



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION
SECRETARIA DE SALUD
HOSPITAL GENERAL "DR. MANUEL GEA GONZALEZ"**

**INFECCION POR *Bordetella pertussis* EN LACTANTES DE 0 A 12 MESES
CON DIAGNOSTICO DE SINDROME COQUELUCHOIDE EN EL HOSPITAL
GENERAL DR. MANUEL GEA GONZALEZ**

**TESIS
"QUE PARA OBTENER LA ESPECIALIDAD DE PEDIATRÍA"**

**PRESENTA:
MARIO DE JESÚS PINO DÍAZ.**

**ASESOR DE TESIS
DRA. LORENA HERNÁNDEZ DELGADO
SUBDIRECTOR MÉDICO DIVISIÓN PEDIATRÍA.**

**ASESOR DE TESIS
DRA. MÓNICA PATRICIA ESCOBEDO TORRES.
JEFE DE DEPARTAMENTO DE INFECTOLOGÍA PEDIÁTRICA.**

Julio 2012



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

AGRADECIMIENTOS:

A mis Padres: Definitivamente la fuerza, el motor, apoyo incondicional y fuente de motivación generando el deseo de superarme y fomentando mi crecimiento personal, emocional, profesional. Los Amo.

Mis Hermanos: Mauri, inspiración para superarme, por enseñarme formas alternativas de ser feliz, el apoyo en el deporte y centrarme de vez en cuando en la realidad. Fátima, la principal razón por la cual he legado a este nivel, un claro ejemplo de perseverancia, ejemplo de vida.

A mis tutores. En general agradezco a los doctores del Hospital General “Dr. Manuel Gea González”, pero en particular a las doctoras, Irma Jiménez Escobar, Lorena Hernández Delgado y especialmente a la Dra. Mónica Patricia Escobedo Torres quien fue un gran apoyo para el desarrollo de esta tesis.

A los niños del Hospital General “Dr. Manuel Gea González” por ser una parte muy importante en mi vida, por permitirme el desarrollo profesional, aprendizaje y crecimiento.

A mis compañeros de residencia de quienes he aprendido lo importante que es compartir momentos y vivencias en común en este hospital. Son parte importante de mi vida profesional.

**Este trabajo fue realizado en el Hospital General “Dr. Manuel Gea González”
y en la División de Estudios de Posgrado e Investigación de la Facultad de
Medicina de la Universidad Nacional Autónoma de México bajo la Dirección
la Dra. Lorena Hernández Delgado**

Este trabajo de Tesis con No. 21-59-2012, presentado por el alumno Mario de Jesús Pino Díaz se presenta en forma con visto bueno por su tutor principal la Dra. Lorena Hernández Delgado, y la División de Investigación Clínica a cargo de la Dra. Maria de Lourdes Suárez Roa y con fecha del 31 de Julio de 2012 para su impresión final.

**División de Investigación Clínica
Dra. Maria de Lourdes Suárez Roa**

**Tutor principal
Dra. Lorena Hernández Delgado**

Autorizaciones

Dra. María Elisa Vega Memije
Subdirección de Investigación
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Dr. Octavio Sierra Martínez
Director de enseñanza
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Dra. Lorena Hernández Delgado
Jefe de la División de Pediatría
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

Dra. Mónica Patricia Escobedo Torres
Jefa del departamento de Infectología Pediátrica
Hospital General “Dr. Manuel Gea González”

**INFECCION POR Bordetella pertussis EN LACTANTES DE 0 A 12 MESES
CON DIAGNOSTICO DE SINDROME COQUELUCHOIDE EN EL HOSPITAL
GENERAL DR. MANUEL GEA GONZALEZ**

INVESTIGADORES:

- Investigador Responsable:
Dra. Lorena Hernández Delgado
Jefe de División de Pediatría.

-Investigador Principal.
Dr. Mario de Jesús Pino Díaz
Residente de tercer año del curso de especialización en pediatría

-Investigador(es) asociado(s):

Dra. Mónica Patricia Escobedo Torres.
Jefe de Departamento de Infectología pediátrica.

Dra. Luz Elena Espinosa De Los Monteros.
Jefe de Departamento de Investigación Microbiológica

INDICE

Glosario	8
Relación de figuras y tablas	9
Resumen	10
Abstract	11
1. Introducción.....	12
2. Antecedentes	13
2.1. Epidemiología.....	13
2.2. Epidemiología en México	16
2.3 Patogénesis.....	21
2.4 Descripción clínica.....	23
2.5 Complicaciones y Secuelas.....	25
2.6 Diagnóstico.....	26
2.7 Vacuna.....	34
3. Justificación.....	38
4. Hipótesis.....	40
5. Objetivos	40
6. Material y Métodos	40
6.1. Universo de estudio.....	40
6.2. Criterios de selección de la muestra.....	40
6.3. Variables.....	42
6.4. Procedimiento.....	44
7. Resultados	45
8. Discusión.....	50
9. Conclusiones.....	51
10. Perspectivas.....	51
11. Bibliografía	52
12. Anexos	58

GLOSARIO

Síndrome Coqueluchoide. El Síndrome coqueluchoide está definido como una infección de vías respiratorias aguda, en la cual se desarrolla un cuadro clínico caracterizado por tos en accesos, cianozante, rubicundizante o emetizante que culmina con estridor laríngeo, principalmente se ven afectados niños menores de 1 año sin esquema de vacunación y en ellos se desarrollan las principales complicaciones como son, hipoglucemia, apneas, convulsiones o hemorragias. Los principales agentes causales son virus (*Adenovirus, parainfluenza*), así como *Bordetella pertussis* o *parapertussis*.

Tos Ferina. Es una entidad clínica como el síndrome coqueluchoide pero en la que se detecta invasión por la bacteria *Bordetella pertussis*

PCR. Reacción de polimerasa en cadena.

CENAVECE. Centro Nacional de Vigilancia Epidemiológica.

Tos Paroxística: Ataque intenso de tos como el que puede acompañar a la tos ferina, a las bronquiectasias o a las lesiones pulmonares.

Estridor. Ruido agudo que se produce al inspirar.

Emesis. Vómito

Apnea. Paro transitorio de la respiración que sigue a una respiración forzada. Pueden diferenciarse dos tipos de apneas: las breves, que no superan a los 15 s, son de carácter fisiológico y no revisten gravedad; las superiores a 20 s suelen tener una causa patológica (hipoglucemia, hemorragia cerebral, infección grave, etc.).

RELACIÓN DE FIGURAS Y TABLAS

Gráfica 1. Casos de síndrome coqueluchoide y Tos Ferina en México 1990-2009

Tabla 1. Brote de Tos Ferina. México 2009

Tabla 2. Sistema de Vigilancia epidemiológica. Identificación y clasificación de casos.

Tabla 3. Casos nuevos de notificación inmediata. Semana 52 del 2010

Tabla 4. Casos por entidad federativa de enfermedades prevenibles por vacuna semana 52.

Tabla 5. Reporte de casos de Síndrome coqueluchoide en el Hospital General “Dr, Manuel Gea González” 2007-2011.

Tabla 6. Componentes de B. pertussis

Figura 2. Diagrama de evolución clínica de la Tos Ferina

Tabla 7. Pruebas de Laboratorio para Tos Ferina

Tabla 8. Casos de síndrome coqueluchoide y B. pertussis en México 2011 y 2012

Tabla 9. Definición de variables.

Tabla 10. Predominio de Sexo en Síndrome coqueluchoide

Gráfica 2. Predominio de casos de Síndrome coqueluchoide por sexo.

Tabla 11. Características clínicas de síndrome coqueluchoide

Gráfica 3. Características clínicas de síndrome coqueluchoide

Tabla 12. Pacientes con síndrome coqueluchoide o infección por B. pertussis por grupo de edad

Gráfica 4. Pacientes con síndrome coqueluchoide o infección por B. pertussis por grupo de edad

RESUMEN

Objetivos: Determinar las características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio de los lactantes con diagnóstico de síndrome coqueluchoide. Identificar la presencia de *B. pertussis* en pacientes lactantes con síndrome coqueluchoide.

Material y métodos: Es un estudio clínico, observacional, prospectivo, transversal y descriptivo. Se incluyeron 19 lactantes de 0-12 meses de edad con cuadro clínico compatible con Síndrome coqueluchoide (Tos paroxística, emetizante, cianozante, estridor, presencia de apnea) a los cuales se les realizó Reacción en cadena de polimerasa (PCR) para detección de *Bordetella pertussis* en exudado nasofaríngeo.

Resultados: De los 19 pacientes ingresados, 11 fueron positivos a la PCR para *Bordetella pertussis* con predominio en el sexo masculino, la principal característica clínica fue la tos paroxística cianozante y presencia de apneas. Los días de hospitalización varían entre 2 a 17 días con una media de 9. En cuanto a auxiliares diagnósticos se encontró en la biometría hemática con leucocitosis y linfocitosis, así como plaquetosis.

Conclusiones: Podemos concluir que la frecuencia de presentación de infección por *B. pertussis* se encuentra en un 57.8% de los pacientes con diagnóstico de Síndrome coqueluchoide en el Hospital Manuel Gea González.

Abstract

Objectives: To determine the epidemiological, clinical and laboratory of infants with diagnosis of coqueluchoide syndrome. Identify the presence of *B. pertussis* in Infants with coqueluchoide syndrome. Methods: A clinical trial, observational, prospective, transversal and descriptive. We included 19 infants aged 0-12 months

with clinically compatible with coqueluchoide syndrome (paroxysmal cough, emetic, cyanosis, stridor, presence of apnea) to which was performed by Polymerase Chain Reaction (RCP) for detection of Bordetella pertussis in nasopharyngeal swab. **Results:** Of 19 patients admitted, 11 were positive by PCR for Bordetella pertussis with a predominance in males, the main clinical feature was the presence of paroxysmal cough whit cyanosis and apnea. The days of hospitalization ranged from 2 to 17 days with an average of 9. As auxiliary diagnoses were found in the blood count with leukocytosis and lymphocytosis, and thrombocytosis.

Conclusions: We conclude that the frequency of occurrence of infection with B. pertussis in 57.8% of patients with diagnosis of conqueluchoide Hospital Manuel Gea González.

1. INTRODUCCION

La primera descripción de un brote de *B. pertussis* es de Guillaume de Baillou, quien describió una epidemia ocurrida en París en el verano de 1578 [1]. La epidemia afectó principalmente a niños pequeños y resultó en una elevada mortalidad.

Aparentemente la enfermedad había sido reconocida primero en Francia, ya que Da Baillou se refería a ella con el nombre común de quinte, que hipotéticamente reflejaba el sonido característico de la tos o la periodicidad de 5 paroxismos por hora.

La tos ferina se considera una enfermedad endémica en países en vías de desarrollo con picos epidémicos cada 2 a 5 (típicamente, 3 a 4) años.

Es una enfermedad prevenible por vacunación, utilizada en el esquema nacional de vacunación en el lactante a partir de los 2 meses de edad, con un esquema de 3 dosis como primovacuna y posteriormente una dosis de refuerzo un año después de la última dosis de la primovacuna. La tos ferina se adquiere a través de transmisión directa por contacto respiratorio estrecho (de persona a persona). La transmisión vía indirecta por gotas aerolizadas o por microorganismos en fómites o polvo ocurre de manera extraordinaria. La tos ferina es altamente contagiosa, con una tasa de ataque de 90% para contactos domiciliarios susceptibles. Actualmente en México, el CENAVECE, reporta 1047 casos de síndrome coqueluchoide, de los cuales 254 (24.2%) se han confirmado como causados por *B. pertussis* (Tos ferina). En el Hospital General Dr. Manuel Gea González, se tiene el reporte de número de casos por año con diagnóstico de Síndrome Coqueluchoide, sin

corroborarse agente patógeno, se ha observado el incremento de la incidencia de esta entidad, motivo por el cual es fundamental la identificación de casos de infección por *B. pertussis*.

2. ANTECEDENTES

HISTORIA

La primera descripción de un brote de *B. pertussis* es de Guillaume de Baillou, quien describió una epidemia ocurrida en París en el verano de 1578 [1]. La epidemia afectó principalmente a niños pequeños y resultó en una elevada mortalidad.

Aparentemente la enfermedad había sido reconocida primero en Francia, ya que Da Baillou se refería a ella con el nombre común de quinte, que hipotéticamente reflejaba el sonido característico de la tos o la periodicidad de 5 paroxismos por hora.

Una enfermedad conocida en Bretaña a inicios del siglo XVI como *chyne-cough*, podría tratarse probablemente de pertusis, y los términos *whooping cough* y *chincough* aparecieron en el *London Bills of Mortality* en 1701. [2] El organismo causal fue cultivado por Jules Bordet y Octave Gengou en 1906, y las primeras vacunas aparecieron poco después. [3]

EPIDEMIOLOGIA

La tos ferina se considera una enfermedad endémica en países en vías de desarrollo con picos epidémicos cada 2 a 5 (típicamente, 3 a 4) años.[4-7]

Es una enfermedad prevenible por vacunación, utilizada en el esquema nacional de vacunación en el lactante a partir de los 2 meses de edad, con un esquema de 3 dosis como primovacuna y posteriormente una dosis de refuerzo un año después de la última dosis de la primovacuna. [8-11]

La vacunación universal con *B. pertussis* a los niños y la consecuente reducción en la incidencia de la enfermedad no parecen alterar estos intervalos, [12;13;] sugiriendo que la circulación endémica del organismo en la comunidad continua. [14;15] No existe un patrón estacional consistente. Algunos estudios han reportado un pico estacional en verano, otros han fallado en demostrar picos estacionales o han indicado que los picos son más probables en los meses de invierno. [13;16] No existe evidencia de susceptibilidad por el sexo de los niños; es más, antes del desarrollo de la vacuna de *B. pertussis*, se esperaba que cada niño tuviera tos ferina tarde o temprano [17].

La tos ferina se adquiere a través de transmisión directa por contacto respiratorio estrecho (de persona a persona). La transmisión vía indirecta por gotas aerolizadas o por microorganismos en fómites o polvo ocurre de manera extraordinaria. La tos ferina es altamente contagiosa, con una tasa de ataque de 90% para contactos domiciliarios susceptibles [18;19]. Las frecuencias de transmisión en centros escolares varían de 50% a 80%. [20;21] y puede ocurrir a cualquier edad. Los niños son susceptibles a *B. pertussis* dentro del primer año de edad, en las primeras semanas o meses de vida, cuando la mortalidad por tos ferina es más alta [18;22]. Por muchos años, se asumió que un cuadro de tos ferina proveía inmunidad de por vida [22]. Antes de la generalización de la

vacunación, esta creencia se veía reflejada por la edad de distribución de B. pertussis: aproximadamente 20% de todos los casos de tos ferina ocurrían en niños menores de 1 año, y cerca de 60% ocurría en niños de 1 a 4 años.[16]

Aunque B. pertussis no se ha percibido como un problema serio más allá de la infancia, los adolescentes y adultos experimentan una carga significativa de la enfermedad [18;22;23]. Las manifestaciones clínicas son frecuentemente atípicas. Sin embargo, 21 – 86% de los adultos tienen síntomas clásicos de tos paroxística, con estridor y emesis secundaria, los cuales pueden ser severos. Estudios indican que 12% - 32% de los adolescentes y adultos con enfermedad caracterizada por tos con duración de 1 – 2 semanas o más están infectados con B. pertussis. La mayoría (80%) de los adolescentes y adultos con enfermedad por B. pertussis cursan con tos de más de 21 días, y muchos (27%) continúan con tos a los 90 días del inicio de la enfermedad. [18;24;25 -27].

En América Latina de acuerdo con la información de la *Organización Panamericana de la Salud*, la vacunación contra B. pertussis estimada a través de las coberturas con 3 dosis de DPT ha tenido un fuerte impacto en la incidencia de la enfermedad.

Para el 2007 la cobertura fue del 93%, sin embargo a pesar de estas altas coberturas de vacunación el control de B. pertussis se ve limitado por las epidemias recientes en Costa Rica (2006-2008), Argentina (2006-2007), e importantes incidencias en Colombia, Venezuela y Panamá, entre otros países. Costa Rica reportó 278 casos durante el 2007, con un 46% en niños menores de 1 año, y proporciones significativas en adolescentes y adultos, incluso en adultos

mayores de 65 años. Argentina reportó 1. 284 casos con una mayor proporción en menores de 2 años, y un notorio incremento en adolescentes y adultos.

Estos hallazgos sugieren que mientras la incidencia de *B. pertussis* se ha reducido entre los niños de 1 a 10 años de edad debido a las estrategias de vacunación, la circulación de la *B. pertussis* continúa en la comunidad, afectando sobre todo a los adolescentes y adultos [28-31], que actúan como portadores y transmisores de la enfermedad hacia la población infantil que aún no recibe vacuna de *B. pertussis* o se encuentra parcialmente inmunizada, en quienes la presentación de enfermedad es severa con alta letalidad [18;32].

EPIDEMIOLOGIA DEL SINDROME COQUELUCHOIDE Y TOS FERINA EN MEXICO

De la epidemiología de la tos ferina, se sabe que es una enfermedad endémica en fase de control, [33;34] que suele presentarse en brotes epidémicos tri o tetraenales [35;36]. En México, existe una pobre correlación entre número de casos de síndrome coqueluchoide estudiados y número de casos de tos ferina diagnosticados, el Centro de Vigilancia Epidemiológica (CENAVECE) informa que durante el último quinquenio para el año 2000 [37], hubo 237 casos de síndrome coqueluchoide y 52 casos de tos ferina reportados (21.9% proporción de tos ferina respecto al síndrome coqueluchoide) ; en el año 2001 [38], 617 casos de síndrome coqueluchoide y 96 casos de tos ferina (siendo una relación de 15.5% de casos de tos ferina sobre síndrome coqueluchoide); durante el año 2002 [39], 932 casos de coqueluchoide y 213 casos de tos ferina (con una proporción de 22.8% casos de tos ferina); para el 2003 [37], 403 y 72 casos de síndrome coqueluchoide y tos

ferina respectivamente (siendo el 17.8% casos de tos ferina); en el 2004 [40] se registraron 614 casos de síndrome coqueluchoide que es 108.2% mayor que los casos identificados al mismo corte en el año 2004. Además, la de una proporción de 12.9% de los casos de tos ferina, corresponde al 76.9% de la identificada al mismo corte del año 2004. Esto significa que ha habido un incremento de las tasas de síndrome coqueluchoide y de tos ferina en el territorio nacional durante el presente año.

GRAFICA 1. Casos de síndrome coqueluchoide y Tos Ferina México 1990-2009

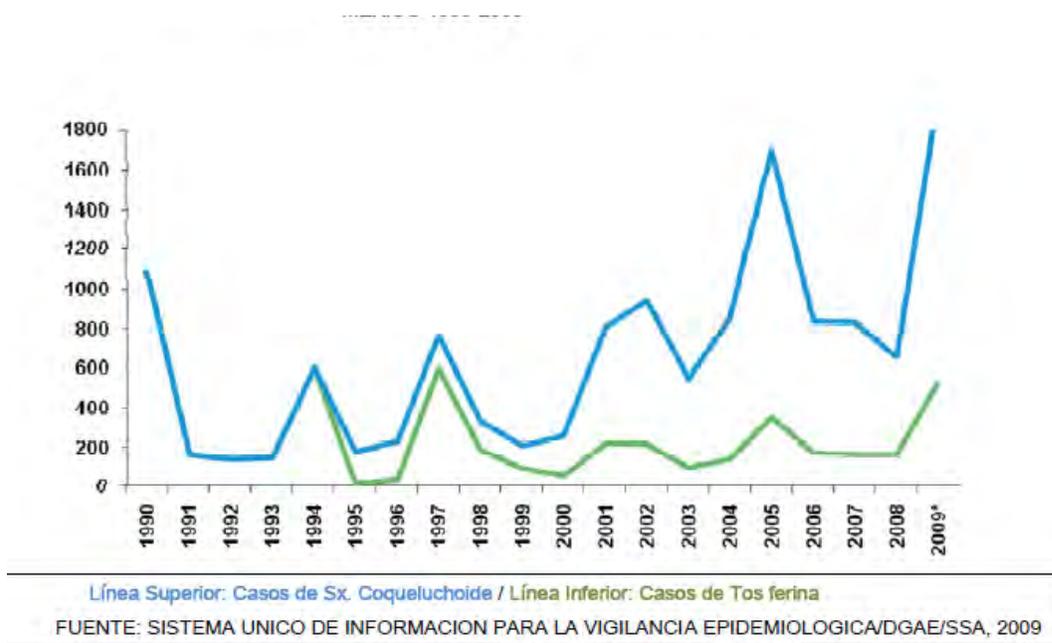


Tabla 1. Brote de Tos Ferina México 2009

BROTE DE TOS FERINA MEXICO 2009

Entidad	Probables	Tasa de ataque por probables	Tos ferina	Tasa de ataque por tos ferina*	Tendencia
Nuevo León	573	12.88	107	2.41	Const
Sonora	487	19.40	86	3.43	Const
Tamaulipas	135	3.57	17	0.22	Const
Chihuahua	65	10.82	2	0.33	Desc
Jalisco	62	0.88	12	0.17	Desc
Resto	196	0.22	23	0.03	Desc
TOTAL	1497	1.67	237	0.26	Desc

*Tasa por 100,000 habitantes

FUENTE: SISTEMA UNICO DE INFORMACION PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLOGICA/DGAE/SSA, 2009

Tabla 2. Sistema de Vigilancia epidemiológica. Identificación y clasificación de casos.

Sistema de vigilancia epidemiológica de Síndrome Coqueluchoide y Tos Ferina
Clasificación de casos, estudio de laboratorio e indicadores de evaluación hasta la semana 39 del 2007 (Continuación)

ENTIDAD	Indicadores de vigilancia							
	Notificación oportuna (1)	Estudio oportuno (2)	Casos con muestras (3)	Muestras a contactos (4)	Casos por VEA (5)	Envío oportuno de muestras (6)	Resultado oportuno laboratorio (7)	Clasificación oportuna (8)
Aguaascalientes	-85	-92	-100	-92	-92	-92	-92	-85
Baja California	-90	-100	-100	70	-100	-100	-100	-80
Baja California Sur	-100	-100	67	33	-100	-100	-100	-100
Campeche	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100
Coahuila	-85	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-90
Colima	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100
Chiapas	75	-92	-92	-92	-100	-100	50	50
Chihuahua	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	75
Distrito Federal	-92	-100	-97	-90	-100	-100	-86	-90
Durango	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100
Guanajuato	-93	-90	-94	-90	-100	-100	-99	78
Guerrero	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-80	-100
Hidalgo	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100
Jalisco	-92	-92	-100	-92	-96	-96	-91	-94
México	-85	-80	-93	50	-89	-89	74	76
Michoacán	-100	-100	-100	57	-83	-83	-83	-83
Morelos	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100
Nayarit	-100	-100	-100	-83	-100	-100	-100	-100
Nuevo León	-100	-100	-100	-83	-100	-100	-100	-100
Oaxaca	-89	-89	-100	-89	-89	-89	-89	-89
Puebla	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100
Querétaro	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-90	-100
Quintana Roo	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100
San Luis Potosí	50	50	-100	-100	-100	-100	-100	50
Sinaloa	-100	-100	-100	-100	-96	-96	-93	-90
Sonora	-83	-83	-100	-83	-100	-100	-100	-83
Tabasco	-100	-100	-100	75	-100	-100	-100	75
Tamaulipas	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100	-100
Tlaxcala	-100	-100	-100	-92	-100	-100	-86	-100
Veracruz	-100	-100	-100	-83	-100	-100	-83	-83
Yucatán	-100	-100	-100	57	-100	-100	-100	57
Zacatecas	-100	-100	-100	57	-100	-100	-100	57
TOTAL	-93	-95	-96	-83	-97	-97	-100	-86

Vigilancia Epidemiológica Semana 40: 2007

FUENTE: Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica Información preliminar. Proceso: 001.

- | | | | |
|--|-------|--|-------|
| 1.- Casos notificados en las primeras 48 hrs después de conocimiento del mismo. | > 80% | 5.- Casos detectados por vigilancia epidemiológica activa (v.a.). | < 20% |
| 2.- Casos estudiados en las primeras 48 hrs después de su notificación. | > 80% | 6.- Casos con muestras enviadas al laboratorio en los primeros siete días después de la toma. | > 80% |
| 3.- Casos con muestra de exudado nasofaríngeo. | > 80% | 7.- Casos con resultado de laboratorio en los primeros 21 días después de la fecha de llegada de la muestra. | > 80% |
| 4.- Casos en los que se tomó muestra de exudado nasofaríngeo al menos a 6 contactos. | > 80% | 8.- Casos con clasificación final en los primeros 60 días después del estudio epidemiológico. | > 80% |

Tabla 3. Casos nuevos de notificación inmediata. Semana 52 del 2010

4

Vigilancia Epidemiológica Semana 52, 2010

CUADRO 1. Casos nuevos de enfermedades de notificación inmediata hasta la semana 52 del 2010

ENFERMEDAD	CIE-10 ² Rev.	EN LA SEMANA	ACUMULADO	MED. SEM.	EN LA SEMANA	ACUMULADO
		2010	2010	05-09	2009	2009
Cólera	A00	-	1	-	-	-
PFA •Menores de 15 años.		68	483	-	-	352
•15 años y mayores.		n.a.	144	n.a.	n.a.	n.a.
•Poliomielitis	A80	-	-	-	-	-
Difteria	A36	-	-	-	-	-
Enfermedad febril exantemática		-	4 067	13	21	3 603
•Sarampión	B05	-	-	-	-	-
Síndrome coqueluchoide		179	1 365	-	-	1 465
•Tos ferina	A37	58	217	-	43	423
Tétanos neonatal	A33	-	-	-	-	-
Tétanos	A34, A35	-	33	-	8	36
Rabia:	A82					
•Por perro		-	-	-	-	-
•Por quiróptero y otros		-	-	-	-	-
Fiebre por Dengue (confirmados)	A90	128	22 352	485	80	44 565
Fiebre Hemorrágica por Dengue:	A91, A92.0					
•Confirmados		53	6 336	44	127	11 396
•En estudio		43	2 845	n.a.	n.a.	n.a.
Paludismo por <i>P. falciparum</i>	B50	-	-	-	-	1

FUENTE: Sistema Único de Información para la Vigilancia Epidemiológica. 2010 Información preliminar. Proceso: DGE.

Los casos de enfermedades prevenibles por vacunación son por semana de inicio.

Tabla 4.

CUADRO 3.1 Casos por entidad federativa de **Enfermedades Prevenibles** por Vacunación hasta la semana epidemiológica 52 del 2011

ENTIDAD FEDERATIVA	Tetanos Neonatal CIE-10ª REV. A33				Tos Ferina CIE-10ª REV. A37			
	Sem.	2011		2010	Sem.	2011		2010
		Acum.		Acum.		Acum.		Acum.
		M	F			M	F	
Aguascalientes	-	-	-	-	-	-	1	-
Baja California	-	-	-	-	-	1	1	11
Baja California Sur	-	-	-	-	-	-	-	-
Campeche	-	-	-	-	-	3	2	-
Coahuila	-	-	-	-	-	1	2	4
Colima	-	-	-	-	-	-	-	1
Chiapas	-	-	-	2	18	15	18	14
Chihuahua	-	-	-	-	-	-	1	-
Distrito Federal	-	-	-	-	-	3	3	1
Durango	-	-	-	-	-	-	-	2
Guanajuato	-	-	-	-	-	1	3	5
Guerrero	-	-	-	-	-	-	1	1
Hidalgo	-	-	-	-	-	-	3	2
Jalisco	-	-	-	-	-	11	13	27
México	-	-	-	-	-	8	8	25
Michoacán	-	-	-	-	-	2	1	1
Morelos	-	-	-	-	-	-	-	-
Nayarit	-	-	-	-	-	-	-	-
Nuevo León	-	-	-	-	-	10	17	46
Oaxaca	-	-	-	-	-	1	-	1
Puebla	-	-	-	-	-	-	-	-
Querétaro	-	-	-	-	-	2	-	4
Quintana Roo	-	-	-	1	-	-	-	-
San Luis Potosí	-	-	-	-	-	-	1	-
Sinaloa	-	-	-	-	-	5	5	3
Sonora	-	-	-	-	4	19	23	29
Tabasco	-	-	-	-	-	-	-	-
Tamaulipas	-	-	-	-	-	21	24	14
Tlaxcala	-	-	-	-	-	-	-	1
Veracruz	-	-	-	-	-	7	6	6
Yucatán	-	-	-	-	-	3	6	2
Zacatecas	-	-	-	-	-	-	-	3
TOTAL	-	-	-	3	22	113	139	203

FUENTE: SINAVE/DGE/SALUD 2011. Información preliminar.

Total 252(3)

En el Hospital General Dr. Manuel Gea González, se tiene el reporte de número de casos por año con diagnóstico de Síndrome Coqueluchoide, sin corroborarse agente patógeno, se presenta la incidencia de esta entidad desde el año 2007 al año 2011

Tabla 5. Reporte de casos de Síndrome coqueluchoide en el Hospital General “Dr, Manuel Gea González” 2007-2011.

AÑO	No. De Casos
2007	3
2008	8
2009	28
2010	22
2011	19

PATOGENESIS

La transmisión de la bacteria ocurre por vía aérea, la bacteria llega al epitelio ciliado respiratorio del huésped susceptible. *Bordetella pertussis* supera las defensas de la mucosa del tracto respiratorio superior y causa enfermedad en individuos sanos. El organismo ataca fuertemente a las células ciliadas a través de varias adhesinas. Aunque la TP (toxina pertussis) y FHA (hemaglutinina filamentosa) son proteínas de ataque importantes, las proteínas fimbriales, PRN (pertectina) y BrkA (proteína de membrana de adherencia bacteriana) también participan en este proceso. [41-45]. La bacteria no invade más allá de las paredes

epiteliales del tracto respiratorio, pero la TP entra en la circulación y ejerce sus efectos biológicos de manera sistémica. TP, adenilato-ciclasa, y BrkA tienen efectos marcados en la función inmunitaria del huésped. [41;46;47] La adenilato-ciclasa induce la producción de altos niveles de AMP cíclico, interrumpiendo las funciones de varios tipos celulares del sistema inmune; TP inhibe la quimiotaxis de células fagocíticas en el sitio de inflamación; y la BrkA protege a la bacteria contra el ataque clásico del complemento. [47] La citotoxina traqueal y la toxina termolábil están involucradas en el daño del epitelio que es tan característico de la enfermedad. [47-49].

Tabla 6. Componentes de ***B. pertussis***

Componentes de <i>B. pertussis</i>	
Componente	Actividad biológica
Factor de virulencia	Exotoxina que induce linfocitosis, sensibilidad a la histamina, activación de las células en islote del páncreas, e incremento de la reacción inmune.
Hemaglutinina filamentosa (FHA)	Involucrada en el ataque a las células ciliadas del epitelio respiratorio
Fimbrias (FIM)	Involucradas en el ataque a las células ciliadas del epitelio respiratorio
Pertactina (PRN)	Proteína externa de membrana que promueve la adhesión al epitelio del tracto respiratorio
BrkA	Proteína externa de membrana que media la adherencia y resistencia al complemento
Adenilato-ciclasa	Inhibe la función fagocítica
Endotoxina	Contribuye a la fiebre y a las reacciones locales en animales y, probablemente en humanos
Citotoxina traqueal	Causa estasis ciliar y efectos citopáticos en la mucosa traqueal
Toxina termolábil o dermonecrótica	Causa necrosis dérmica y vasoconstricción en animales

Aunque esta secuencia puede explicar las manifestaciones de ***B. pertussis***, la patogénesis de la encefalopatía que puede complicar la enfermedad permanece incierta. [50] Los mecanismos patogénicos sugeridos incluyen anoxia secundaria a

paroxismos severos, alteraciones metabólicas, hipoglucemia, hemorragias intracraneales [50], un efecto toxico directo en el cerebro parece poco probable, ya que la inyección de cantidades importantes de TP activa en humanos adultos voluntarios no causa efectos adversos.[51]

DESCRIPCIÓN CLÍNICA

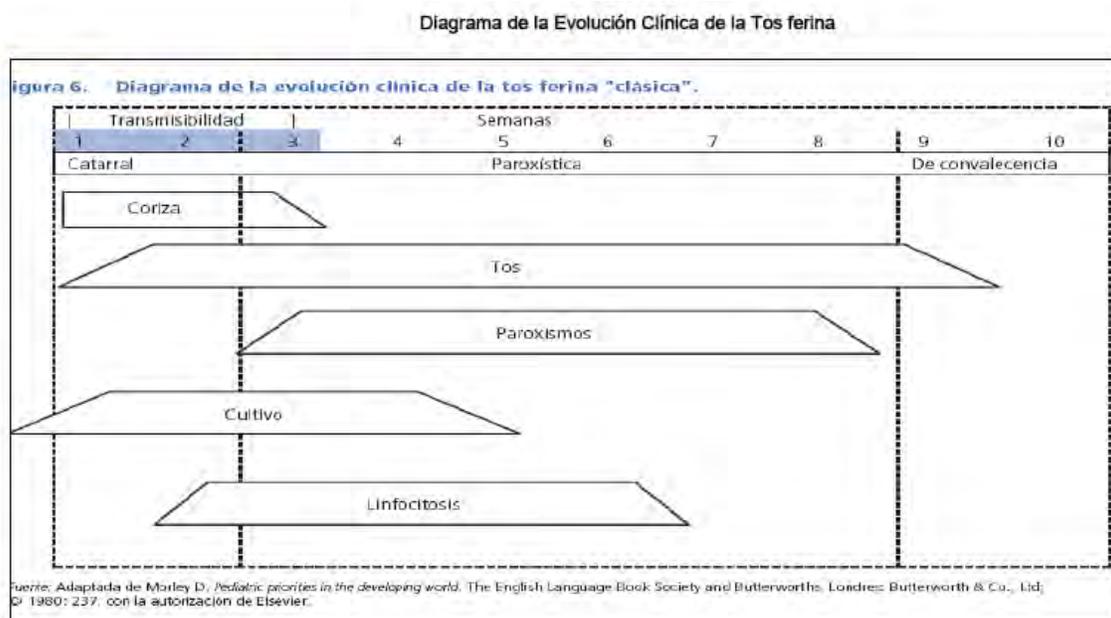
El periodo de incubación de *B. pertussis* varía de 9 a 10 días (rango, 6 a 20 días). El inicio es insidioso, y los síntomas son indistinguibles de aquello de una infección leve de tracto respiratorio superior. La fiebre usualmente es mínima a lo largo de toda la infección. La tos, inicialmente intermitente, progresa en 1 a 2 semanas hasta volverse paroxística. Los paroxismos incrementan tanto en frecuencia como en severidad y luego gradualmente disminuyen, rara vez duran más de 2 a 6 semanas. En ausencia de inmunización, la mayoría de los niños experimentan el espectro completo de la enfermedad; sin embargo, algunos niños parecen desarrollar evidencia de inmunidad clínica o serológica antes de la infección sin historia clínica de *B. pertussis*, sugiriendo que ocurren casos leves atípicos. [18;52-54]

Es durante el periodo paroxístico, cuando la tos es más severa, con la presencia del característico estridor. El estridor es causado por la inspiración forzada a través de una glotis estrechada inmediatamente después de un paroxismo después de una docena o más rápidos, y cortos golpes de tos sin inspiración intermedia. El paroxismo aparentemente resulta de la dificultad de expulsar el moco espeso de árbol traqueobronquial. Durante un paroxismo, puede ocurrir cianosis y presentarse vómito. Después del episodio, el niño esta frecuentemente exhausto; desafortunadamente, se pueden presentar muchos paroxismos en unos

minutos. Entre los paroxismos, el niño se encuentra completamente normal [55]. Los paroxismos se pueden inducir con la alimentación, la risa, el llanto, y una variedad de estímulos y usualmente empeoran durante la noche [56;57;58]. La recuperación es gradual. Los paroxismos se vuelven menos frecuentes y más leves, y el estridor desaparece. La tos no paroxística puede persistir por muchas semanas. Durante la fase de convalecencia, las infecciones respiratorias intercurrentes pueden desencadenar un recurrencia de la tos paroxística [18].

Recientemente datos de EUA demuestran que la incidencia de *B.pertussis* entre adolescentes y adultos ha incrementado 62% y 60% respectivamente. [18;60;61] Más aún, los niños mayores y adultos han demostrado ser un reservorio de *B.pertussis* y servir de fuente de infección a los niños pequeños. [18;59;60]

Figura 2. Diagrama de evolución clínica de la Tos Ferina



La infección sintomática fue caracterizada por una respuesta de anticuerpos para toxina *B.pertussis* elevados y la infección asintomática por una respuesta de anticuerpos elevada contra hemaglutinina filamentosa. Estos datos sugieren que, después de la inmunización contra *B.pertussis*, la inmunidad contra la enfermedad es mayor que la protección de la infección [61].

COMPLICACIONES Y SECUELAS

Los niños menores de 6 meses de edad presentan con más frecuencia complicaciones que los niños mayores (23.8% y 5.1%, respectivamente) [59]. Las complicaciones menores de *B.pertussis* incluyen hemorragias subconjuntivales y epistaxis secundaria a los paroxismos. Puede ocurrir el edema facial. Una úlcera en el freno lingual se observa frecuentemente, debido a la profusión de la lengua durante los paroxismos. Frecuentemente ocurre otitis media supurativa (causada por bacterias usuales, como son *Streptococcus pneumoniae* o *Haemophilus influenzae*, no *B.pertussis* [18].

Las complicaciones mayores, la cuales son en ocasiones fatales, son de tres tipos: pulmonares, encefálicas, y nutricionales. De estas, las pulmonares son las más frecuentes. [62;63] Patológicamente, la neumonía es intersticial y alveolar, y el infiltrado que se observa es principalmente mononuclear [62]. El involucro neumónico puede ser suficientemente severo para comprometer la función respiratoria y causar la muerte. De hecho, 54% de las muertes asociadas con *B.pertussis* son atribuidas a neumonía.

La encefalopatía aguda asociada a *B.pertussis*, generalmente ocurre durante el estado paroxístico, y se ha reconocido durante muchos años. Existe una gran variedad de manifestaciones, las más comunes son convulsiones y alteración del estado de conciencia. Existen datos limitados sobre la incidencia de encefalopatía, estudios basados en estimaciones de la población se encuentran entre 8 a 80 por cada 100,000 casos [62;64].

Más recientemente, de los casos reportados a los Centros de Control y Prevención (CDC) entre 1997 y 2000, 26 (0.9 por 100,000) fueron casos complicados por encefalopatía. [65;66].

Aproximadamente un tercio de los niños con encefalopatía por *B.pertussis* mueren en la enfermedad aguda, un tercio sobreviven con daño cerebral permanente, y un tercio se recuperan sin secuelas neurológicas [61;67].

Las deficiencias nutricionales resultan de los vómitos repetidos. La imposibilidad de mantener una ingesta calórica adecuada en niños previamente desnutridos que desarrollan *B.pertussis* es un problema severo en los países en desarrollo.

Otras complicaciones conocidas de *B.pertussis* en adultos incluyen síncope, en los cuales un ataque prolongado de tos es seguido por pérdida del estado de conciencia; convulsiones; pérdida de la concentración; y pérdida de la memoria.

[18]

DIAGNOSTICO

El agente etiológico responsable de la enfermedad infecciosa generalmente es determinado por el cultivo del organismo, la detección de antígenos o ácidos nucleicos producidos por el organismo. Aún cuando se utilicen todos estos criterios, la confirmación de *B.pertussis* es uno de los más difíciles diagnósticos

para los clínicos, particularmente en adolescentes y adultos. El microorganismo puede ser detectado en la nasofaringe de los pacientes con *B.pertussis* solo al inicio de la enfermedad, cuando los síntomas son similares a aquellos de un resfriado común. En el tiempo en el que se presenta la tos severa, el organismo típicamente ha disminuido en número hasta desaparecer de la nasofaringe, haciendo que el cultivo o la detección de antígenos sea extremadamente difícil [68].

El diagnóstico de la tos ferina debe considerar los aspectos clínicos, epidemiológicos y de laboratorio. El clínico se basa en las características del síndrome coqueluchoide, de acuerdo a las definiciones operacionales de casos de tos ferina propuestos por el Programa de Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades Previsibles por Vacunación y la normatividad vigentes. El epidemiológico, con el mismo marco de referencia, toma en consideración el estudio de la asociación de las variables epidemiológicas de tiempo, lugar y personas, así como a las características epidemiológicas del padecimiento y las coberturas de vacunación específicas por grupo de edad y tipo biológico.

El laboratorio, igualmente importante, apoya el diagnóstico clínico por datos de reacción leucemoide (leucocitosis aunada a linfocitosis) y sobre todo, el diagnóstico etiológico basado en el cultivo y aislamiento de *B.pertussis* en medio de cultivo Bordet-Gengou o Regan-Lowe. Sin embargo, apoyar el diagnóstico etiológico de la tos ferina, tiene dificultades importantes en lo referente a la sensibilidad y especificidad del estudio. En efecto, el periodo ideal para la toma de hisopado nasofaríngeo es el catarral, lo que reduce la probabilidad y la oportunidad de lograrlo; de hecho se realiza en el periodo paroxístico, cuando ya

se ha iniciado el tratamiento antibiótico específico lo cual demerita el proceso logístico vigente para la toma oportuna de muestras

a. Diagnóstico Clínico

Los datos de diagnóstico clínico están referidos en el apartado de descripción clínica.

b. Diagnóstico Bacteriológico de *B.pertussis*

Obtención y manejo de las muestras.

Las muestras deben recolectarse de la nasofaringe posterior, y no a niveles de faringe ni vestíbulo nasal. La metodología adecuada es mediante el uso de un hisopo flexible o bien por lavado por aspiración. El hisopo debe ser de dacrón o rayón si se desea realizar cultivo y/o PCR (reacción de polimerasa en cadena) en el caso de realizar únicamente cultivo, el hisopo de alginato de calcio es el recomendado, mas sin embargo, este no debe de utilizarse si se desean hacer pruebas moleculares, ya que el calcio puede inhibir la reacción de polimerasa en cadena. El hisopo elegido debe introducirse lentamente a través del orificio nasal y mantenerse cerca de 10 segundos [69] en la nasofaringe antes de retirarlo, con la finalidad de obtener una adecuada impregnación de moco, para así ser posteriormente sembrado en los medios de cultivo, o bien ser procesados para diagnóstico molecular, mediante la PCR. Los aspirados pueden recogerse en un tubo pequeño (por ejemplo, una sonda de alimentación para lactantes) conectado a una trampa de moco, que se inserta por el orificio nasal hasta la faringe posterior. Las secreciones se aspiran mientras el tubo está en esa posición, y cuando se comienza a retirarlo.

Cultivo

La prueba de laboratorio estándar y que se ha preferido como referencia para el diagnóstico de la enfermedad es el aislamiento de *B. pertussis* mediante cultivo [70]. El cultivo de *B. pertussis* de la nasofaringe de pacientes sintomáticos es la evidencia irrevocable de enfermedad y permanece como el “gold estándar” para el diagnóstico de laboratorio de *B. pertussis*, sin embargo cuenta con pobre sensibilidad [71,72]. Las probabilidades de aislar el organismo se consiguen con la inoculación inmediata de una muestra de aspirado nasofaríngeo en un medio fresco (Bordet-Gengou, Regan-Lowe) en la fase inicial de la enfermedad. Ya que la nasofaringe humana se encuentra colonizada con muchas bacterias respiratorias, el uso de medios selectivos que contienen antibióticos como cloxacilina o cefalexina incrementa el número de cultivos positivos al suprimir a la flora normal y permitiendo el crecimiento de *B. pertussis* [73;74]. Existen dos medios especiales para el cultivo de *B. pertussis* medio de Bordet-Gengou, que contiene sangre de caballo desfibrinada y cloxacilina; y medio de Regan-Lowe, que contiene agar chocolate, sangre de caballo desfibrinada, y cefalexina.

Una de las desventajas del medio Bordet Gengou es que requiere utilizarse fresco y suele ser más costoso, por lo que el medio Regan-Lowe ofrece un adecuado rendimiento de recuperación bacteriana y en muchos centros dicho medio es ya el de elección.

Los siguientes factores pueden alterar la probabilidad de obtener resultados positivos de los cultivos provenientes de una persona con tos ferina:

- F
 orma en que maneja la muestra (técnica en la toma de la muestra,
 tiempo transcurrido a el momento de procesarla)
- F
 ase de la enfermedad durante la cual se obtiene la muestra;
- A
 dministración de antibióticos antes del cultivo;
- I
 nmunidad conferida por una infección previa o por la vacuna; y
- E
 dad del paciente

La baja especificidad del cultivo se debe a que una vez que el paciente entra al periodo paroxístico de la enfermedad, la posibilidad de aislamiento bacteriano disminuye considerablemente. Desafortunadamente, este es el principal periodo en el cual se capta a la mayoría de los pacientes, de ahí su pobre confirmación bacteriológica. Adicional a esto, el cultivo suele demorar entre 5-10 días para el desarrollo bacteriano, lo que hace relativamente tardías las decisiones tanto terapéuticas como de prevención.

Detección de antígenos.

Las pruebas de detección de antígenos ofrecen la ventaja importante de que los organismos no deben estar viables y pueden ser determinados durante la evolución de la enfermedad o incluso al haber recibido antibióticos.

La inmunofluorescencia directa (IFD), puede tener una especificidad por arriba del 99.6% pero una sensibilidad de solo en 61% (comparado con el cultivo) [75]. en laboratorios experimentados. En general, dichos métodos no son muy difundidos dada su pobre estandarización.

Diagnostico serológico.

Las pruebas serológicas para anticuerpos de varios componentes de *B.pertussis* incluyen fijación del complemento, prueba de aglutinación, neutralización de toxinas, ELISA. La mayoría de las pruebas están basadas en la determinación de IgG del paciente contra toxina *B.pertussis*, ya que este antígeno es el más sensible y específico para la generación de anticuerpos [76;77]. La metodología empleada quizás más estandarizada es la prueba de ELISA, sin embargo requiere la utilización de al menos 6 estándares para la construcción de una curva estándar, así como diferentes controles. Adicional a ello, se requieren 2 días para su procesamiento. La serología puede practicarse como muestra única, como muestras pareadas, para evaluar la elevación de las titulaciones en forma comparativa entre la muestra inicial y una segunda muestra de 2-4 semanas posteriores; su sensibilidad se ha reportado entre un 36-76%, con una especificidad entre 72 a 99% [77].

Métodos moleculares.

Recientemente, diferentes técnicas moleculares basadas en biología molecular han sido implementadas para la detección de *B.pertussis*. La reacción de

polimerasa en cadena (PCR) es la más utilizada, y ha sido desarrollada para diferentes formatos y plataformas. Se reporta una sensibilidad entre el 70-99%, y una especificidad entre el 86-100%, esta variabilidad depende de las condiciones de realización de la PCR, formato utilizado, condiciones de ciclado, pero lo más importante es el tipo de blanco genómico utilizado [78]. Han sido diferentes los blancos genómicos estudiados. Los genes más estudiados son los IS481, adenilato ciclasa *cyA*, porina, pertactina, BP283, BP485, *ptxpr* (promotor de la toxina *pertussis*).

De estos diferentes blancos genómicos el más utilizado, e incluso ya incorporado en pruebas comerciales [78] es la secuencia de inserción IS481, el cual cuenta con una elevada sensibilidad, debido a que el genoma de *B. pertussis* cuenta con 50 a >200 copias, lo que lo hace un blanco idóneo para su detección; sin embargo su especificidad puede verse limitada por la presencia también de este gen IS481 en *B. homesii* (8-10 copias) y *B. bronchiseptica* (1 copia). Estas dos especies afortunadamente son raras en humanos, la presencia de *B. homesii* en nasofaringes humanas es menor al 2%, y en el caso *B. bronchiseptica*, esta se llega a presentar en población inmunocomprometida y es extraordinariamente rara en pacientes sanos [79]. Es por ello que el blanco IS481 es el más utilizado, pero siempre habrá que considerar la posibilidad de falsos positivos debido a la reacción cruzadas con estas dos especies.

Para eliminar esta posibilidad y elevar la especificidad analítica de la prueba se ha utilizado una estrategia multiblanco [78], es decir, además del blanco IS481 (que nos ofrece una alta sensibilidad), se utiliza un segundo blanco que nos ofrece elevada especificidad; los blancos más utilizados para esta función son la

pertactina, BP283, BP485 y ptxpr (promotor de la toxina pertussis). Este último es el blanco mejor estudiado, particularmente aquel que detecta la subunidad S1 de la toxina pertusis (ptxS1), este gen se encuentra tanto en *B.pertussis* como en *B. parapertussis* [65], sin embargo, solo una copia de este gen se encuentra en ambas especies, de manera que su detección en ocasiones puede demostrar sensibilidad intermedia, por lo que esto es su mayor limitante para utilizarse como blanco único. De tal forma que la estrategia multiblanco utiliza dos o más blancos que permitan una buena sensibilidad así como especificidad.

Recientemente el *Center of Disease Control and Prevention* (CDC) de los Estados Unidos de Norteamérica, han recomendado este abordaje multiblanco. Para la detección de *B.pertussis* y su diferenciación con *B. parapertussis* y *B. holmesii*, utilizan tanto la IS481 (que nos ofrece una alta sensibilidad) y la ptxS1 (que ofrece una alta especificidad) [78].

La ventaja de utilizar la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para el diagnóstico etiológico específico de tos ferina radica en que es extraordinariamente rápida, de 8-10 veces más sensible que los cultivos bacterianos tradicionales, y que utilizando los blancos genómicos apropiados, su especificidad alcanza el 100%. Una ventaja adicional es que aunque las bacterias no suelen cultivarse ya durante el periodo paroxístico, la PCR es capaz de detectar DNA de *B. pertussis*; adicionalmente incluso después de cinco días de antibioticoterapia, la PCR puede seguir siendo positiva durante una semana más [80]. Actualmente el mismo CDC cuenta como Definición de Caso, [81] aquellos pacientes que cuentan con cuadro clínico compatible y confirmación bacteriológica ya sea a través de cultivo o PCR.

En la Tabla 2.0. se muestran las diferentes técnicas diagnósticas para *B.pertussis* con las que se cuenta en la actualidad.

Tabla 7. Pruebas de Laboratorio para Tos Ferina

Pruebas de Laboratorio para Tos ferina	
PRUEBAS DE LABORATORIO PARA TOS FERINA	
Cultivo bacteriológico:	<ul style="list-style-type: none">Es la prueba de laboratorio de elección para la confirmación del diagnóstico de tos ferina. Sin embargo, el aislamiento de <i>Bordetella pertussis</i> es difícil y se ve afectado por varios factores:<ul style="list-style-type: none">– la obtención y el manejo de las muestras;– la fase de la enfermedad en el momento de recoger las muestras;– el uso previo de antibióticos; y– la edad y el estado de vacunación del paciente.
PCR:	<ul style="list-style-type: none">es una prueba rápida, específica y sensible para detectar antígenos de <i>B. pertussis</i>;se suele utilizar además del cultivo bacteriológico, aunque no es siempre aplicable ni ha sido debidamente estandarizada.
Examen directo del anticuerpo fluorescente (dFA):	<ul style="list-style-type: none">se utiliza en ocasiones como una prueba de detección rutinaria de la tos ferina. Sin embargo, tiene baja sensibilidad y su especificidad es variable.
Pruebas serológicas	<ul style="list-style-type: none">potencialmente útiles cuando se observa un incremento significativo del título de anticuerpos entre las muestras de la fase aguda y de convalecencia. Sin embargo, esta prueba no se encuentra ampliamente difundida.

VACUNA

La vacuna que se aplica actualmente en la cartilla nacional de vacunación es una formulación de *B. pertussis* acelular de 2 componentes, combinada con otros antígenos, preparada a partir de toxinas diftérica y tetánica detoxificadas con formaldehído y purificadas con componentes pertúsicos acelulares (PT y HAF) [81] que se extraen de cultivos de *B.pertussis*, posteriormente purificados y detoxificados con glutaraldehído más los tres tipos de poliovirus cultivados en líneas continuas de células Vero, purificados e inactivados con formaldehído y el

polisacárido capsular PRP (Fosfato ribitol polirribosil) el cual se extrae del cultivo de *Haemophilus influenzae* tipo b y se conjuga con la proteína tetánica (T) constituyendo así el componente conjugado PRP-T.

Reacciones adversas relacionadas a la vacuna

-Reacciones locales: en las 48 horas siguientes a la vacunación se pueden observar reacciones en el sitio de inyección como dolor, induración, enrojecimiento.

-Reacciones sistémicas: en ocasiones se puede observar fiebre mayor a 40°C, irritabilidad, somnolencia, alteración del sueño y de la alimentación, diarrea, vómitos, llanto inconsolable y prolongado.

Se observa muy raramente urticarias, erupciones cutáneas, convulsiones con o sin fiebre, durante las 48 horas siguientes a la vacunación. Se reportan episodios de hipotonía o hipotonía-hiporreactividad.

El Síndrome coqueluchoide está definido como una infección de vías respiratorias aguda, en la cual se desarrolla un cuadro clínico caracterizado por tos en accesos, cianozante, rubicundizante o emetizante que culmina con estridor laríngeo, principalmente se ven afectados niños menores de 1 año sin esquema de vacunación y en ellos se desarrollan las principales complicaciones como son, hipoglucemia, apneas, convulsiones o hemorragias. Los principales agentes causales son virus (*Adenovirus, parainfluenza*), así como *Bordetella pertussis* o *parapertussis*.

La investigación etiológica de *B.pertussis* en los países en desarrollo es compleja por razones técnicas y económicas. El *gold standard* de la investigación es el aislamiento por cultivo de *B.pertussis*. En la década de los 90 se desarrolló la

técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) para *B.pertussis.* En un estudio multicéntrico realizado en Uruguay, en donde se analizaron muestras de cultivo y PCR de exudado faríngeo a 200 pacientes, con diagnóstico de ingreso hospitalario de Síndrome coqueluchoide, así como determinación de anticuerpos contra *B.pertussis.* encontrándose los siguientes resultados: En 30 pacientes (15%; IC95% 10,5-20,9) se hizo diagnóstico de infección por *B.pertussis.*; 25 tuvieron PCR positiva y siete de ellos también cultivo positivo. No hubo ningún caso con cultivo positivo y PCR negativa. Hubo cinco pacientes que teniendo PCR y cultivos negativos tuvieron anticuerpos antitoxina-pertussis con valores por encima de los establecidos para el corte (>100 UI/ml) en la determinación inicial o en la de convalecencia. Estos 30 lactantes tenían edades comprendidas entre menos de un mes y 8 meses, con una mediana de 4 meses, siendo 22 de ellos (73,3%) menores de 6 meses. Del total, 16 (53,3%) eran de sexo femenino. La infección por BP se presentó con episodios de paroxismos en 22 (73,3%), tos emetizante en 20 niños (66,7%) y apneas en siete (23.3%). Ninguno presentó reprise (o *whooping*). De los 30 pacientes, cuatro no tuvieron ninguna de las características de la tos coqueluchoide. La mediana de la duración de la tos fue 47 días con un rango entre 3 y más de 99 días. leucocitos/mm³ fue mayor de 15.000 en 15/25 (60%), entre 5.000 y 15.000 en nueve (36%) y menos de 5.000 en un paciente (4%). La leucocitosis más elevada fue de 46.400. En relación a la clasificación de los glóbulos blancos, 17 (68%) tuvieron linfocitosis mayor de 50% y 2 de ellos mayor de 80%. Como discusión y conclusiones se obtuvieron que la ausencia de investigaciones etiológicas en las infecciones respiratorias de los lactantes y la falta de denuncias epidemiológicas por parte del cuerpo médico

pueden contribuir al subregistro oficial de casos de tos en accesos [82]. La técnica de PCR fue más eficaz que el cultivo para identificar la infección por BP, lo que es similar a lo publicado en otras series sobre el tema [83-86]. La PCR ha pasado a ser el método de elección para el diagnóstico. Sin embargo, no tiene una sensibilidad del 100%. Esto se vio en cinco pacientes que tuvieron una dosificación de anticuerpos para toxina pertussis positiva pese a tener PCR y cultivos negativos [87]. La sensibilidad de la PCR y del cultivo disminuye si el paciente están recibiendo antibióticos.

En otro estudio realizado en España Durante un período de 12 años (1989-2000) se procesaron un total de 1.671 muestras respiratorias, correspondientes a 1.375 pacientes con sospecha clínica de tos ferina o con tos coqueluchoide; se aisló *Bordetella* spp. En 173 muestras correspondientes a 161 pacientes [88]. La tos ferina se confirmó por cultivo en el 11,7 % de los pacientes que consultaron por tos coqueluchoide, porcentaje comparable al de otras revisiones realizadas en España que, durante un período de tiempo similar, investigan *Bordetella* spp. y utilizan solamente el cultivo como método diagnóstico. [88].

EPIDEMIOLOGIA EN MEXICO 2011-2012

Actualmente en México, el CENAVEC, reporta 1047 casos de síndrome coqueluchoide, de los cuales 254 (24.2%) se han confirmado como causados por *B. pertussis* (Tos ferina). La información se presenta en el siguiente cuadro:

Tabla 8. Casos de síndrome coqueluchoide y *B. pertussis* en México 2011 y 2012

	2011	2012
<i>Síndrome Coqueluchoide</i>	1180	1047
<i>Tos Ferina</i>	229	254

FUENTE: SINAVE/DGE/SALUDO 2012

3. JUSTIFICACION

En los Estados Unidos la vacunación contra *B. pertussis* en la población infantil ha reducido la enfermedad en un 90% desde 1940. Sin embargo el número de casos se ha incrementado notoriamente desde 1976, principalmente en adolescentes entre 10-19 años [89].

La Organización Mundial de la Salud estima que la tos ferina causa cada año en el mundo entre 20 millones y 40 millones de casos y entre 200,000 y 400,000 fallecimientos, por lo cual se considera una de las principales causas de muerte evitables mediante vacunación [90-91] De las enfermedades prevenibles por vacunación la tos ferina continúa siendo la peor controlada.

En los últimos años se ha observado un cambio mundial en la epidemiología de *B. pertussis*, permaneciendo como principal grupo etáreo afectado los menores de 1 año de edad, sin embargo se observa un segundo pico en la incidencia entre los niños y adultos jóvenes, quienes se ha demostrado actúan como reservorios de la

bacteria y transmisores de la infección a los niños susceptibles, principalmente aquellos que son muy pequeños para haber recibido o completado esquemas de vacunación.

La incidencia de B. pertussis en niños menores de 1 año de edad no se encuentra bien determinada ya que se trata de una patología de difícil diagnóstico, por presentar un cuadro clínico que en ocasiones no es característico y ser causada por un germen de difícil aislamiento. Se sabe además, que son los niños muy pequeños y los adolescentes y adultos quienes presentan cuadros clínicos atípicos de tos ferina, por lo que su diagnóstico es difícil, causando un sub-registro en la incidencia real de la enfermedad.

Considerando esto, es indispensable contar con un diagnóstico específico para la detección de B. pertussis, actualmente el cultivo tradicional está siendo reemplazado por los métodos moleculares, específicamente la PCR, ya que ésta ofrece mayor sensibilidad y rapidez para la obtención de resultados, permitiendo esto una terapéutica temprana y específica, así como permitir las medidas de control necesarias.

Dada la importancia que tiene la tos ferina a nivel tanto mundial como nacional, este estudio permitirá generar mayores datos epidemiológicos y caracterizar a la población del lactante con diagnóstico de síndrome coqueluchoide del hospital General Dr. Manuel Gea González en los aspectos de cuadro clínico, datos de laboratorio y la presencia o no de infección por B. pertussis.

4. HIPOTESIS

No requiere de hipótesis, al tratarse de un estudio descriptivo.

OBJETIVOS

1. Determinar la frecuencia de presentación de infección por B. pertussis en pacientes lactantes con síndrome coqueluchoide
2. Determinar las características epidemiológicas, clínicas y de laboratorio de los lactantes con diagnóstico de síndrome coqueluchoide.

MATERIAL Y METODOS

Universo de estudio.

Niños menores o igual a 12 meses de edad con diagnóstico de síndrome coqueluchoide y/o tosferina que acudan al Hospital General “Dr. Manuel Gea Gonzalez” durante el mes de Agosto de 2011 a Julio de 2012.

Tamaño de la muestra.

A conveniencia, de acuerdo a los ingresos con diagnóstico de síndrome coqueluchoide en menores o igual a 12 meses de edad.

Criterios de selección

Criterios de Inclusión.

Niños menores o igual a 1 año con diagnóstico de síndrome coqueluchoide y/o tosferina que acudan al Hospital General “Dr. Manuel Gea Gonzalez” el mes de Agosto de 2011 al mes de Julio de 2012.

Para la captación de pacientes:

- Ambos sexos
- Cuyos padres o tutores acepten y firmen la carta de consentimiento informado

Criterios de exclusión.

Imposibilidad para tomar las muestras para procesamiento de la PCR

Criterios de eliminación.

- Material insuficiente
- Material inadecuado
- Mala técnica en la toma de la muestra.
- Contaminación de la muestra

Tabla 9. Definición de variables

Independientes. (CAUSA)		Dependientes. (EFECTO)	
Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)	Variable	Escala (intervalo, ordinal, nominal)
Sexo	Nominal	PCR para <u>B. pertussis</u>	Nominal
Edad	Numérica discreta		
Vacunación contra <u>B. pertussis</u>	Nominal		
Tos paroxística	Nominal		
Cianosis	Nominal		
Emesis secundaria a tos	Nominal		
Fiebre	Nominal		

Apnea	Nominal		
Fenómeno Hemorrágico	Nominal		
Perdida del Estado de Alerta	Numérica discreta		
Leucocitosis	Numérica discreta		
Duración de la tos	Numérica discreta		
Duración de la hospitalización	Nominal		
Padecimiento de base			

Descripción de procedimientos.

- Se detecta a un paciente menor de un año de edad con cuadro clínico de síndrome coqueluchoide
- Ingresa y se solicita Biometría hemática, radiografía de tórax y se informa al tutor sobre la toma de hisopado nasofaríngeo
- Firma de carta de consentimiento informado
- Obtención de hisopado nasofaríngeo como parte de abordaje de rutina en el diagnóstico y aplicación de cuestionario por parte del investigador principal.
- Revisión de resultados de biometría hemática y Radiografía de tórax
- Se envía la muestra al Instituto Nacional de Pediatría
- Se nos reporta el resultado, positivo o negativo entre 24-48hrs.
- Se notifica del caso al servicio de Epidemiología del Hospital General Dr. Manuel Gea González

RESULTADOS

Se ingresaron 19 pacientes con diagnóstico de Síndrome Coqueluchoide cuyas edades comprenden entre 0 y 6 meses 14 días, con una media de 3 meses de edad. 16 de ellos menores de 3 meses (84.2%). Del total, 7, fueron del sexo femenino (36.8%) contra 12 del sexo masculino (63.2%), todos percentilaron como lactantes eutróficos. Todos ellos ingresaron al estudio, 11 pacientes se fueron positivos ante la prueba de PCR para B. pertussis,

Tabla 10. Predominio de Sexo en Síndrome coqueluchoide

Sexo	
<i>MASCULINO</i>	<i>FEMENINO</i>
12	7

Gráfica 2. Predominio de casos de Síndrome coqueluchoide por sexo.



En relación al número de inmunizaciones contra B. pertussis que habían recibido al momento del estudio, solo 3 (15.7%) del total habían recibido una dosis, 1 paciente dos dosis, contra 15 (78.9%) que no habían recibido ninguna dosis.

En el caso de los antecedentes de importancia, solo se encontró en 3 pacientes prematuridad y en dos de ellos broncodisplasia pulmonar.

En cuanto a las características clínicas, se resumen en la tabla 11 y la gráfica 3

Tabla 11. Características clínicas de síndrome coqueluchoide

Características Clínicas		
Síntoma	Pacientes (total)	Porcentaje
<i>Fiebre</i>	3	15.70%
<i>Rinorrea</i>	11	57.80%
<i>Tos paroxística</i>	19	100%
<i>Al estímulo</i>	8	42.10%
<i>Alimentos</i>	0	0
<i>Espontánea</i>	19	100%
<i>Accesos</i>	19	100%
<i>Estridor</i>	1	5.20%
<i>Vómito</i>	3	15.70%
<i>Apnea</i>	4	21%
<i>Cianosis</i>	8	42.10%
<i>Pérdida del estado de alerta</i>	0	0
<i>Hemorragia</i>	0	0

Gráfica 3. Características clínicas de síndrome coqueluchoide



El principal síntoma fue la tos en accesos y espontánea, encontrándose en el 100% de los pacientes, como característica mayormente presentada en los pacientes con infección por *B. pertussis* fue la apnea, ya que de los 4 pacientes que la presentaron, en 3 se determinó la presencia de Tos Ferina. El siguiente síntoma fue la rinorrea en un 57.8% de los pacientes, de los cuales, solo 6 fueron positivos a Tos Ferina, la cianosis durante los accesos de tos fue el síntoma asociado a la tos más frecuente. Ninguno de los pacientes presentó datos de hemorragia o Síntomas neurológicos asociados.

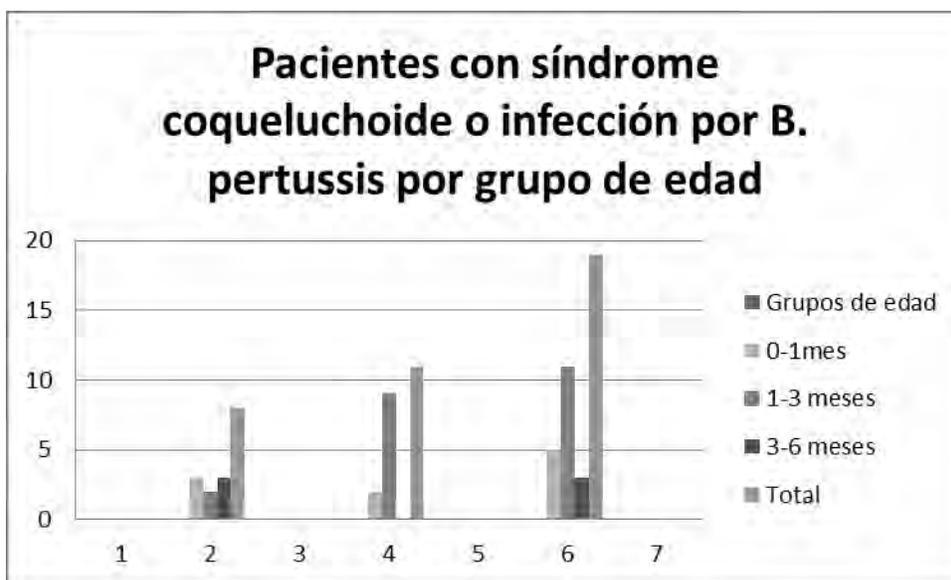
Los días de hospitalización varían entre 2 a 17 días con una media de 9.4, de ellos, se ingresaron a la terapia intensiva a causa de apneas y/o accesos de tos cianozantes acompañados de desaturación, el paciente que mayor tiempo tuvo de estancia hospitalaria, requirió de asistencia de la ventilación mecánica, evolucionando favorablemente.

En la tabla 12 y la gráfica 4 se representa la proporción de casos positivos a la infección por *B. pertussis* por grupos de edad.

*Tabla 12. Pacientes con síndrome coqueluchoide o infección por *B. pertussis* por grupo de edad*

Pacientes con síndrome coqueluchoide o infección por <u><i>B. pertussis</i></u> por grupo de edad			
<i>Grupos de edad</i>	<i>Síndrome coqueluchoide</i>	<i>Infección por <u><i>B. pertussis</i></u></i>	<i>Total</i>
0-1mes	3	2	5
1-3 meses	2	9	11
3-6 meses	3	0	3
Total	8	11	19

Gráfica 4. Pacientes con síndrome coqueluchoide o infección por *B. pertussis* por grupo de edad



En cuanto a la biometría hemática encontramos que 12 pacientes (63.1%) presentaron leucocitosis de mas de 10,000, siendo las cifras más elevadas de 28,800 y 38,800, ambos pacientes mayores de 2 meses y positivos para infección por *B. pertussis* , en cuanto al predominio de las series celulares, encontramos que en 15 de nuestros pacientes (78.9%) presentaron linfocitosis, 7 de ellos, con infección por *B. pertussis*. 3 (15.7%) de los pacientes cursaron con monocitosis (definida como mayor al 15% de monocitos).

11 pacientes (57.8%) presentaron plaquetosis, de los cuales 8 fueron positivos a infección por *B. pertussis*.

DISCUSIÓN.

El presente estudio se llevó a cabo en el Hospital General Dr. Manuel Gea González con apoyo del Instituto Nacional de Pediatría, en un período de 12

meses, en los cuales, se ha logrado determinar la frecuencia de presentación de infección por *B. pertussis*, con un total de 19 pacientes elegidos de acuerdo al cuadro clínico compatible con Síndrome coqueluchoide. Se verificó que el grupo de edad más afectado son los lactantes menores de 1 año de edad, con un predominio entre el mes y los tres meses de edad, época durante la cual se inicia la vacunación anti pertussis en nuestro país. Observamos un predominio en el sexo masculino. Asimismo que la mayoría de los pacientes no había iniciado su inmunización contra *B. pertussis*.

Los diagnósticos de ingreso se determinaron de acuerdo a la presentación del cuadro clínico característico entre ellos, el síntoma predominante de todos ellos fue la tos en accesos como síntoma principal, lo cual es característico en el diagnóstico de esta entidad, relacionándose con cianosis. Como segundo síntoma en orden de frecuencia de presentación se encontró a la rinorrea, sin asociarse en los casos con fiebre. Un dato importante a destacar es que de los pacientes de ingresaron con presentación de apnea como signo, el 75% de ellos presentó infección por Tos Ferina, asimismo esto contribuyó al ingreso de los pacientes a la terapia intensiva pediátrica y de asistencia a la ventilación mecánica. La duración del cuadro clínico y la estancia hospitalaria fue variado pero no presentándose mayor a 22 días, la media en 9 días.

De acuerdo a los casos positivos, encontramos que la mayoría de los pacientes que ingresaron por el diagnóstico de síndrome coqueluchoide, presentaron la PCR positiva a *B. pertussis* y aunque 8 de ellos fueron negativos debemos tomar en cuenta que pudieron ser casos causados por otros microorganismos, lo que puede

dar cabida a otros estudios en los que se determinen otras etiologías de este síndrome.

La leucocitosis es una característica de la tos Ferina que puede ser tanto como una reacción leucemoide observada en unos de nuestros pacientes, asimismo al linfocitosis y plaquetosis son los predominantes, no se encontró relación a la presencia de monocitosis como característica de pacientes con Tos Ferina.

CONCLUSIONES.

Podemos concluir que la frecuencia de presentación de infección por *B. pertussis* se encuentra en un 57.8% de los pacientes con diagnóstico de Síndrome conqueluchoide en el Hospital Manuel Gea González.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Holmes WH. Bacillary and Rickettsial Infections. New York, Macmillan , 395-398. 1940.
- [2] Kiple KF. The Cambridge World History of Human Disease. New York, Cambridge University Press, 1094-1096. 1993.
- [3] Bordet J GO. Le microbe de la coqueluche. Ann Inst Pasteur 20, 731-741. 1906.
- [4] From the Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis--United States, 1997-2000. JAMA 2002 Feb 27;287(8):977-9.
- [5] Farizo KM, Cochi SL, Zell ER, Brink EW, Wassilak SG, Patriarca PA. Epidemiological features of pertussis in the United States, 1980-1989. Clin Infect Dis 1992 Mar;14(3):708-19.
- [6] Fine P, Clarkson JA. The recurrence of whooping cough: possible implications for assessment of vaccine efficacy. Lancet 1, 666-669. 1982.
- [7] Guris D, Strebel P, Bardenheier B. Changing epidemiology of pertussis in the United States: increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990 - 1996. Clin.Infect.Dis. 28, 1230-1237. 1999.
- [8] Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, et al, for the APERT Study Group, Acellular pertussis vaccine 63% to 92% effective. J Fam Pract 2006 Jan;55(1):12.
- [9] Adacel and Boostrix: Tdap vaccines for adolescents and adults. Med Lett Drugs Ther 2006 Jan 16;48(1226):5-6.
- [10] Baptista PN, Magalhaes V, Rodrigues LC, Rocha MW, Pimentel AM. Pertussis vaccine effectiveness in reducing clinical disease, transmissibility and proportion of cases with a positive culture after household exposure in Brazil. Pediatr Infect Dis J 2006 Sep;25(9):844-6.

- [11] Bitsori M, Ntokos M, Kontarakis N, Sianava O, Ntoulos T, Galanakis E. Vaccination coverage among adolescents in certain provinces of Greece. *Acta Paediatr* 2005 Aug;94(8):1122-5.
- [12] Kanai K. Japan's experience in pertussis epidemiology and vaccination in the past thirty years. *Jpn J Med Sci Biol* 1980 Jun;33(3):107-43.
- [13] Cherry JD. The epidemiology of pertussis and pertussis vaccine in the United Kingdom and the United States a comparative study. *Curr.Probl.Pediatr.* 14, 1-78. 1984.
- [14] Cherry JD. Pertussis vaccines for adolescents and adults. *Pediatrics* 2005 Sep;116(3):755-6.
- [15] Cherry JD, Baraff LJ, Hewlett EL. The past, present, and future of pertussis: the role of adults in epidemiology and future control. *West J Med* 1989;(150): 319-28.
- [16] Guris D, Strebel P, Bardenheier B. Changing epidemiology of pertussis in the United States: increasing reported incidence among adolescents and adults, 1990 - 1996. *Clin.Infect.Dis.* 1999;(28): 1230-7
- [17] Wirsing von Konig CH. [Whooping cough. Microbiology, epidemiology, prevention]. *Med Monatsschr Pharm* 1995 May;18(5):117-22.
- [18] American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases. Prevention of pertussis among adolescents: recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria toxoid, and acellular pertussis (Tdap) vaccine. *Pediatrics* 2006 Mar;117(3):965-78.
- [19] Baron S, Begue P, Grimprel E. [Epidemiology of pertussis in industrialized countries]. *Sante* 1994 May;4(3):195-200.
- [20] Luttinger P. The epidemiology of pertussis. *Am.J.Dis.Child* 1916;(12):290-315.
- [21] Word NMP. Pertussis: review of epidemiology, diagnosis, management and prevention. *Paediatric Respiratory Reviews* 2008;(9): 200-11.
- [22] Ward JI, Cherry JD, Chang SJ, et al. Bordetella Pertussis infections in vaccinated and unvaccinated adolescents and adults, as assessed in a national prospective randomized Acellular Pertussis Vaccine Trial (APERT). *Clin Infect Dis* 2006 Jul 15;43(2):151-7.
- [23] Halperin SA, Smith B, Russell M, et al. An adult formulation of a five-component acellular pertussis vaccine combined with diphtheria and tetanus toxoids is safe and immunogenic in adolescents and adults. *Vaccine* 2000 Jan 31;18(14):1312-9.
- [24] Crowcroft NS, Stein C, Duclos P, Birmingham M. How best to estimate the global burden of pertussis? *Lancet Infect Dis* 2003 Jul;3(7):413-8.
- [25] Immunization Practices Advisory Committee. Centers for Disease Control. Diphtheria, tetanus, and pertussis: guidelines for vaccine prophylaxis and other preventive measures. Recommendation of the Immunization Practices Advisory Committee. Centers for Disease Control, Department of Health and Human Services. *Ann Intern Med* 1985 Dec;103(6 (Pt 1)):896-905.
- [26] Whooping cough vaccine approved for adults. *Mayo Clin Health Lett* 2005 Oct;23(10):4.
- [27] Agger WA, Naik RM. How should we approach adolescent and adult pertussis? *Wisconsin Medical Journal*, 2006 Jan;105(1):47-51.

- [28] Ferrer Marcellésa A., Moraga Llopb. F.A. Tos ferina confirmada por cultivo en un hospital terciario. *An Pediatr* 2003;58(4):309-15
- [29] Gómez V, Grasa M, Feliz J, García P, Carboné A, De Juan F. Tos ferina. Revisión de 245 casos en edad pediátrica. *Act Pediatr Esp* 1991;49:678-82.
- [30] Moles B, Esteban A, Villuendas MC, López C, Capasusán MJ, Fortuño B, et al. ¿Fracaso de la vacuna contra la tos ferina? Estudio de seis años (1984-1989) en Zaragoza. *Rev Esp Microbiol Clin* 1990;5:424-8.
- [31] Elliott E, McIntyre P, Ridley G, et al. National study of infants hospitalized with pertussis in the acellular vaccine era. *Pediatr Infect Dis J* 2004 Mar;23(3):246-52.
- [32] SS/DGE/COEVA/PROVAC, México, 2000 - 2004. 2005. Ref Type: Online Source
- [33] SS/DGE. Boletín Epidemiología. 2004.
- [34] Bennenson A. El control de las enfermedades transmisibles en el hombre. OPS. In press 2002.
- [35] Vega LA. Tos ferina. *Revista Mexicana de Pediatría* 69[5]. 2002.
- [36] Secretaría de Salud de México. Boletín de Epidemiología. 2000. Report No.: No 51, Vol. 17, Semana 17.
- [37] Secretaría de Salud de México. Boletín Epidemiología. 2001. Report No.: No 50, Vol 18, Semana 50.
- [38] Secretaría de Salud de México. Boletín Epidemiología. 2002. Report No.: No. 52, Vol. 19, Semana 18.
- [39] Secretaría de Salud de México. Boletín Epidemiología. 2003. Report No.: No. 52, Vol. 21, Semana 52.
- [40] Secretaría de Salud de México. Boletín Epidemiología. 2004. Report No.: No. 52, Vol. 21, Semana 52.
- [41] Weiss M. Mucosal immune defenses and the response of *Bordetella pertussis*. *ASM News* 1997;(63):22-8.
- [42] Tuomanen E WARR. Filamentous hemagglutinin and pertussis toxin promote adherence of *Bordetella pertussis* cilia. *Dev.Biol.Stand.* 1985;(61):197-204.
- [43] Brennan M, Li Z, Cowell J. Identification of a 69- kilodalton nonfimbrial protein as an agglutinin of *Bordetella pertussis*. *Infect.Immun.* 1988;[12], 3189-3195.
- [44] Hewlett EL. Pertussis: current concepts of pathogenesis and prevention. *Pediatr.Infect.Dis.J.* 1997;(16): S78-S84.
- [45] Zhang J, Cowell J, Steven A, Manclark CR. Purification of serotype 2 fimbriae a *Bordetella pertussis* and their identification as a mouse protective antigen. *Dev.Biol.Stand.*1985; (61): 173-185.
- [46] Hewlett EL. Adenylate ciclase toxin of *Bordetella pertussis*. *International Journal of Infectious Diseases* In: Wardlaw A, Parton R, editors. *Pathogenesis and Immunity in Pertussis*. 1998; (1):193-209.
- [47] Fernandez R, Weiss A. Cloning and sequencing of a *Bordetella pertussis* serum resistance locus. *Infect.Immun.* 1994;62[11]:4727-4738.
- [48] Goldman W. Heat- labile toxin of *Bordetella pertussis* endotoxin. In: Wardlaw A, Parton R, editors. *Pathogenesis and Immunity in Pertussis*. New York, 1988: p. 211-29.
- [49] Cookson B, Cho H, Herwaldt L, Goldman W. Biological activities and chemical composition of purified tracheal cytotoxin of *Bordetella pertussis*. *Infect Immun.* 1989;[7]:2223-9.

- [50] Schupper A, Shuper A. Neurological morbidity and the pertussis vaccine: an old story revisited. *Scand J Infect Dis* 2007;39(1):83-6.
- [51] C C Grant, E J McKay, A Simpson, D Buckley, Pertussis encephalopathy with high cerebrospinal fluid antibody titers to pertussis toxin and filamentous hemagglutinin. *Pediatrics* 1998;[4 (Pt1)]: 986-90.
- [52] Leung AK, Robson WL, Davies HD. Pertussis in adolescents. *Adv Ther* 2007 Mar;24(2):353-61.
- [53] Lee GM, Lebaron C, Murphy TV, Lett S, Schauer S, Lieu TA. Pertussis in adolescents and adults: should we vaccinate? *Pediatrics* 2005 Jun;115(6):1675-84.
- [54] Keitel WA, Edwards KM. Pertussis in adolescents and adults: time to reimagine? *Semin Respir Infect* 1995 Mar;10(1):51-7.
- [55] Faye-Lund A, Syversen G, Wathne KO. [Whooping cough in children]. *Tidsskr Nor Laegeforen* 2007 Aug 9;127(15):1938-40.
- [56] Narkeviciute I, Kavaliunaite E, Bernatoniene G, Eidukevicius R. Clinical presentation of pertussis in fully immunized children in Lithuania. *BMC Infect Dis* 2005;5(1):40.
- [57] Heininger U, Cherry JD, Eckhardt T, Lorenz C, Christenson P, Stehr K. Clinical and laboratory diagnosis of pertussis in the regions of a large vaccine efficacy trial in Germany. *Pediatr Infect Dis J* 1993 Jun;12(6):504-9.
- [58] Gilberg S, Njamkepo E, Du Chatelet IP, et al. Evidence of *Bordetella pertussis* infection in adults presenting with persistent cough in a french area with very high whole-cell vaccine coverage. *J Infect Dis* 2002 Aug 1;186(3):415-8.
- [59] Birkebaek N, Kristiansen MP, Seefeldt T. *Bordetella pertussis* and chronic cough in Adults. *Clin.Infect.Dis* 1999;(29):1239-42.
- [60] Nelson J. The changing epidemiology of pertussis in young infants: the role of adults as reservoirs of infection. *Am.J.Dis.Child* 1978;(132): 371-3.
- [61] Long S, Melkon C, Clark J. Widespread silent transmission of pertussis in families: antibody correlates of infection and symptomatology. *J.Infect.Dis* 1990;(161):480-6.
- [62] Heininger U, Klich K, Stehr K, Cherry JD. Clinical findings in *Bordetella pertussis* infections: results of a prospective multicenter surveillance study. *Pediatrics* 1997 Dec;100(6):E10.
- [63] Heininger U. Pertussis: an old disease that is still with us. *Curr Opin Infect Dis* 2001 Jun;14(3):329-35.
- [64] Halperin SA. Pertussis--a disease and vaccine for all ages. *N Engl J Med* 2005 Oct 13;353(15):1615-7.
- [65] Pertussis--United States, 1997-2000. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2002 Feb 1;51(4):73-6.
- [66] Pertussis--United States, 2001-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005 Dec 23;54(50):1283-6.
- [67] Miller D, Ross E, Alderslade R. Pertussis immunization and serious acute neurological illness in children. *Br Med J*1981;(282):1595-9.
- [68] Dulny G, Zabicki W. [Diagnosis of pertussis]. *Przegl Epidemiol* 1997;51(4):475-7.

- [69] Muller F, Hoppe J, Wirsing von Konig CH. Laboratory diagnosis of pertussis: state of the art in 1997. *J Clin Microbiol* 1997;(10): 2435-43.
- [70] Guiso N. [Whooping cough: biological diagnosis]. *Arch Pediatr* 2003 Oct;10(10):928-31.
- [71] Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. *Clin Microbiol Rev* 2005 Apr;18(2):326-82.
- [72] Hallander H. Microbiological and serological diagnosis of pertussis. *Clin Infect Dis* 1999; 28[(Suppl 2)], S99-S106.
- [73] Diavatopoulos D, Cummings C, Schouls L. *Bordetella pertussis*, the causative agent of whooping cough, evolved from a distinct, human-associated lineage of *B. bronchiseptica*. *PLoS Pathog* 2005;(1):4-45.
- [74] Onorato IM, Wassilak SG. Laboratory diagnosis of pertussis: the state of art. *Pediatr Infect Dis J* 1987;[2]:145-151.
- [75] Lievano F, Reynolds M, Waring A. Issues associated with and recommendations for using PCR to detect outbreaks of pertussis. *J.Clin.Microbiol.* 2002; [8]:2801-5.
- [76] Arico B, Rappuoli R. *Bordetella parapertussis* and *Bordetella bronchiseptica* contain transcriptionally silent pertussis toxin genes. *J Bacteriol* 1981; (31):173-76.
- [77] Long S, Melkon C, Clark J. Widespread silent transmission of pertussis in families: antibody correlates of infection and symptomatology. *J Infect Dis* 1990;(161):480-6.
- [78] Tatti, K.M., K. Wu, M.L. Tondella, P.K. Cassidy, M.M. Cortese, P.P. Wilkins, and G.N. Sanden. Development and evaluation of dual-target real-time polymerase chain reaction assays to detect *Bordetella* spp. *Diagn Microbiol Infect Dis.* 2008; 61(3): 264-272.
- [79] Mattoo S, Cherry JD. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. *Clin Microbiol Rev* 2005 Apr;18(2):326-82.
- [80] QiAmp DNA Extraction Kit (Qiagen). Manual de Usuario, versión 2008.
- [81] Pertussis--United States, 2001-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005 Dec 23;54(50):1283-6.
- [82] Santos J., Mexico introduces pentavalent vaccine. *EPI Newsl* 1999 Aug;21(4):8.

- [83] Quian J, Cerisola A, Russomano F. Infecciones por *Bordetella pertussis* en niños menores de un año hospitalizados y sus contactos del hogar. Arch Pediatr Urug 2006; 77(3): 229-36
- [84] Murphy T, Bisgard K, Sanden G. Diagnosis and Laboratory Methods. En: Centers of Disease Control and Prevention. Guidelines for the Control of Pertussis Outbreak. Atlanta: CDC, 2000: 7-8.
- [85] Houard S, Hackel C, Herzog A, Bollen A. Specific identification of *Bordetella pertussis* by the polymerase chain reaction. Res Microbiol, 1989; 140: 477-87.
- [86] Heininger U, Schmidt-Schalpfer G, Cherry J, Stehr K. Clinical validation of a polymerase chain reaction assay for the diagnosis of pertussis by comparison with serology, culture, and symptoms during a large pertussis vaccine efficacy trial. Pediatrics, 2000; 105; e31.
- [87] Khetsuriani N, Bisgard K, Prevots R, Brennan M, Wharton M, Pandya S, et al. Pertussis outbreak in an elementary school with high vaccination coverage. Pediatr Infect Dis J, 2001; 20: 1108-12.
- [88] Pret C, Vial P, Viviani T, Gonzalez P, Montiel F, Riedel I, et al. Etiología del síndrome coqueluchoideo y rendimiento de las técnicas para el diagnóstico de *Bordetella Pertussis* en pacientes hospitalizados. Rev Chil Infect 1999; 16 (1):17-26.
- [89] World Health Organization. immunization/topics/pertussis. 2009.
- [90] World Health Organization. Pertussis vaccines. 1999.
- [91] Expanded programme on immunization. Wkly Epidemiol Rec 1993 Sep 3;68(36):261-4.

**CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO
(PADRE, MADRE O TUTOR DEL PACIENTE HOSPITALIZADO)**

De acuerdo con los principios de la Declaración de Helsinki y con la Ley General de Salud. Título Segundo. De los Aspectos Éticos de la Investigación en Seres Humanos CAPITULO I Disposiciones Comunes. Artículo 13 y 14.- En toda investigación en la que el ser humano sea sujeto a estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar. Debido a que esta investigación se consideró como riesgo mínimo de acuerdo al artículo 17 y en cumplimiento con los siguientes aspectos mencionados en el artículo 21:

Título del Proyecto: INFECCION POR *Bordetella pertussis* EN LACTANTES DE 0 A 12 MESES CON DIAGNOSTICO DE SINDROME COQUELUCHOIDE EN EL HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZALEZ

Se me ha informado que, la tos ferina es una enfermedad infecciosa, muy contagiosa, ocasionada por una bacteria llamada *Bordetella pertussis*, que produce tos muy fuerte, dificultad para respirar, que “le silbe el pecho” pero también puede tener estos datos sin que sea tos ferina, por lo que el diagnóstico certero se realiza con pruebas de laboratorio que incluyen el crecimiento de la bacteria en un medio especial con alimento para ello y técnicas genéticas para detectar sustancias del microorganismo los cuales serán realizados en el Instituto Nacional de Pediatría como apoyo al Hospital General “Dr. Manuel Gea González”. Se me ha explicado que el objetivo de este estudio es determinar si mi hijo (a) que presenta actualmente un cuadro compatible con tos ferina, pudo haber contraído la infección por la bacteria *Bordetella pertussis*.

Al ingresar a este protocolo de estudio mi hijo(a) recibirá la atención y tratamientos habituales, dentro del estudio habitual de estos pacientes se incluye la toma de muestra de la nariz y garganta a la cual se realizará una prueba de laboratorio llamada reacción de polimerasa en cadena en tiempo real para la detección de la bacteria *Bordetella pertussis*. El estudio consiste en introducir un cotonete flexible a través de una fosa nasal, lo suficiente para llegar a la faringe y de esta manera colectar el moco que se encuentra en este sitio. El cotonete se colocará en un medio de transporte (tubo) y se enviará al laboratorio para posteriormente ser procesada. Esta muestra será tomada por personal capacitado. Así como que este estudio no lo tendré que pagar.

Durante la toma de la muestra es muy probable que mi hijo(a) experimente molestia ya que se introducirá un objeto extraño al cuerpo por la nariz, con la finalidad de llegar hasta la faringe podría haber lesión de la mucosa de las narinas y de manera poco frecuente desarrollar sangrado discreto, se podría desencadenar un acceso de tos o provocar ganas de vomitar y/o vómito; sin embargo, el personal que tomará esta muestra está capacitado para manejar cualquiera de estas situaciones.

Estoy enterado de que tengo que pagar los gastos de la hospitalización de mi hijo(a)

Se me ha informado que puedo preguntar todo lo necesario para comprender los riesgos y beneficios para la participación de mi hijo(a) en este estudio.

Entiendo que en cualquier momento puedo decidir que a mi hijo(a) no le sea tomada la muestra o sus datos no sean utilizados, sin que esto afecte la atención para mi hijo(a) por parte del médico tratante o del hospital.

Autorizo la publicación de los resultados del estudio de mi hijo(a) a condición de que en todo momento se mantenga el secreto profesional y que no se publicará ninguno de los nombres o identidades de los participantes.

Con fecha _____, Habiendo comprendido lo anterior y una vez que me aclararon todas las dudas que surgieron al respecto a mi participación en el proyecto, acepto que mi hijo(a) participe en el estudio titulado:

INFECCION POR *BORDETELLA PERTUSSIS* EN LACTANTES DE 0 A 12 MESES CON DIAGNOSTICO DE SINDROME COQUELUCHOIDE EN EL HOSPITAL GENERAL DR. MANUEL GEA GONZALEZ

Nombre y firma del padre o tutor

Nombre y firma del testigo 1

Nombre y firma del testigo 2

Nombre y firma del investigador

Esta carta se extiende por triplicado, una es para el padre o tutor, otra para el expediente y otra para el investigador.

En caso de alguna duda o comentario, favor de comunicarse en el Presidente de los Comités de Investigación y ética en investigación, Dr. Jorge Peña Ortega a el teléfono: 4000-3000 extensión 3279.

HOJA DE RECOLECCION DE DATOS
(PACIENTE)

IDENTIFICACIÓN DEL CASO		Número de paciente: (uso exclusivo del investigador principal)
Nombre completo: (Apellido paterno, apellido materno, nombres)		Iniciales del paciente: [] [] [] [] [] (1ra letra apellido paterno, 1ra letra apellido materno, 1ra letra primer nombre)
Dirección: (Calle, número exterior, número interior, colonia, delegación, código postal)		Teléfono:
Nombre del informador: (Apellido paterno, apellido materno, nombres)		Parentesco:
Edad Meses / Días [] [] / [] [] []	Sexo: Marque con una X sobre la línea ___ Masculino ___ Femenino	Fecha de nacimiento (usar sólo números) d d / m m / a a a a [] [] / [] [] / [] [] [] []
		Fecha de ingreso hospitalario (usar sólo números) d d / m m / a a a a [] [] / [] [] / [] [] [] []
		Fecha de egreso hospitalario (usar sólo números) d d / m m / a a a a [] [] / [] [] / [] [] [] []

ANTECEDENTES					
Inmunizaciones					
	1ª dosis	2ª dosis	3ª dosis	Extras	Comentarios
DPaT (marcar con una X si la dosis fue recibida, dejar en blanco si no ha recibido dosis)					
Fecha de aplicación (anotar dd/mm/aaaa/ sólo números)					
Antecedentes personales patológicos					
	Sí o No	Diagnóstico	Fecha de Resolución		
Patología de base					
Hospitalización previa					
Alérgicos					
Transfusionales					
Quirúrgicos					

PADECIMIENTO ACTUAL				
Fecha de inicio de los síntomas (sólo anotar números) d d / m m / a a a a [][]/[][]/[][][][]		Fecha de consulta (sólo anotar números) d d / m m / a a a a [][]/[][]/[][][][]		
Contacto con caso confirmado de <i>B. pertussis</i> : (marcar con una X)		Si []	No []	No sabe []
Signos y síntomas				
Síntoma	Si (marcar con una X)	No (marcar con una X)	Fecha de inicio (dd/mm/aaaa) sólo anotar números	Fecha de remisión (dd/mm/aaaa) sólo anotar números
Fiebre				
Rinorrea				
Tos paroxística				
- Al alimentar				
- Al estimular				
- Espontánea				
- En accesos				
Estridor inspiratorio (al final de evento de tos)				
Vómito (posterior a tos)				
Apnea				
Cianosis				
Pérdida del estado de alerta				
Fenómeno hemorrágico				

EXPLORACION FISICA AL INGRESO				
Peso: ____Kg ____g.	Talla: ____cm	FC: ____ / min	FR: ____ / min	Temp ____ - ____ °C
Solo registrar en caso de encontrar alteración:				
Aspecto:				
Respiratorio:				
Cardiovascular:				
Digestivo:				
SNC:				
Piel:				

LABORATORIOS							
Fecha (dd/mm/aaaa)	Leucocitos	Segmentados	Linfocitos	Linfocitos atípicos	Monocitos	Plaquetas	Hemoglobina

ESTUDIOS DE GABINETE	
Estudios de gabinete (Radiografía de tórax), si es que es solicitada:	
Fecha de estudio (dd/mm/aaaa) [][]/[][]/[][][][]	Descripción de estudio

DETECCIÓN DE <i>Bordetella pertussis</i> (uso exclusivo del investigador principal)									
Resultado CULTIVO (R-L):	Fecha de cultivo (dd/mm/aaaa):			Confirmación con antisuero:					
	Día de crecimiento (dd/mm/aaaa) :			POSITIVO () NEGATIVO ()					
Resultado RT-PCR:	<i>IS481</i>			<i>ptxS1</i>			<i>RNasa P(CI)</i>		
		<i>C1</i>	<i>C2</i>	<i>C3</i>		<i>C1</i>	<i>C2</i>	<i>C3</i>	<i>Ct</i>
	NEG				NEG				NEG
	POS				POS				POS

DIAGNOSTICOS	
• Diagnostico de ingreso:	
1.	
2.	
3.	
• Diagnostico de egreso:	
1.	
2.	

