



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  
Para uso de profesionales de la salud

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**

### **Para uso de profesionales de la salud**

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 perjuicios 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](http://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](mailto: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 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

## **Equipo desarrollador (en orden alfabético por apellido)**

José Orlando Castillo

Nidia Ángela Cepeda

Claudia M. Granados

Yaniz Rocío Hernández

Luz Yanet Maldonado

Ana Cristina Mariño

Efraín Andrés Montilla Escudero

Doris Parra

Carlos E. Rodríguez

Patricia Salgado

Adriana Paola Ulloa Virgüez

Andrea Patricia Villalobos

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

Pablo Alonso Coello

Carlos Guillermo Garcés Samudio

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

Clara Echeverría

Catalina Forero

Juan Manuel Lozano León

Ana Cristina Mariño

## **Representante de los pacientes**

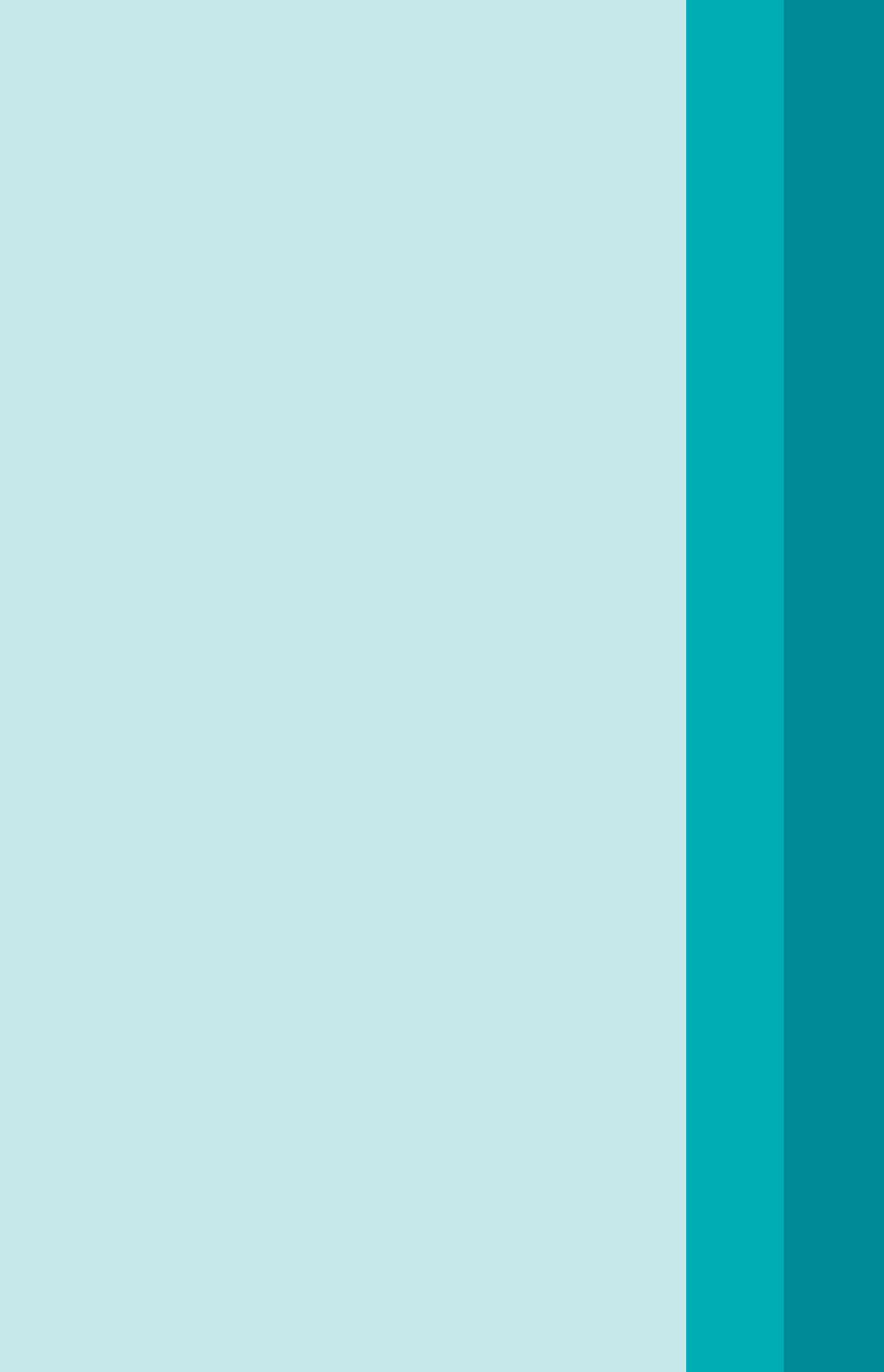
Juana I. Estrada

## **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

9	<i>Preguntas clínicas</i>
13	<i>Introducción</i>
13	<i>1. Antecedentes</i>
13	<i>2. Objetivos de la guía</i>
14	<i>3. Búsqueda, selección y resumen de la evidencia</i>
16	<i>4. Evaluación de la evidencia</i>
17	<i>5. Formulación de las recomendaciones</i>
18	<i>Recomendaciones</i>
29	<i>Bibliografía</i>
31	<i>Apéndices</i>



## Preguntas clínicas

### *1. ¿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 de 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)?

### *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 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)?

### *3. ¿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 no 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 trimetoprim sulfametoxazol (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, fenobarbital, esteroides, terapia respiratoria, medidas empleadas para el tratamiento del reflujo gastroesofágico, 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)?
- En menores de 18 años inmunocompetentes y sin enfermedades crónicas en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿lleva el empleo de plasmaféresis o de exanguinotransfusión (I), en comparación con no utilizar estos 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 (P), ¿lleva el empleo de oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO) (I), en comparación con no utilizar este tratamiento (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)?

#### *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?*

- En menores de 18 años inmunocompetentes y sin enfermedades crónicas en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿cuáles 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 Paciente-Intervención-Comparación-Desenlace (Outcome) (PICO).

#### *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?*

- En menores de 18 años inmunocompetentes y sin enfermedades crónicas en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿lleva 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 emplearlos (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 emplearlas (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 cuarentena (C), a una reducción en el riesgo de casos secundarios entre los contactos (O)?

# Introducción

## 1. 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; 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 la 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 con sospecha o confirmación de tos ferina. Esta es la actualización (hasta 2014) de una guía de práctica clínica (GPC) para el manejo de la tos ferina desarrollada en Colombia durante 2008.

## 2. 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 pacientes con la enfermedad. Los usuarios potenciales incluyen a médicos generales, a pediatras, a otros especialistas médicos (neumólogos, infectólogos) y a otros profesionales de la salud (enfermeras, terapeutas respiratorios) que manejan a estos pacientes en cualquier nivel de atención. La guía viene acompañada de una versión para pacientes y sus padres.

La guía se limita a menores de 18 años, previamente sanos, con tos ferina probable o confirmada. No se aplica a pacientes con 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.

### 3. Búsqueda, selección y resumen de la evidencia

Para esta actualización de la guía se tuvieron en cuenta los principios recomendados en la Guía Metodológica para la Elaboración de Guías de Práctica Clínica con Evaluación Económica en el Sistema General de Seguridad Social en Salud Colombiano. 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.

#### Búsqueda sistemática, selección y calificación de GPC

Al elaborar la primera versión de la guía en 2008, se encontraron siete publicaciones que cumplían los requisitos establecidos en su momento para ser consideradas guías. Dichas GPC habían sido evaluadas por dos de los autores empleando el instrumento AGREE. Ninguna de ellas alcanzó por entonces la calificación mínima establecida 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.

La actualización de la búsqueda arrojó un total de 100 publicaciones, cuyos títulos o resúmenes fueron revisados de forma independiente por 2 miembros del grupo. Este primer paso retuvo 6 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. Ninguno de los 6 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 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 hasta el 25 de febrero de 2014.

Para las decisiones relacionadas con 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 esos estudios primarios.

Para las preguntas sobre 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.

## **Proceso de selección (inclusión) de estudios**

Los títulos y los resúmenes recuperados se revisaron para seleccionar la evidencia empleando los criterios de selección ya descritos. Para ello se envió la lista de títulos y de resúmenes recuperados en la búsqueda de cada pregunta a, por lo menos, dos miembros del equipo, quienes clasificaron cada uno como posible o definitivamente útil para la pregunta, o como definitivamente descartado.

Los títulos seleccionados como posibles o definitivamente útiles por al menos uno de los revisores fueron recuperados en texto completo y sometidos a una segunda ronda de selección. Los estudios que se conservaron como relevantes fueron complementados con los que se habían

incluido en la guía de 2008 para cada pregunta, así como con los hallados en las búsquedas para otras preguntas, en los archivos personales de los miembros del equipo, o en las referencias de las publicaciones seleccionadas.

## Proceso de extracción de la información y de síntesis de la evidencia

La extracción de la información estuvo a cargo de los miembros del equipo con entrenamiento formal en pediatría y en epidemiología clínica. Para ello se emplearon instrumentos que permitían identificar las características del estudio, el tipo y el número de pacientes incluidos, los tipos de pruebas diagnósticas o de intervenciones evaluadas y los resultados. Los datos fueron recuperados de cada reporte por uno de los revisores, y luego, discutidos con otro de los miembros del equipo.

## 4. Evaluación 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 publicación empleando instrumentos existentes y diseñados para el efecto. Las RSL fueron calificadas empleando AMSTAR, los ECA y los estudios observacionales (cohortes y casos y controles) con las herramientas propuestas por la Colaboración Cochrane, y los estudios de pruebas diagnósticas, con QUADAS 2. Cada publicación fue evaluada por uno de los miembros del equipo con entrenamiento formal en epidemiología clínica, y presentada y discutida por el grupo.

En segundo lugar, la calidad de la evidencia y la fortaleza de las recomendaciones fueron evaluadas utilizando Grades of Recommendation, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE). Dicha tarea estuvo a cargo de los pediatras del equipo que tienen entrenamiento en epidemiología clínica. El método GRADE resume la evidencia generando perfiles y tablas de resumen, y hace explícita la evaluación de diversos factores que pueden afectar su calidad. La calidad del conjunto de la evidencia para cada desenlace se calificó en cuatro niveles; a saber:

- *Alta*: Confianza alta en 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 también hay alguna posibilidad de que sea sustancialmente diferente.
- *Baja*: La confianza en el efecto estimado es limitada: el efecto verdadero puede ser sustancialmente distinto del efecto estimado.
- *Muy baja*: Se tiene muy poca confianza en el efecto estimado: es probable que el efecto verdadero sea sustancialmente distinto del efecto estimado.

## 5. Formulación de las recomendaciones

Tras finalizar la evaluación de la evidencia para cada pregunta, se procedió a formular una recomendación preliminar. Para ello se tomó en cuenta: la calidad global de la evidencia; la magnitud, la consistencia y la precisión de los resultados, y la seguridad, la conveniencia, la disponibilidad y los costos de cada prueba o intervención. No se adelantaron análisis económicos formales. Con base en la ponderación de estos elementos, se empleó el método GRADE para asignar la dirección y el grado de fortaleza a cada recomendación:

- *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 según sus valores y sus preferencias, y los clínicos deben asegurarse de que el manejo de los pacientes se haga de acuerdo con 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 según sus valores y sus preferencias, y los clínicos deben asegurarse de que el manejo de los pacientes se haga de acuerdo con 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. Las discrepancias durante el proceso se resolvieron mediante discusión y consenso informal. 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 tres reuniones. Exceptuando el proceso para calificar la importancia de los desenlaces, cuando se empleó una modificación de la técnica de grupo nominal, no fue necesario acudir a votación ni a estrategias más formales para lograr el consenso.

## Recomendaciones

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

1.1. 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 de 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)?

#### 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?

2.1. 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)?

### 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.*

2.2. 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)?

### 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.*

**2.3.** 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 (PCR) para confirmar la presencia de la enfermedad (C)?

### 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.*

**2.4.** 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)?

### 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*.

**2.5.** 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)?

### 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*.

**2.6.** 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)?

### 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*.

**2.7.** 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)?

### 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*.

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

**3.1.** 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 no 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)?

### 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.*

**3.2.** 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 de la duración de la tos, de la duración de la hospitalización y de los costos del tratamiento (O)?

### 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.*

**3.3.** 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)?

### 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*.

3.4. 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)?

### 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*.

**3.5.** En menores de 18 años inmunocompetentes y sin enfermedades crónicas en quienes se sospecha tos ferina (P), ¿lleva el empleo de técnicas de leucorreducción (plasmaferesis o exanguinotransfusión) (I), en comparación con no utilizar estos 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)?

#### 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.*

**3.6.** 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 este tratamiento (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)?

#### 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 detalladas para el manejo clínico de cada complicación o secuela.*

4.1. 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).

#### 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?*

5.1. 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)?

### 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 no 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.*

5.2. En los contactos 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)?

### 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.*

5.3. 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)?

### 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.*

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

### 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.*

## Bibliografía

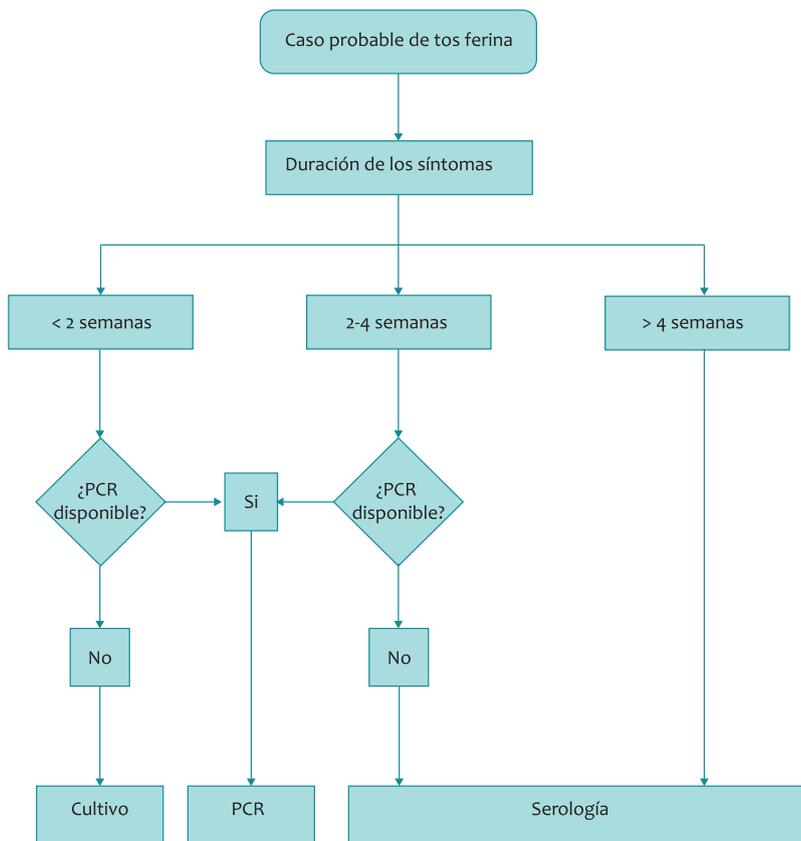
- Centers for Disease Control and Prevention. Pruebas de detección de pertussis. Tomando un espécimen clínico de aspirado nasofaríngeo [internet]. 2013 [citado 2014 may. 15]. Disponible en: <http://streaming.cdc.gov/vod.php?id=4a84dbafd-90147fb97e83ace80dc129820110207103852568>
- Centers for Disease Control and Prevention. Pruebas de detección de pertussis. Tomando un espécimen clínico de hisopado nasofaríngeo [internet]. 2013 [citado 2014 may. 15]. Disponible en: <http://streaming.cdc.gov/vod.php?id=4a84dbafd-90147fb97e83ace80dc129820110207103852568>
- Cherry JD, Heininger U. Pertussis and other bordetella infections. En: Cherry JD, Harrison GJ, et al. Feigin and Cherry's textbook of pediatric infectious diseases. 7th ed. Edimburgo: Elsevier Saunders; 2014. p. 1616-39.
- 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.
- Grupo de expertos en vacunación contra tos ferina, Beltrán Silva S, Cervantes Apolinar Y, 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].
- Instituto Nacional de Salud. 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>
- 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 Saunders; 2012. p. 865-73.
- Pertussis. En: Epidemiology and Prevention of Vaccine-Preventable Diseases. 12th ed. The Pink Book: Course Textbook; 2012. p. 215-31.
- Siegel JD, Rhinehart E, Jackson M, et al. Guideline for Isolation Precautions: Preventing Transmission of Infectious Agents in Healthcare Settings [internet]. 2007 [citado 2014 may. 15]. Disponible en: <http://www.cdc.gov/ncidod/dhqp/pdf/isolation2007.pdf>

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. Edimburgo: Churchill Livingstone Elsevier; 2009. p. 2955-64.

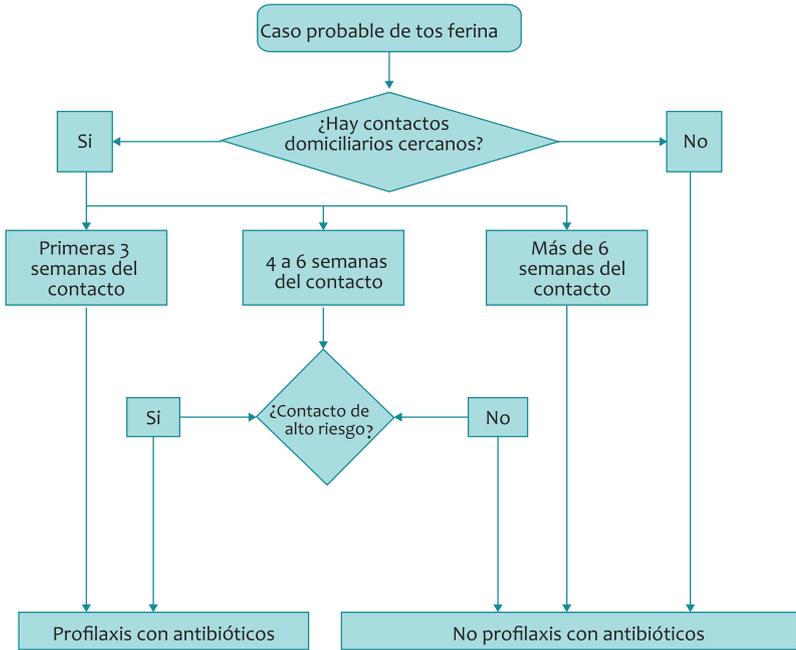
Wendelboe AM, Van Rie A. Diagnosis of pertussis: a historical review and recent developments. *Expert Rev Mol Diagn*. 2006;6:857-64.

## Apéndices

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



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



## Recomendaciones de dosis para los diferentes medicamentos según la edad

Antibiótico	Edad			
	< 1 mes	1-5 meses	≥ 6 meses	Adultos
<b>Agentes primarios</b>				
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.
<b>Agentes alternativos</b>				
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 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.