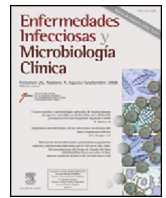




Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica

www.elsevier.es/eimc



Original

Diferencias clínicas y epidemiológicas entre las infecciones por *Bordetella pertussis* y por virus respiratorio sincitial en lactantes: estudio de casos controles emparejados

Francisco Giménez-Sánchez^{a,*}, Elena Cobos-Carrascosa^a, Miguel Sánchez-Forte^a, María Ángeles López-Sánchez^a, Yolanda González-Jiménez^a y Ernestina Azor-Martínez^b

^a Unidad de Gestión Clínica de Pediatría, Complejo Hospitalario Torrecárdenas, Almería, España

^b Centro de Salud Virgen del Mar, Almería, España

INFORMACIÓN DEL ARTÍCULO

Historia del artículo:

Recibido el 15 de marzo de 2013

Aceptado el 17 de junio de 2013

On-line el 18 de septiembre de 2013

Palabras clave:

Tos ferina

Infecciones respiratorias

Bronquiolitis

Virus respiratorio sincitial

Vacunas

R E S U M E N

Introducción: En los últimos años se ha descrito un incremento de casos de tos ferina, fundamentalmente en lactantes de corta edad. La presentación clínica de esta enfermedad es muy similar a la producida por el virus respiratorio sincitial (VRS), lo que dificulta el diagnóstico adecuado.

Objetivo: Comparar las características clínico-epidemiológicas de la infección por *Bordetella pertussis* y VRS en lactantes ingresados en el hospital.

Material y métodos: Estudio analítico de casos y controles emparejados durante los años 2008 a 2011. Se incluyeron como casos los niños ingresados con tos ferina confirmada mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en aspirado nasofaríngeo, y como controles pacientes con infección respiratoria de la edad, el sexo y el periodo de ingreso (1:2). Se compararon variables demográficas, clínicas, analíticas y parámetros de gravedad.

Resultados: Se incluyeron 78 pacientes (26 casos de tos ferina y 52 controles VRS positivos). Las características sociodemográficas fueron similares en ambos grupos. Los casos tuvieron más días de síntomas previos al ingreso, mayor estancia hospitalaria y mayor frecuencia de episodios de apneas, cianosis y leucocitosis, con mayor porcentaje de linfocitos, mientras que en las infecciones por VRS la fiebre, los vómitos y el tiraje fueron más frecuentes. No hubo diferencias en el resto de síntomas.

Conclusiones: La presentación clínica de la tos ferina en lactantes es similar a la infección por VRS, aunque existen algunas características que pueden ayudar a diferenciar ambos cuadros clínicos.

© 2013 Elsevier España, S.L. Todos los derechos reservados.

Clinical and epidemiological differences between *Bordetella pertussis* and respiratory syncytial virus infections in infants: A matched case control study

A B S T R A C T

Introduction: An increase in cases of pertussis, mainly in young infants, has been reported in the last few years. The clinical presentation of this disease is very similar to that produced by respiratory syncytial virus (RSV), which makes the diagnosis difficult.

Objective: To compare the clinical and epidemiological characteristics between *Bordetella pertussis* and RSV infections in infants admitted to hospital.

Material and methods: An analytical matched case-control study was conducted during the period 2008–2011. Cases were defined as infants admitted with pertussis confirmed by PCR in nasopharyngeal aspirate. Each case was matched by age, sex and date of admission to two controls defined as patients with

Keywords:

Whooping cough

Respiratory infections

Bronchiolitis

Respiratory syncytial virus

Vaccines

* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: franciscogimenezsanchez@gmail.com (F. Giménez-Sánchez).

RSV infection detected by immunochromatography in nasal aspirate. Demographic, clinical, laboratory data were compared.

Results: Seventy eight patients (26 cases of pertussis and 52 controls RSV+) were included. Sociodemographic characteristics were similar in both groups. Cases had more days of symptoms prior to admission, longer hospital stays, and increased frequency of epidemic wave environment. Apnoea and cyanosis were more frequent. Cases of pertussis had more likely to have apnoea, cyanosis, and lymphocytosis while RSV infections had more frequent fever, vomiting and respiratory distress.

Conclusions: The clinical presentations of pertussis and RSV infection are similar, but there are some characteristics that can help to distinguish between them.

© 2013 Elsevier España, S.L. All rights reserved.

Introducción

La tos ferina es una enfermedad infecciosa aguda causada por la bacteria gramnegativa *Bordetella pertussis*, que durante el siglo xx fue considerada una causa muy importante de mortalidad infantil. En los años cuarenta se desarrollaron las primeras vacunas frente a la tos ferina, que fueron incorporadas al calendario vacunal español en la década de los sesenta. Desde entonces ha habido un gran descenso de la mortalidad y de la incidencia a nivel mundial. No obstante, según la Organización Mundial de la Salud (OMS) la tos ferina representa la quinta causa de mortalidad en niños menores de 5 años, estimándose casi 200.000 muertes en el año 2008, por lo que resulta una de las enfermedades inmunoprevenibles peor controlada¹⁻³.

El cuadro clínico de la tos ferina no siempre se presenta de la manera clásica, y a veces resulta difícil distinguirla de otras infecciones respiratorias en recién nacidos y lactantes como la bronquiolitis, causada fundamentalmente por el virus respiratorio sincitial (VRS)⁴. Sin embargo, el tratamiento y el manejo de ambas infecciones son diferentes. Con frecuencia, los cuadros de tos ferina pueden diagnosticarse con retraso, o incluso no diagnosticarse. Por otra parte, la coinfección por *B. pertussis* y VRS es un factor a tener en cuenta en casos de bronquiolitis en lactantes no vacunados frente a tos ferina⁵. Algunos estudios han comparado la presentación clínica de infección por *B. pertussis* con otros cuadros respiratorios en lactantes. No obstante, no existen estudios que comparen las características clínicas de la tos ferina y la bronquiolitis por VRS directamente a través de la metodología de casos-controles emparejados^{6,7}.

Pacientes y métodos

Estudio retrospectivo, observacional y analítico de casos y controles emparejados por edad, sexo y periodo de ingreso durante los años 2008 a 2011 en el Hospital Torrecárdenas de Almería. Se incluyeron como casos los niños ingresados con tos ferina confirmada mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) en aspirado nasofaríngeo. Para la determinación en aspirado nasofaríngeo se utilizó el kit LightMx B (Roche diagnostics, Hilden, Manheim, Alemania), extrayendo previamente 200 µl del aspirado nasofaríngeo con el sistema automático Nuclisens® EasyMAG® (BioMérieux, Marcy l'Etoile). Esta determinación se realizó en los pacientes que ingresaban con diagnóstico de infección respiratoria con inmunocromatografía para VRS e influenza negativas en aspirado nasal y en aquellos con síntomas sugerentes de tos ferina

Se seleccionaron como controles con infección aguda por VRS diagnosticados por inmunocromatografía en aspirado nasal. Los casos y controles se emparejaron en función de la edad, el sexo y el periodo de ingreso (1:2). Quedaron excluidos aquellos sin diagnóstico etiológico confirmado. Se compararon variables demográficas (edad, sexo, país de origen), antecedentes epidémicos en el ambiente familiar, antecedentes personales (edad gestacional <37 semanas, enfermedad crónica cardiológica,

pulmonar, metabólica o renal), clínicas (presencia de apneas, crisis de cianosis, tos, rinores, vómitos, fiebre, tiraje, polipnea según los valores de referencia por edad), analíticas (recuento de leucocitos, porcentaje de neutrófilos y valores de PCR) y parámetros de gravedad medidos como estancia hospitalaria, complicaciones, necesidad de oxigenoterapia, ingreso en la UCI y muerte. Se realizaron test de chi cuadrado o test de Fisher para variables cualitativas, t de Student para comparación de medias y cálculo de *odds ratio* (OR).

Resultados

Durante el periodo de estudio se ingresaron 26 casos de tos ferina confirmados que fueron emparejados con 52 controles de bronquiolitis VRS positivo diagnosticados mediante inmunocromatografía en aspirado nasal. En 2 casos (7,4%) se detectó coinfección por *B. pertussis* y VRS.

Estudio de casos-controles: tos ferina vs bronquiolitis virus respiratorio sincitial positivo

No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en la edad, sexo, antecedente de prematuridad, antecedentes de vacunación, lugar de nacimiento y país de origen de los padres (tabla 1). Sin embargo, se encontró que en el 42% de los casos de tos ferina había algún miembro familiar cursando cuadro de tos prolongada, mientras que en los casos de tos ferina este antecedente estuvo presente en solo el 4% de los casos ($p < 0,001$; OR: 21,0; IC95%: 4,1-107,1). Al estudiar los antecedentes vacunales, 20 casos (71%) no habían recibido ninguna dosis de vacuna frente a la tos ferina (DTPa-polio-Hib), 3 casos con una dosis (11,5%) y 3 casos con 2 dosis (11,5%). En ningún caso se había recibido la primovacunación completa (3 dosis). Los casos de tos ferina tuvieron más días de clínica previa al ingreso (diferencia de medias: 3,73; IC95%: 2,26-5,21) y mayor estancia hospitalaria (diferencia de medias: 2,54; IC95%: 0,84-4,24) que los controles VRS positivos.

Los síntomas más característicos de la tos ferina fueron la presencia de apneas (24% vs 7%; $p = 0,05$; OR: 4,4; IC95%: 1,16-16,85) y cianosis (70% vs 5,8%; $p < 0,001$, OR: 36,7; IC95%: 8,77-153,97) (tabla 2). En los casos VRS positivos predominaron la fiebre (44% vs 19%; $p = 0,03$), los vómitos (25% vs 7%; $p < 0,001$) y el tiraje respiratorio (92% vs 52%; $p < 0,001$). No se encontraron diferencias entre ambos grupos respecto a la presencia de taquipnea, tos o rinores. Los casos de tos ferina presentaron más del doble de complicaciones, el doble de ingresos en la UCI pediátrica y mayor frecuencia de ventilación mecánica, aunque sin diferencias estadísticamente significativas. Las necesidades de oxigenoterapia fueron similares en ambos grupos. Se produjeron 2 muertes causadas por *B. pertussis*, aunque uno de ellos estaba coinfectado con VRS.

Al comparar los datos analíticos en sangre al ingreso de ambos grupos, los casos de tos ferina presentaron un número mayor de leucocitos y un mayor porcentaje de linfocitosis en comparación con las infecciones por VRS, donde el porcentaje de neutrófilos fue

Tabla 1

Comparación de las características epidemiológicas entre los casos de tos ferina y bronquiolitis por VRS

	Casos de tos ferina (n = 26)	Casos de VRS (n = 52)	p
Edad media	1,97 ± 1,27	1,98 ± 2,32	0,98
Sexo (% varones)	54	58	0,74
Prematuridad (%)	15	25	0,33
Enfermedad de base (%) ^a	0	7	0,15
Vacunación DTPa (%) ^b	23	28	0,58
Ambiente epidémico familiar (%)	46	4	<0,001
Padres de origen extranjero (%)	15	10	0,45
Media de días con síntomas previos al ingreso	6,4 ± 4,6	2,7 ± 1,9	<0,001
Media de días de hospitalización	7,7 ± 4,1	5,2 ± 4,1	0,004

^a Enfermedad crónica pulmonar, renal, cardiológica, digestiva, inmunológica o metabólica.^b Al menos una dosis de vacuna DTPa.**Tabla 2**

Característica clínicas de los pacientes ingresados con tos ferina (casos) y con bronquiolitis por VRS (controles)

	n (%)		OR	IC 95%	p
	Casos	Controles			
Tos	26 (100)	42 (98)	1,5	1,3–1,8	0,15
Rinorrea	11 (42)	32 (61)	0,4	0,2–1,2	0,11
Apneas	6 (24)	3 (7)	4,4	1,16–16,85	0,05
Cianosis	18 (70)	3 (5,8)	36,7	8,7–153,9	<0,001
Fiebre	5 (19)	23 (44)	0,3	0,1–0,9	0,03
Vómitos	2 (7)	13 (25)	0,2	0,0–0,9	<0,001
Tiraje	13 (50)	48 (92)	0,09	0,02–0,35	<0,001
Oxigenoterapia	13 (50)	21 (40)	1,5	0,6–3,8	0,42
Ingreso en la UCI pediátrica	3 (11)	3 (6)	2,1	0,39–11,37	0,37
Ventilación mecánica	3 (11)	1 (2)	6,6	0,7–67,4	0,07
Complicaciones	5 (19)	4 (8)	2,8	0,7–11,7	0,13

mayor. No se encontraron diferencias en los niveles de PCR entre ambos grupos (tabla 3).

Discusión

Desde la introducción en España de la vacuna de células completas frente a la tos ferina en la década de los sesenta y posteriormente la vacuna acelular en los años noventa, los casos de tos ferina han disminuido enormemente, pasando a ser una enfermedad con una escasa mortalidad en comparación con la época prevacunacional. No obstante, durante este tiempo esta enfermedad se ha seguido presentando con mayor o menor frecuencia fundamentalmente en recién nacidos y lactantes menores de 6 meses no inmunizados o inmunizados parcialmente⁸. Sin embargo, los casos de tos ferina en nuestro medio han experimentado un incremento importante en los últimos años⁹. Este fenómeno se ha observado en todo el país y ha sido descrito en la mayoría de países industrializados con una vigilancia epidemiológica adecuada^{10–13}. La incorporación reciente del diagnóstico mediante PCR en aspirado nasofaríngeo ha significado un importante avance que ha permitido mejorar la detección de casos respecto al cultivo de aspirado nasal o la serología utilizados en el pasado¹⁴. El uso de la PCR permite hacer un diagnóstico temprano de la tos ferina evitando la confusión con otros cuadros respiratorios, facilitando el tratamiento y el manejo de los pacientes. La bronquiolitis es una infección respiratoria causada principalmente por el VRS que, al igual que la tos ferina, afecta a recién nacidos y lactantes a edades muy tempranas^{15,16}. Nuestro

estudio de casos controles emparejados encuentra un porcentaje de coinfección similar a otros estudios, aunque la mayoría de estos lo hace a partir de casos de bronquiolitis⁵. Incluso, recientemente se ha sugerido un curso más atenuado en los casos de coinfección¹⁷. En nuestra corta casuística, uno de los casos coinfectados falleció. Al estudiar los factores demográficos no se encontraron diferencias, aspecto influenciado por la metodología usada de emparejamiento de casos. El 77% de los casos de tos ferina no habían recibido ninguna dosis de vacuna DTPa, sin diferencias con los casos de bronquiolitis. Hay que tener en cuenta que la edad media de los pacientes estaba en torno a los 2 meses de edad, lo que indica la necesidad de tener en cuenta el diagnóstico de tos ferina en los lactantes no vacunados con síntomas de infección respiratoria. Por otra parte, la edad media coincide en la edad en la que se inicia la vacunación a tos ferina, lo que indica la necesidad de no retrasar la vacunación más allá de esta edad, a no ser que haya contraindicaciones reales para ello. Un hallazgo de este estudio es que en casi la mitad de los casos se encontró que algún miembro de la familia o conviviente había padecido o estaba padeciendo un cuadro respiratorio, dato que se encontró en menos del 4% de los casos de infección por VRS. Estos datos podrían sugerir un origen potencial del contagio dentro del ámbito familiar en los casos de tos ferina, aspecto estudiado específicamente en otros estudios¹⁸.

Al comparar la presentación clínica de ambas infecciones, destacaba la mayor duración de los síntomas previamente al ingreso en los casos de tos ferina, casi el doble que en los casos de bronquiolitis, lo que podría estar influenciado por factores como el

Tabla 3

Resultados de laboratorio al ingreso hospitalario

	Casos (tos ferina) (n = 26)	Controles (VRS) (n = 52)	p
Leucocitos (células/mm ³)	16,671 ± 7,827	11,241 ± 3,869	0,002
Linfocitos (%)	60 ± 11	40 ± 10	<0,001
Neutrófilos (%)	28 ± 11	41 ± 14	<0,001
PCR (mg/dl)	0,66 ± 1,23	1,14 ± 1,57	0,179

PCR: proteína C reactiva.

diagnóstico más tardío en estos casos y una presentación menos aguda. Además, los casos de tos ferina tuvieron una mayor estancia hospitalaria, probablemente influenciada por la mayor duración del cuadro clínico. No obstante, no se encontró mayor número de complicaciones o ingresos en la UCI pediátrica en ambos grupos, aunque el número limitado de casos no permite sacar conclusiones. La presencia de cianosis y apneas se asoció con mayor frecuencia a la tos ferina, mientras que la fiebre, los vómitos y el tiraje respiratorio se relacionaron más con la infección por VRS. Igualmente, la presencia de leucocitos y mayor porcentaje de linfocitos fue más característica en los casos de tos ferina. Algunos estudios que han intentado encontrar factores predictivos de infección por *B. pertussis* coinciden con nuestros datos en que la ausencia de distrés respiratorio y la elevación de leucocitos y linfocitos se encuentran con mayor frecuencia^{7,19}. Incluso se ha sugerido que un recuento de linfocitos menor de 9.400 células/ μ l prácticamente casi excluye la enfermedad⁷.

Nuestro estudio tiene varias limitaciones, como el corto periodo de tiempo estudiado (4 años), con un número pequeño de pacientes, y la no inclusión de pacientes extrahospitalarios. Por otra parte, es posible que la sospecha diagnóstica en algunos casos haya podido focalizar a los investigadores en la realización de la anamnesis con los familiares. Sin embargo, es el primer estudio de casos emparejados que compara las características de las infecciones por *B. pertussis* y VRS en un grupo de edad donde los hallazgos clínicos pueden ser muy parecidos.

Como conclusión, nuestros datos demuestran que en el caso de los recién nacidos y lactantes de corta edad el cuadro clínico producido por *B. pertussis* es similar al producido por el VRS, aunque la presencia de crisis de cianosis, leucocitosis y mayor porcentaje de linfocitos se asocia con mayor frecuencia a los casos de tos ferina, nada con el VRS, hallazgos que pueden sugerir el diagnóstico y la priorización de realización de test microbiológicos.

Conflicto de intereses

Todos los autores declaran no tener conflicto de intereses en el artículo.

Bibliografía

1. WHO. Pertussis vaccines: WHO position paper. *Week Epidemiol Rec.* 2010;85:385–400.

2. Cherry JD. The present and future control of pertussis. *Clin Infect Dis.* 2010;51:663–7.
3. Heininger U, Klich K, Stehr K, Cherry JD. Clinical findings in *Bordetella pertussis* infections: Results of a prospective multicenter surveillance study. *Pediatrics.* 1997;100:E10.
4. Sotomayor J, Wiener LB, McMillan JA. Inaccurate diagnosis in infants with pertussis. An eight-year experience. *Am J Dis Child.* 1985;139:724–7.
5. Nuolivirta K, Koponen P, He Q, Halsokalo A, Korppi M, Vesikari T, et al. *Bordetella pertussis* infection in nonvaccinated infants admitted for bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:1013–5.
6. Cosnes-Lambe C, Raymond J, Chalumeau M, Pons-Catalano C, Moulin F, de Suremain N, et al. Pertussis and respiratory syncytial virus infections. *Eur J Pediatr.* 2008;167:1017–9.
7. Guinto-Ocampo H, Bennett JE, Attia MW. Predicting pertussis in infants. *Pediatr Emerg Care.* 2008;24:16–20.
8. Red Nacional de Vigilancia Epidemiológica de España. Área de Vigilancia de la Salud Pública. Centro Nacional de Epidemiología, Instituto de Salud Carlos III. Situación de la tos ferina en España 2009. Disponible en: www.isciii.es [consultado 1 Feb 2013].
9. Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Andalucía. Informe semanal 2011; 16, n.º 52.
10. De Greeff SC, de Melker HE, van Gageldonk PGM, Schellekens JFP, van der Klis FRM, Mollema L, et al. Seroprevalence of Pertussis in the Netherlands: Evidence for increased circulation of *Bordetella pertussis*. *PLoS One.* 2010;5:e14183. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0014183>.
11. Hallander HO, Andersson MI, Gustafsson L, Ljungman M, Netterlid E. Seroprevalence of pertussis antitoxin (anti-PT) in Sweden before and 10 years after the introduction of a universal childhood pertussis vaccination program. *APMIS.* 2009;117:912–22.
12. CDC, ACIP. Prevention of tetanus, diphtheria, and pertussis among adolescents: Use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid and acellular pertussis vaccines. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2006;55:RR-3.
13. California Department of Public Health, Immunization Branch. Pertussis report. Noviembre 2011. Disponible en: <http://www.cdph.ca.gov/programs/immunize/Documents/PertussisReport2011-11-10.pdf> [consultado 3 Nov 2012].
14. Fisman DN, Tang P, Hauck T, Richardson S, Drews SJ, Low DE, et al. Pertussis resurgence in Toronto, Canada: A population-based study including test-incidence feedback modeling. *BMC Public Health.* 2011;11:694.
15. Bamberger E, Srugo I, Abu Raya B, Segal E, Chaim B, Kassis I, et al. What is the clinical relevance of respiratory syncytial virus bronchiolitis? Findings from a multicenter, prospective study. *Eur J Microbiol Infect Dis.* 2012;31:3323–30.
16. Corneli HM, Zorc JJ, Holubkov R, Bregstein JS, Brown KM, Mahajan P, et al. Bronchiolitis: Clinical characteristics associated with hospitalization and length of stay. *Pediatr Emerg Care.* 2012;28:99–103.
17. Raya BA, Bamberger E, Kassis I, Kugelman A, Srugo I, Miron D. *Bordetella pertussis* infection attenuates clinical course of acute bronchiolitis. *Pediatr Infect Dis J.* 2013;32:619–21.
18. Kowalik F, Barbosa AP, Fernandes VR, Carvalho PR, Avila-Aguero ML, Goh DY, et al. Prospective multinational study of pertussis infection in hospitalized infants and their household contacts. *Pediatr Infect Dis J.* 2007;26:238–42.
19. Lukic-Grlic A, Bace A, Lokar-Kolbas R, Loffler-Badzek D, Drazenov V, Bozicov J, et al. Clinical and epidemiological aspects of respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections. *Eur J Epidemiol.* 1999;15:361–5.