitantes	652	143 (21,9)	44 (30,7)	101 (70,6)
Menos o 3 dosis de vacuna de TF	662	110 (16,6)	21 (19)	89 (81)
Pauta vacunal correcta	668	642 (96,1)	201 (31,3)	441 (68,7)
Pauta vacunal completa	668	342 (51,2)	110 (32,1)	232 (67,9)
Azitromicina	718	375 (52,2)		
– Tratamiento		339 (90,4)	216 (63,7)	123 (36,3)
– Profilaxis		36 (9,6)	2 (5,6)	34 (94,4)
<i>Variables</i>	<i>N conocida</i>	<i>Media (DS)</i>	<i>Casos confirmados (PCR+) Media (DS)</i>	<i>Casos descartados (PCR-) Media (DS)</i>
Edad (años)	760	5,8 (4,1)	6,5 (3,9)	5,5 (4,2)
Duración de la tos (días)	602	10,6 (8,7)	10,2 (7,6)	10,8 (9,2)
Tiempo desde el inicio de la clínica hasta el tratamiento (días)	296	11,6 (7,9)	11,5 (7,5)	11,8 (8,4)
Tiempo desde la última vacuna hasta la sospecha de TF (meses)	639	37,9 (31)	43,3 (30,6)	35,4 (31)

PCR: reacción en cadena de la polimerasa; TF: tos ferina; PAC: punto de atención continuada; CCEE: consultas externas.

<sup>ε</sup>Según protocolo vigente. <sup>¶</sup>Pacientes con antecedente de contacto previo con caso confirmado.

## Población y métodos

### Diseño y población de estudio

Estudio de serie de casos retrospectivo. Se seleccionaron todos los pacientes pediátricos (0-13 años) a los que se solicitó escobillado nasofaríngeo para TF. Periodo de estudio: 1/01-31/12 de 2018,

en Guadalajara, España. La población expuesta fue de 39.735 niños (15,5% de la población total). El 78,4% habita el “Corredor del Henares”, que incluye la capital. Como fuente de datos, se utilizaron el programa del laboratorio de Microbiología del Hospital Universitario de Guadalajara (HUG) (Siglo<sup>®</sup>), la Historia

Clínica informatizada hospitalaria (Mambrino<sup>®</sup>) y ambulatoria (Turriano<sup>®</sup>) y el censo poblacional del Instituto Nacional de Estadística (INE, 1 de julio de 2018).

### Definiciones de caso y brote

*Paciente sintomático:* aquel que manifestaba tos en forma de acce-

sos. Se emplearon las definiciones de caso del “Protocolo de Vigilancia para Casos y Brotes de Tos ferina” de la Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE), readaptado dos veces durante el brote por la Consejería de Sanidad de Castilla-La Mancha (CSCM). Diferenciamos cuatro subperiodos, dependiendo del protocolo vigente, en los que la definición de *caso sospechoso* fue diferente (Fig. 1). Se consideró *caso probable*, aquel sospechoso que había tenido contacto con un caso confirmado entre 6-10 días antes, y *caso confirmado* a aquel que cumplía criterios clínicos y de laboratorio (PCR positiva).

### Prueba de laboratorio

Se empleó la PCR como test diagnóstico. Utilizamos dos sets: SmartCycler® II (Bp/Bpp) (01/01/18-11/07/18) y RealCycler® BORD (12/07/18-31/12/18); ambos con sensibilidad superior al 95% para 1-5 copias/mL de *B. pertussis* y 1 copia/mL de *B. parapertussis*. La especificidad de SmartCycler® II (Bp/Bpp) es inferior a RealCycler® BORD<sup>(18)</sup>. No se realizó cultivo por la escasa sensibilidad y viabilidad de la prueba. La recogida de muestras fue realizada por personal entrenado de enfermería de Urgencias del HUG.

### Variables de estudio

Las variables sociodemográficas y clínicas se describen en la tabla I.

### Análisis estadístico

Las variables cuantitativas se describieron con media y desviación estándar (DS) (distribución paramétrica) o mediana y rango intercuartílico (no paramétrica); las variables cualitativas, mediante tendencias absolutas y relativas. Se calculó la tasa de sospecha y ataque real de forma global utilizando la población censal. Como medidas de asociación, se emplean la Odds Ratio y diferencia de medias (media de casos no confirmados - media de casos confirmados). Para contraste de hipótesis, se utilizó el test de Fisher o Chi<sup>2</sup> para variables cualitativas. Para cuantitativas, se usó la t-Student para datos independientes o la U de Mann-Whitney (comparación de dos grupos); y el test ANOVA o el Kruskal-Wallis

(≥ dos grupos). Los análisis se realizaron mediante el programa estadístico SPSS 21, considerando un p-valor <0,05.

### Aspectos éticos

El estudio fue evaluado y aprobado por el Comité Ético de Investigación Clínica del HUG (Proyecto 2019.53.PR). Respetamos la normativa vigente: ley de Protección de Datos 3/2018 (5, diciembre), realizándose conforme a los principios de la declaración de Helsinki<sup>(19)</sup>.

### Resultados

Se estudiaron 760 pacientes con sospecha de TF, cuya media de edad era de 5,8 (DS=4,1) años; el 53,6% varones. Según el protocolo vigente, cumplían la definición de caso sospechoso 227 pacientes (34,2%). De estos, resultaron casos probables el 23,8% (N=54). En relación con la presencia de contacto previo, obtuvimos información de 517 pacientes, de los cuales, 174 tenían antecedente de contacto con un caso confirmado. El ámbito escolar fue el medio más frecuente de contacto (74%, N=129), seguido del entorno familiar (19%, N=33). El 42,2% (N=77) de los

niños con contacto previo resultaron contagiados (Tabla I).

El 71,6% (N=543) de las pruebas se solicitaron desde Atención Primaria y el 23,4% (N=177) desde Urgencias del HUG (Tabla I). Según la distribución temporal de PCR solicitadas, el mayor porcentaje (79,5%) se registró de abril a julio de 2018: 14,3% en las semanas 14 a 18 (N=109); 25,3% de la 18 a la 22 (N=192); 24,3% de la 23 a 26 (N=185); y un 15,5% entre la 27 y la 31 (N=118).

El 92,4% (N=652) de los niños estudiados presentaban síntomas (tos en accesos). En el 47% (N=306) la tos era paroxística, apareciendo de forma aislada en el 53,3% (N=163), asociada a otro síntoma (fiebre, vómito o estridor inspiratorio) en el 36,3% (N=111), y a dos o más síntomas en el 10,4% (N=32) (Fig. 2). El promedio de duración de la tos fue de 10,6 (DS=8,7) días (4,5% >2 semanas) (Tabla I).

La distribución geográfica, conocida en 752 niños, fue la siguiente: 43,4%, Guadalajara capital; 32,9%, resto del Corredor del Henares, y 23,7% otros municipios. Se conocía el Centro de Salud (CS) de referencia de 752 pacientes, adscritos a un total de 42 CS; siendo los más afectados: Alamin (25,8%),

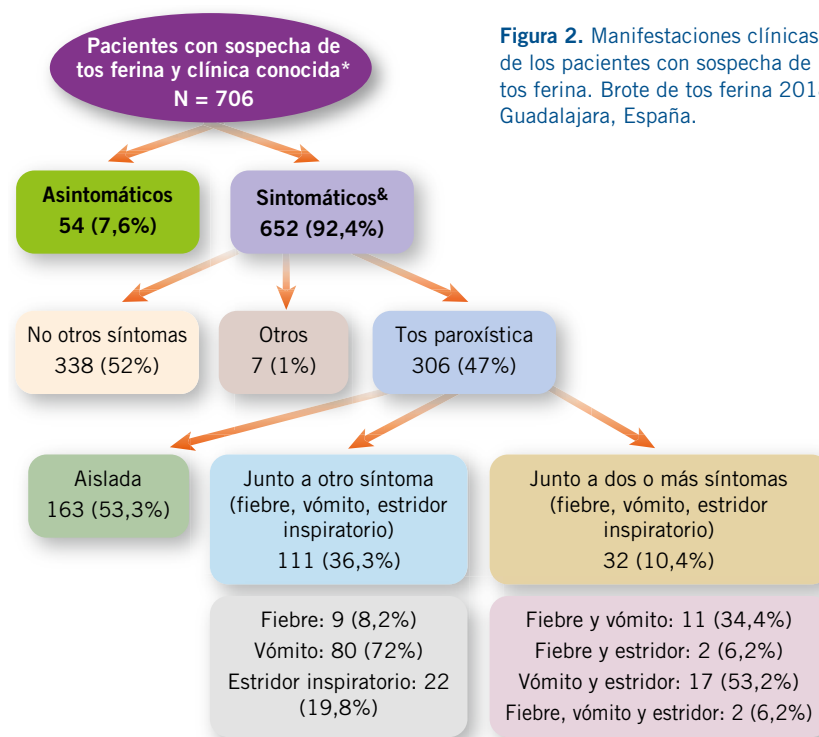
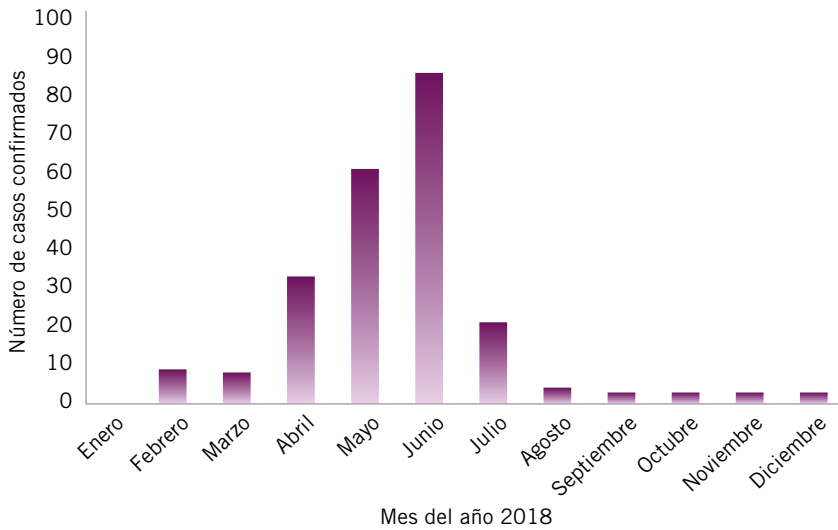


Figura 2. Manifestaciones clínicas de los pacientes con sospecha de tos ferina. Brote de tos ferina 2018; Guadalajara, España.

\*Clínica conocida: disponemos de datos en la historia clínica sobre la sintomatología o ausencia de la misma. & Sintomático: paciente que manifiesta tos en accesos.



**Figura 3.** Distribución de casos confirmados. Brote de tos ferina 2018; Guadalajara, España.

Azuqueca de Henares (20%), Alovera (8,5%), Guadalajara-Sur (6,5%) y Manantiales (6,5%), todos ellos pertenecientes al Corredor del Henares.

Se conocía el estado vacunal de 668 pacientes. Recibieron una vacunación correcta 642 pacientes (96,1%) y completaron la profilaxis primaria 342 niños

(51,2%). Entre la administración de la última dosis de vacuna y la sospecha de TF, transcurrieron un promedio de 37,9 meses (DS=31) (Tabla I). Respecto al tratamiento, obtuvimos información de 718 pacientes: el 52,2% (N=375) recibieron azitromicina; un 90,4% (N=339) como tratamiento, y el 9,6%

(N=36) restante como profilaxis. Desde el debut de la clínica hasta el inicio del tratamiento transcurrieron de media 11,6 días (DS=7,9) (Tabla I).

Resultaron casos confirmados de tos ferina 234 pacientes. Según el protocolo vigente, cumplieron criterio de solicitud de PCR un 32% (N=213); de estos, se confirmó TF en el 32,4% (N=69). De los casos probables, resultaron confirmados el 37% (N=20). La confirmación diagnóstica se produjo en el 34,2% de niños (N=141) y el 26,3% de niñas (N=93); en el 31,3% (N=201) de los pacientes adecuadamente vacunados y en el 32,1% (N=110) de los que habían completado vacunación (Tabla I). *Bordetella Pertussis* fue el patógeno aislado más frecuente (81,2%). Considerando solo los casos confirmados, la mayor onda epidémica se ratificó de abril a julio (87,1%) (Fig. 3), siendo la distribución zonal de casos variable a lo largo del brote ( $p=0,003$ ).

La tasa de sospecha fue de 19,1 por  $10^3$ , la mayor en los menores de 1 año (42,7/ $10^3$ ) y la menor a los 13 años (9,1/ $10^3$ ). La tasa de sospecha en el mayor

**Tabla II.** Tasa de sospecha y tasa de ataque del brote de tos ferina 2018 en la provincia de Guadalajara, CLM (Castilla-La Mancha), España

Edad (años)	Población, n° (censo INE, 1/1/18)	N° de casos sospechosos	Tasa de sospecha* (por $10^3$ )	N° casos sospechosos de abril-julio	Tasa de sospecha abril-julio (por $10^3$ )	N° de casos PCR+	Tasa de ataque** (por $10^3$ )
0	2.200	94	42,7	63	28,6	13	5,9
1	2.412	43	17,8	33	13,6	10	4,2
2	2.567	67	26,1	57	22,2	25	9,7
3	2.578	81	31,4	57	22,1	18	6,9
4	2.675	59	22	47	17,5	22	8,2
5	2.878	48	16,7	45	15,6	22	7,7
6	2.982	38	12,7	33	11	8	2,7
7	3.093	38	12,3	33	10,6	10	3,2
8	3.176	37	11,7	29	9,1	15	4,7
9	3.296	60	18,2	46	13,9	23	7
10	3.053	56	18,3	47	15,4	21	6,9
11	3.078	56	18,2	47	15,2	18	5,9
12	2.893	56	19,4	44	15,2	19	6,6
13	2.854	27	9,1	22	7,7	10	3,9
Total	39.735	760	19,1	603	15,1	234	5,9

\*Casos sospechosos a los que se realizó PCR; \*\*N° de casos PCR+.

Tabla III. Factores predictores de resultado positivo de tos ferina

<i>Variables</i>	<i>N total conocida</i>	<i>N (%)</i>	<i>Casos confirmados (PCR+) N (%)</i>	<i>OR</i>	<i>IC 95%</i>	<i>p-valor</i>
Sexo	760			0,7	0,5; 0,9	0,002
– Niñas		353 (46,4)	93 (26,3)			
– Niños		407 (53,6)	141 (34,2)			
Cumplen la definición de caso sospechoso <sup>‡</sup>	663	227 (34,2)	74 (32,6)	0,9	0,7; 1,1	0,360
Cumplen la definición de caso probable <sup>¶</sup>	227	54 (8,6)	20 (37)	0,7	0,4; 1,1	0,137
Cumplen criterio de solicitud de PCR	666	213 (32)	69 (32,4)	1,0	0,7; 1,4	0,989
Contacto previo con caso confirmado	517	174 (33,6)	77 (42,2)	2,7	1,8; 3,9	<0,0001
Procedencia de solicitud de la PCR	758			1,4	1,0; 2,1	0,051
– Ambulatoria		561 (74)	181 (32,3)			
– Hospitalaria		197 (26)	49 (24,9)			
Derivación hospitalaria por su pediatra	759	620 (81,7)	198 (32)	1,6	1,1; 2,4	0,039
Tos en accesos	706	652 (92,4)	209 (32)	4,6	1,8; 11,8	<0,0001
Dos o más síntomas concomitantes	652	143 (21,9)	44 (30,7)	0,6	-0,8; 2,1	0,424
Menos o 3 dosis de vacuna de TF*	662	110 (16,6)	21 (19)	2,2	1,3; 3,6	0,002
Pauta vacunal correcta	668	642 (96,1)	201 (31,3)	1,2	0,5; 3,0	0,636
Pauta vacunal completa	668	342 (51,2)	110 (32,1)	1,1	0,8; 1,5	0,557
<i>Variables</i>	<i>N total conocida</i>	<i>Media (DS)</i>	<i>Casos confirmados (PCR+) Media (DS)</i>	<i>Diferencia de medias*</i>	<i>IC 95%</i>	<i>p-valor</i>
Edad (años)	760	5,8 (4,1)	6,5 (3,9)	-1,0	-1,6; -0,3	0,002
Duración de la tos (días)	602	10,6 (8,7)	10,2 (7,6)	0,6	-0,8; 2,1	0,424
Tiempo desde el inicio de la clínica hasta el tratamiento (días)	296	11,6 (7,9)	11,5 (7,5)	0,3	-1,6; 2,2	0,743
Tiempo desde la última vacuna hasta la sospecha de TF (meses)	639	37,9 (31)	43,3 (30,6)	-7,9	-13; -2,7	0,003

*PCR: reacción en cadena de la polimerasa; TF: tos ferina. \*Diferencia de medias: media de casos no confirmados – media de casos confirmados por PCR. ‡Según protocolo vigente. ¶Pacientes con antecedente de contacto previo con caso confirmado.*

periodo epidémico (de abril a julio) fue 15,1 por 10<sup>3</sup>, siguiendo la misma distribución por edades; mayor en los menores de 1 año (28,6/10<sup>3</sup>) con la menor tasa en el grupo de 13 años (7,7/10<sup>3</sup>). La tasa de ataque global (casos confirmados) fue de 5,9 por 10<sup>3</sup>, mayor en el grupo de 2 y 4 años (9,7 y 8,2/10<sup>3</sup>; respectivamente); y menor, en el de 6 y 7 años (2,7 y 3,2/10<sup>3</sup>; respectivamente) (Tabla II).

Los factores predictores de TF se describen en la tabla III. Encontramos una correlación significativa y positiva entre la edad y el resultado positivo de PCR (Coef. de correlación de Pearson=3,112; p=0,002). El promedio de edad de los casos no confirmados fue un año inferior que en los confirmados (dif.

medias -1,0; IC 95% -1,6; -0,3). Presentar clínica supuso una probabilidad 4,6 veces superior de ser caso confirmado (IC 95% = 1,8-11,8). La confirmación diagnóstica es un 30% superior en los varones (OR<sub>niñas/niños</sub>=0,7; IC 95%=0,5-0,9); y 2,7 y 1,6 veces mayor en los niños que presentaron contacto previo con caso confirmado y en los derivados por su médico de AP (IC 95%=1,8-3,9 e IC 95%=1,1-2,4; respectivamente). También la PCR resultó 2,2 veces más probable en los que han recibido ≤3 dosis de vacuna (IC 95%=1,3-3,6). Finalmente, el promedio de tiempo transcurrido entre la fecha de la última vacuna y la sospecha de TF fue 8 meses inferior en los casos no confirmados (IC 95% -13 a -2,7).

## Discusión

Durante el brote de Guadalajara, declarado en enero de 2018, se confirmó TF en 59 de cada 10.000 niños (~90% entre abril y julio), de los que el 97% estaban correctamente vacunados. La mayoría se contagiaron en el ámbito escolar. Más de la mitad recibieron tratamiento. El tiempo promedio desde la última vacuna hasta la sospecha diagnóstica fue de 3 años. Cinco de los 35 CS implicados atendieron el mayor número de casos, con una tasa de ataque del 66% en el Corredor (53% en Guadalajara capital). Aunque más del 90% de los pacientes presentaban síntomas, con un promedio de duración

de 10 días, poco más de un tercio cumplieron la definición de caso sospechoso según protocolo. Resultaron indicadores de confirmación diagnóstica: la edad (el promedio en los casos confirmados es un año superior), el sexo masculino, la presencia de sintomatología y/o contacto previo, la derivación por parte de su pediatra, el paso del tiempo desde la última dosis de vacuna y el haber recibido  $\leq 3$  dosis de vacunas frente a TF.

La TF se sucede en ciclos cada 3-5 años. Para el control del brote de Guadalajara se divulgó el Protocolo de la RENAVE, modificado dos veces para adecuarse a la situación, medida aplicada en situaciones epidémicas similares<sup>(5,20,21)</sup>. El mayor número de casos sospechosos y confirmados se produjeron entre las semanas 14 a 31, distribución temporal semejante a la acontecida en Castellón (2000) y Sevilla (2016)<sup>(5,21)</sup>. La transmisión se inició durante meses lectivos y se disipó durante el periodo vacacional. En nuestra serie, el mayor índice de sospecha se produjo en el sexo masculino (~54%) ( $p=0,024$ ). Sin embargo, en la mayoría de los brotes declarados en España, se observa un predominio de afectación en mujeres<sup>(5,22)</sup>, a excepción del brote del 2015 en Valencia<sup>(23)</sup>.

La mayor incidencia de TF en España entre 1998 y 2016 se describe en los menores de un año, grupo etario más vulnerable, con la mayor tasa de hospitalización, que alcanzó un máximo en 2011 (206,3 por 100.000)<sup>(14)</sup>. En nuestro estudio, sin embargo, la probabilidad de ser enfermo aumenta con la edad y la mayor tasa de ataque se produce en el grupo de 2 y 4 años (Tabla III). Así, en España se viene observando un desplazamiento de la incidencia de TF hacia la adolescencia. Estudios publicados en Reino Unido y Australia, describen repuntes entre los 10 y los 14 años<sup>(24,25)</sup>. La implantación de la vacunación de TF a la gestante (2015), y las acciones preventivas podrían ser responsables del descenso de incidencia de TF en los primeros meses de vida<sup>(14,26)</sup>.

La definición clásica de TF requiere la presencia de tos en accesos y, al menos, uno de estos síntomas: tos paroxística, estridor inspiratorio o vómito inducido por la tos. El 92,4% de los pacientes de nuestra cohorte presentan tos en accesos ( $p<0,0001$ ); aunque,

el número de síntomas no aumenta la probabilidad de ser caso confirmado ( $p=0,150$ ) (Tabla III). La definición contempla asimismo una duración de la sintomatología  $>2$  semanas. En nuestra muestra, no observamos diferencias en la duración de la tos entre casos confirmados y sanos. Destacamos, además, el escaso porcentaje de casos sospechosos que cumplían la definición según protocolo, de los que solo una cuarta parte presentaron vínculo epidemiológico con caso confirmado, siendo en estos la probabilidad de padecer TF casi 3 veces superior. Aunque el 68% de las PCR solicitadas no estaban indicadas según protocolo, la proporción de resultados positivos resultó similar en los casos indicados y en los no indicados. De ello deducimos que en contexto de brote, los criterios de solicitud de exudado nasofaríngeo deben ser menos restrictivos.

El ámbito escolar es el medio de transmisión más frecuente en brotes de TF<sup>(1,5,6)</sup>, mientras que la transmisión intrafamiliar lo es en los menores de un año<sup>(27)</sup>. El agente etiológico más habitual es *Bordetella pertussis*. Se estima que *B. Parapertussis* representa del 2 al 20% del total de casos, en concordancia con lo observado en nuestra cohorte (18,8%)<sup>(28)</sup>, causando cuadros más leves, incluso subclínicos y, por tanto, infradiagnosticados<sup>(29)</sup>. La vacunación es una de las principales estrategias preventivas. En nuestra serie destaca el elevado porcentaje de vacunación y adecuado seguimiento vacunal (96,1%), aunque únicamente la mitad de los pacientes habían completado 5 dosis. No tuvimos en cuenta la composición de la vacuna administrada, ya que de entre los 5 antígenos que puede contener, ninguno de forma aislada es determinante de eficacia<sup>(30)</sup>. Diferentes estudios han ratificado que la vacunación frente a la TF confiere una protección limitada de unos 4-7 años. De hecho, estimamos que en los casos confirmados, transcurrieron de media 4 años desde la última vacuna hasta la sospecha de TF; y en los descartados, el promedio fue de 3 años ( $p=0,003$ ).

El objetivo del tratamiento con azitromicina es disminuir la contagiosidad<sup>(31,32)</sup>. Organismos internacionales recomiendan, además, tratar precozmente a convivientes asintomáticos, pues más allá de los 12-14 días de inicio de la

clínica o contacto con caso confirmado, disminuye la efectividad<sup>(10)</sup>. Debido a las modificaciones en la definición de caso realizadas por la CSCM (Consejería de Sanidad de Castilla-La Mancha), por las que se disminuyó el número de días de tos para la consideración de caso, el tratamiento se inició antes de estos 12-14 días (media=11,6 días). En este sentido, se actuó en el periodo ventana de efectividad terapéutica.

La mayor tasa de sospecha se produjo en los menores de un año (42,7/10<sup>3</sup>), probablemente por su mayor susceptibilidad y porque continúan siendo los más frecuentemente afectados por TF<sup>(1)</sup>. No obstante, la mayor incidencia confirmada resultó en el grupo de 2 años (9,7/10<sup>3</sup>), pudiendo ser indicativo de la protección de la vacunación en las embarazadas. Por otro lado, la tasa de ataque global (confirmada) fue próxima al 6%, cifra muy inferior a la indicada en otras series, sugiriendo que un elevado porcentaje de población es diagnosticada sin realización de pruebas complementarias. Esto es lo que indicó el protocolo readaptado de la CSCM, por el que desde el 25 de mayo al 30 de septiembre del 2018, no se solicitó escobillado nasofaríngeo a los casos probables.

Respecto a las limitaciones del estudio, consideramos como sospechosos todos los pacientes a los que se solicitó PCR, sin considerar otros posibles motivos de solicitud. Además, debido a las modificaciones del protocolo, desde el 25 de mayo al 30 de septiembre del 2018 no se solicitó escobillado nasofaríngeo a los casos probables, por lo que hay un grupo importante de pacientes que no se incluyeron en el estudio. Así, probablemente se subestimó la tasa de ataque global. De otra parte, la recogida de datos se realizó de la historia clínica informatizada, implicando un carácter subjetivo. Es más, en algunos pacientes, el número de historia clínica hospitalaria y el Código de Identificación Autonómica Sanitaria (CIAS) no coincidían, no siendo posible en estos el acceso a la historia de Atención Primaria (AP).

En 2018, se sospechó TF en 19 de cada 1.000 niños de Guadalajara, una tasa ocho veces superior a la media regional, el mayor repunte desde que la TF es de declaración obligatoria individualizada (1997). La adhesión a los protocolos para solicitar prueba con-

firmatoria fue escasa, y no predijeron adecuadamente el diagnóstico. A pesar de la definición clásica de TF, no encontramos asociación entre el número de síntomas o la duración de estos con la confirmación diagnóstica. La orientación diagnóstica por parte del pediatra habitual ante un niño con tos y/o el contacto previo con caso confirmado serían los mejores predictores de enfermedad. La probabilidad de confirmación diagnóstica es igualmente mayor si ha recibido  $\leq 3$  vacunas y/o han transcurrido  $\geq 4$  años desde la última dosis. Tener una pauta vacunal correcta y/o completa no implican protección. Para asegurar el control de TF y acometer futuros brotes, se requeriría una revisión multidisciplinar y coordinada de los mismos que tuviera además en cuenta la capacidad predictiva de las variables analizadas.

## Agradecimientos

Agradecer la especial contribución de ejecución y elaboración del estudio al departamento de Medicina Preventiva y Salud Pública del HUG. La colaboración del departamento de microbiología clínica del centro. Y de todo el personal implicado en el control y manejo del brote: auxiliares, enfermería y médicos o pediatras del ámbito de Atención Primaria y Hospitalaria.

## Bibliografía

- Campins M, Moreno-Pérez D, Gil-de Miguel A, González Romo F, Moraga-Llop FA, Aristegui-Fernández J, et al. Tos ferina en España. Situación epidemiológica y estrategias de prevención y control. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Tos ferina. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31: 240-53.
- European Centre for Disease Prevention and Control. Pertussis. In: ECDC. Annual epidemiological report for 2017. Stockholm: ECDC; 2019.
- Ciofi degli Atti ML, Salmaso S, Bella A, Arigliani R, Gangemi M, Chiamenti G, et al. Pediatric sentinel surveillance of vaccine-preventable diseases in Italy. *Pediatric Infect Dis J*. 2002; 21: 736-8.
- Kimbelin DW, Brady MT, Jackson MA, Long SS. 2015 Report of the Committee on Infectious Diseases: Pertussis Whooping cough. Red Book 30<sup>th</sup> ed. 608-21.
- Porras-Povedano M, Roldán-Garrido A, Santacruz-Hamer V. Brote epidémico por tos ferina en Écija (Sevilla), 2016. *Rev Esp Salud Pública*. 2017; 91: e1-10.
- Llamas A, Ruiz de Valbuena M, Maíz L. Tos en el niño. *Arch Bronconeumol*. 2014; 50: 294-300.
- Pacheco A, de Diego A, Domingo C, Llamas A, Gutiérrez R, Naberan K, et al. Tos crónica. *Arch Bronconeumol*. 2015; 51: 579-89.
- Zouari A, Smaoui H, Kechrid A. The diagnosis of pertussis: which method to choose. *Crit Rev Microbiol*. 2012; 38: 111-21.
- World Health Organization. Recommended standards for surveillance of selected vaccine-preventable diseases. Immunization surveillance, assessment and monitoring. WHO; 2003.
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Recommended antimicrobial agents for treatment and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC guidelines. *MMWR*. 2005; 54: 1-6.
- Devasia RA, Jones TF, Collier B, Schaffner W. Compliance with azithromycin versus erythromycin in the setting of a pertussis outbreak. *Am J Med Sci*. 2009; 337: 176-8.
- Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Coberturas de vacunación. Datos estadísticos [Internet]. mscbs.gob.es. Disponible: [mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromoción.html](http://mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/prevPromoción.html).
- World Health Organization (WHO). Pertussis vaccines: WHO position paper. *Weekly Epidemiol Rec*. 2010; 90: 433-60.
- Torres de Mier MV, López-Perea N, Masa Calles J. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica (RENAVE). Situación de la Tos ferina en España, 1998-2016. Análisis preliminar del Impacto de la Vacunación de Tos ferina en Embarazadas. *Boletín Epidemiológico Semanal*. CNE. Instituto de Salud Carlos III. 2018; 26(4).
- Morga-Llop FA, Campis-Martí M. Vacuna de la tos ferina. Reemergencia de la enfermedad y nuevas estrategias de vacunación. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2015; 33: 155-61.
- Campins M, Moreno-Pérez D, Gil-de Miguel Á, González-Romo F, Moraga-Llop FA, Aristegui-Fernández J, et al. Tos ferina en España. Situación epidemiológica y estrategias de prevención y control. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Tos ferina. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31: 240-53.
- Revisión del programa de vacunación frente a tos ferina en España. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Grupo de trabajo Tos Ferina 2012 de la Ponencia de Programa y registro de vacunaciones. Madrid: Ministerio de sanidad, servicios sociales e igualdad; 2013. p. 103.
- Lanotte P, Plouzeau C, Burucoa C, Grélaud C, Guillot S, Guiso N, et al. Evaluation of four commercial real-time PCR assays for detection of *Bordetella* spp. in nasopharyngeal aspirates. 2011; 49: 3943-6.
- Asociación Médica Mundial (WMA). Declaración de Helsinki de la Asociación Médica Mundial. Principios éticos para las investigaciones médicas en seres humanos (2013). Madrid: Instituto de Salud Carlos III; 2013.
- Torres J, Godoy P, Artigues A, Codina G, Bach P, Mòdol I, et al. Brote de tos ferina con elevada tasa de ataque en niños y adolescentes bien vacunados. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2011; 29: 564-7.
- González F, Moreno A, Amela C, Pachón I, García A, Herrero C, et al. Estudio de un brote epidémico de tos ferina en Castellón. *Rev Esp Salud pública*. 2002; 76: 311-9.
- Protocolos de enfermedades de declaración obligatoria. Centro Nacional de Epidemiología. Instituto de Salud Carlos III. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Madrid, 2016.
- Míguez-Santiyán A, Ferre-Estremes R, Chover-Lara JL, Alberola-Enguñanos J, Nogueira-Coito JM, SalazarCifre A. Early intervention in pertussis outbreak with high attack rate in cohort of adolescents with complete acellular pertussis vaccination in Valencia, Spain, April to May 2015. *Euro Surveill*. 2015; 20: 21183.
- Laboratory confirmed cases of pertussis reported to the enhanced pertussis surveillance programme in England: annual report for 2015. *HPR*. 2016; 10: 4.
- Rosewell A, Spokes P, Gilmour R. New South Wales annual vaccine-preventable disease report, 2013. *WPSAR*. 2015; 6: 37-44.
- Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Asociación Española de Pediatría [Internet]. Junio 2019. [vacunasaepd.org](http://vacunasaepd.org). Disponible en: [vacunasaepd.org/documentos/manual/cap-39](http://vacunasaepd.org/documentos/manual/cap-39).
- Edwards KM. Overview of Pertussis. *Pediatr Infect Dis J*. 2005; 24: 104-8.
- Leber AL. Pertussis. *Clin Lab Med*. 2014; 34: 237-55.
- Bergfors E, Trollfors B, Taranger J, Lagergård T, Sundh V, Zackrisson G. Parapertussis and pertussis: Differences and similarities in incidence, clinical course, and antibody responses. *Int J Infect Dis*. 1999; 3: 140-6.
- Edwards KM, Decker MD. Vacuna anti-tos ferina. En: Plotkin SA, Orenstein WA, Picazzo J, editores. *Vacunas*. 1<sup>a</sup>. Ed. ACINDES; 2007. p. 481-534.
- American Academy of Pediatrics. Pertussis (whooping cough). En: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, editors. *Red Book*: 2012. *Can Commun Dis Rep*; 2003. p. 2953-23.
- Srinivasan R, Yeo TH. Are new macrolids effective in eradicating carriage of pertussis. *Arch Dis Child*. 2005; 54: 1-16.