

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

FACULTAD DE MEDICINA  
DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO  
HOSPITAL GENERAL DE MEXICO  
SECRETARIA DE SALUD

AGENTES ETIOLOGICOS DEL SINDROME  
COQUELUCHOIDE EN LACTANTES DE UN MES A DOS  
AÑOS EN LA UNIDAD DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL  
GENERAL DE MEXICO S.S.A 1992-1995

TESIS DE POSGRADO PARA OBTENER EL TITULO DE ESPECIALISTA EN  
PEDIATRIA MEDICA

PRESENTA:  
DRA. MARIA MARTINEZ CASTILLO

MEXICO D.F. 1996



Universidad Nacional  
Autónoma de México



**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.

Dr. Luis Emilio Salmón Rodríguez +  
Jefe de la unidad de Pediatría  
Hopsital General De Mexico  
Dr. Fernando Liceaga

Dra. Nancy Edith Justiniani Cedeño  
Asesor de Tesis

*" el mérito no es poner la primera piedra, sino la última "*

# INDICE

Introducción .....	5
Objetivo .....	33
Justificación .....	35
Materiales y Métodos .....	37
Resultados .....	44
Discusión .....	56
Conclusiones .....	60
Anexos .....	62
Bibliografía .....	67

# INTRODUCCION

# INTRODUCCION

La descripción de la tosferina data desde el año 1500, pero se adjudica a Baillou, el primer epidemiólogo moderno el relato más claro del enfermedad está en 1640. Sin embargo, se atribuye a Sydenham, el haber acuñado el nombre *Pertussis* (latín "tos violenta") en 1679, aportando además la descripción de otras características del enfermedad. Debido a su naturaleza crónica los chinos la llamaron "la tos de los 100 días".<sup>1</sup>

*Bordetella pertussis*, anteriormente clasificada erróneamente Como *Haemophilus*, causa la Tosferina, enfermedad aguda de la infancia altamente contagiosa, caracterizado por paroxismos violentos de tos que casi causan asfixia, seguidos de un silbido inspiratorio al final de dichos paroxismos. En los casos leves, los paroxismos clásicos son ligeros y la infección puede ser tomada por una bronquitis inespecífica. Sin embargo, se han observado cuadros clínicos muy parecidos a la Tosferina sin que se encuentre evidencia de infección por *B. Pertussis*, por lo que nos referimos denominará el cuadro como clínico síndrome coqueluche.<sup>2</sup>

En cuanto al aparición de lo de este padecimiento en nuestro continente al parecer fue introducida por los mercaderes procedentes de otras tierras entre los siglos XVII y XVIII, convirtiéndose desde entonces en una de las principales causas de morbilidad y mortalidad infantil. En México, fue la tercera causa de muerte en 1929 y 1930 ayuno en el grupo de uno a cuatro años y aún en 1959 cuando ya se había iniciado la vacunación masiva antipertussis, la tosferina ocupó el 10º lugar en la lista de mortalidad general en el país;<sup>3</sup> la cual incluía todas las causas en todas las edades.

Este padecimiento tiene un claro predominio en edad pediátrica, y se presenta de manera estacionaria con pequeños aumentos durante los meses de invierno. La mortalidad y complicaciones ocurren más frecuentemente niños pequeños o lactantes menores, los cuales además tienen mayor riesgo de presentar la enfermedad. Actualmente hay una tendencia hacia la disminución de la mortalidad y morbilidad gracias a las campañas de vacunación.<sup>4</sup>

Como mencionamos previamente se habían descrito cuadros clínicos similares a la Tosferina, sin encontrar evidencia de infección de *Bordetella pertussis*, estos reportes empezaron a surgir principalmente los años sesentas, en

aquellos reportes se mencionaban a los virus como probables causantes del cuadro clínico.<sup>5</sup>

En nuestro país continuaba siendo difícil de diagnosticar mediante estudios serológicos y bacteriológicos a los gérmenes implicados en etiología del síndrome coqueluche, actualmente gracias al refinamiento de las técnicas de laboratorio pueden identificarse por cultivo, detectar respuesta antigénicas y productos de los gérmenes en un gran porcentaje.

Por lo tanto esta investigación es de tipo observacional, hecho en un periodo comprendido entre abril de 1993 a agosto de 1995 tiene como propósito identificar a los principales organismos que producen el síndrome coqueluche aire en la población de un mes a 12 años en la unidad de infectología pediátrica del Hospital General de México

La investigación aportara adicionalmente la experiencia dentro de la unidad sobre el curso clínico de esta enfermedad.



# Epidemiología

La tos convulsa continúa siendo una enfermedad de importancia mundial, con 51 000 000 de casos y 600.000 decesos anuales estimados. Debido al menor uso de vacuna anti pertussis en varios países desarrollados, ha habido un notable aumento de la incidencia del enfermedad<sup>6</sup>. Las epidemias se producen en ciclos de tres a cinco años que se atribuyen a la acumulación de sujetos susceptibles en la población. Dado que el microorganismo se localiza en las vías aéreas, se cree que la transmisión ocurre predominantemente por gotitas aerosolizadas, produciéndose las tasas más altas de ataque en individuos expuestos a un paciente que tose hasta a una distancia de 1.50 mts.<sup>6</sup>

Antes de 1940, esta enfermedad producida por *Bordetella pertussis* fue la causa principal de morbilidad y mortalidad infantiles en todos los países del mundo. En México, definitivamente hay las tendencias al deceso en lo referente a la morbilidad, la cifra de mortalidad comunicada muestra también evidente disminución, todo lo anterior gracias a las campañas de vacunación.

Los estados más afectados son Oaxaca, Guerrero, Michoacán, Hidalgo, Chiapas y Veracruz.<sup>4</sup> El periodo de incubación dura entre 1 a 2 semanas, (siete días en promedio) es asintomático principalmente en su inicio, el periodo de transmisibilidad se extiende desde la fase catarral, 1 a 2 semanas hasta cuatro semanas posteriores, al inicio del período paroxístico, lo que da un lapso de seis a ocho semanas la susceptibilidad a la enfermedad, la cual es universal, ya que pueden presentarse a cualquier edad desde recién nacido donde los cuadros clínicos son severos y de mal pronóstico, hasta en el adulto.

Predomina en el lactante del sexo femenino, su distribución y mayor frecuencia obedece a las malas condiciones de higiene y el hacinamiento en determinadas poblaciones, las cuales por su bajo nivel cultural no aceptan la vacunación en

forma rutinaria, no aíslan a los enfermos y además no cuentan con el servicio médico adecuado. En los núcleos densos de población adquiere una forma epidémica, cada dos a cuatro años las cuales se acentúan en el otoño para el Distrito Federal y durante el verano para el resto de los estados de la República mexicana.<sup>4</sup>

Una una vez que aparece la enfermedad, la inmunidad que se adquiere es satisfactoria, por lo que segundos ataques son raros, sin embargo no debe olvidarse que existen casos en que se hace el diagnóstico del síndrome coqueluchoide en pacientes que ya ha presentado un cuadro semejante.<sup>3</sup>

Se aprecia claramente el predominio en la edad pediátrica de este padecimiento, especialmente en el grupo de cero a cuatro años vida.<sup>4</sup>

La Tosferina se presenta de manera estacionaria con pequeños aumentos durante las meses de invierno.<sup>3</sup>

En 1922 se estableció el *National Epidemiologic Report* en Estados Unidos .En 1934 se informaron 265.269 casos que incluían 7518 fallecimientos.en 1923 ocurrió la mayor mortalidad en este país: 9269 muertes.<sup>9</sup>

El uso de la vacuna celular estándar contra *Bordetella pertussis* combinada con toxoide tétanico y diftérico en 1940, dio como resultado una reducción sustancial del enfermedad con disminución ininterrumpida por 30 años .<sup>8</sup>

En Estados Unidos, en 1970, el número de casos nuevos de Tosferina se redujo un 99% ; sin embargo, de 1730 casos en 1980, las cifras incrementó a 4157 en 1989 no está muy claro si este incremento es verdadero o si se debe a que ha mejorado la notificación de los casos del enfermedad.<sup>9</sup>

Hay que señalar que muchos casos no se reconocen o se comunican, Y que las pruebas diagnósticas empleadas aun no están disponibles, son difíciles de llevar a cabo, o bien se interpretan erróneamente. <sup>210</sup>

La mortalidad y complicaciones de la Tosferina ocurre frecuentemente niños pequeños o en lactantes menores de 2 meses, los cuales tienen mayor riesgo de presentar estos problemas.<sup>11</sup>

Conviene señalar que en Estados Unidos, durante el decenio de 1980, el mayor incremento de casos de Tosferina se presentó en adolescentes y adultos. Esto debido al reconocimiento de informes del trastorno.<sup>10</sup>

La Tosferina es sumamente contagioso poses cifras de ataque incluso mayores al 90% en contactos no vacunados y puede producir enfermedad muy grave sobretodo en los niños para evitar riesgos de complicaciones es esencial contar con esquema completo de vacunación con DPT.<sup>4</sup>

# Etiología

## Especies de *Bordetella*

### Descripción de los patógenos

La descripción de la tos convulsa causada por el género por *Bordetella* consiste en cuatro especies *pertussis*, *parapertussis*, *bronchiseptica* y *avium*. *Bordetella pertussis* y la *parapertussis* son los responsables de la enfermedad en humanos.<sup>11</sup>

*Bordetella* son microorganismos cocobacilares gramnegativos diminutos que aparecen solos o en pares. Son inmóviles; aerovías y oxidan aminoácidos. Los microorganismos requieren nicotinamida (o ácido nicotínico) para crecer a una temperatura óptima de 35 A 37 °C.<sup>13</sup>

Las especies de *Bordetella* poseen un antígeno O común la clasificación de las especies de aislados clínicos se lleva a cabo por medio de caracterización fenotípica, la serotipificación depende de aglutinógeno K estables termolábiles De los 14 aglutinógenos, seis son específicos de *Bordetella pertussis* siendo el aglutinógeno 7 común al género. En la actualidad existe discrepancia acerca de la nomenclatura debido a la existencia de sistemas de serotipificación algo diferentes de Eldering en los Estados Unidos y Preston en la Gran Bretaña.<sup>14,15,16</sup>

### Patogenia

La *Bordetella pertussis* produce cierto número de sustancias biológicamente activas que se postula que desempeñan un papel en enfermedad. Estas incluyen componentes de superficie como la hemaglutinina filamentosa FHA y los aglutinógenos, toxinas como toxina de adenilato ciclasa, toxina dermonecrotica, toxina pertussis y citotoxina traqueal Y una hemolisina.<sup>17</sup>

La FHA es una proteína cilíndrica de 2 × 40-100 NM, con sus unidades de 200 kD. 25 cuyo nombre de deriva de la capacidad de aglutinar eritrocitos. Parece estar

involucrada en la adherencia el aporte de la Bordetella pertussis a el epitelio respiratorio ciliado y otros tipos de células.<sup>16</sup>

La toxina de adenilato ciclasa es una enzima extracitoplasmática capaz de interactuar dentro de las células blanco es activada por calmodulina endógena para catalizar la producción de AMP cíclico a partir de ATP. La acumulación restante de niveles supra fisiológicos de AMP cíclico puede ser resultado del alteración de las funciones de los leucocitos e incluso causar la muerte celular.<sup>16,17</sup>

La toxina dermonecroticas, provoca contracción del músculo liso vascular, dando como resultado la aparición de necrosis isquémica.<sup>18</sup>

La toxina pertussis es una molécula que provoca linfocitosis (Factor promotor de linfocitos LPF) sensibilización a histamina (Factor de sensibilización a histamina HSF) Y aumento de la secreción de insulina (proteínas activadora de los islotes IAP). Es una típica toxina A/B, con un hetero dímero de unión Y unas subunidad activa que catalizan la transferencia de ADP ribosa de NAD a ciertos miembros de la familia de las proteínas reguladoras (G) que se unen a los nucleótidos de guanina en las células blanco.<sup>19,20,21</sup> Las vías reguladoras en las cuales se han demostrado proteínas G sensibles a toxina Pertussis incluyen: 1. Inhibición de adenilato ciclasa<sup>22</sup>; 2. Activación de fósfolipasa; y 3. activación de canales iónicos.<sup>24</sup> La consecuencia funcional de la modificación covalente específica media por PT es la inactivación de la proteína G blanco, lo que da como resultado la alteración de la transducción de la señal a la célula afectada.<sup>19</sup>

La citotoxina traqueal es un componente de especies de *Bordetella* descubierta en virtud de su capacidad para causar ciliostasis, Y vivir la síntesis de DNA Y finalmente destruir células epiteliales traqueales in vitro.<sup>24</sup>

El descubrimiento de homología de secuencias entre hemolisina de Escherichia coli Y una porción de la toxina de adenilato ciclasa a llevado a la hipótesis de que la toxina de adenilato ciclasa Y hemolisina son la misma molécula.<sup>24</sup>

Cuando se compara con los otros microorganismos gramnegativos, el equipo polisacárido de *Bordetella* tiene varios aspectos notables. Es heterogéneo, con dos formas mayores que difieren en el contenido del fosfato de las porciones del ácido 3-deoxi-2octuloso. El material no fraccionado Pose los efectos usuales de un lipopolisacárido (producción de interleucina 1, fiebre, hipotensión y reacción de Schwartzman), la distribución de estas actividades entre las fracciones es inusual.<sup>25</sup>

El papel de estos múltiples factores en la fisiopatología de la tos convulsa puede considerarse en el contexto de una secuencia genérica de sucesos para una enfermedad infecciosa: ingreso y adherencia a un tejido blanco específico, producción de daño local y desarrollo de enfermedad sistémica, todos dependientes de una evasión y alteración en el curso de los mecanismos de defensa del huésped. La ciliostasis y el daño del epitelio por parte de la citotoxina traqueal alteran la depuración mucociliar, la primera línea de defensa. La inhibición de las funciones de los fagocitos (quimiotaxis, fagocitosis, acción oxidativa y actividad bactericida) por parte de la toxina adenilato ciclasa representa una alteración aguda pero reversible de la función de las células inmunes efectoras. La toxina pertussis, por modificación covalente de proteínas, también altera la función de los fagocitos, pero en una forma más sostenida. La citotoxina traqueal, toxina dermonecrótica y/o toxina de adenilato ciclasa pueden contribuir al daño local de la mucosa respiratoria. Por el momento, la PT se considera el principal candidato responsable de las manifestaciones sistémicas en enfermedad.<sup>25,26</sup>

La producción de los factores de virulencia de la *Bordetella pertussis* está regulado en diferentes formas. En primer lugar, los microorganismos sufren un evento genético, denominado variación de las fases (Leslie y Gardiner), queda como resultado la pérdida de muchos factores de la virulencia conocidos de membrana externa indefinidas. Se produce un fenómeno en respuesta a algunas señales ambientales, Como concentración aumentada de magnesio y ácido nicotínico o temperatura disminuida,<sup>27</sup> denominado modulación fenotípica, es reversible al retornar a condiciones óptimas de cultivo. Todavía no está claro si este fenómeno está regulado solo a través de una región del virus o también en sitios adicionales del genoma.<sup>26</sup>

El recuento total de leucocitos, que puede ser de más de 50.000 células/mm muestra una linfocitosis relativa con células T y B y un aumento menos notable de neutrófilos. Se ha demostrado una leve hiperinsulinemia<sup>27</sup> y respuesta glucémica disminuida a adrenalina Durante la enfermedad, pero ningún suceso se asoció con hipoglucemia. Se observa consolidación pulmonares radiografías el mas de los 20% de los pacientes internados.<sup>27</sup> (Cuadro clínico).

## Cuadro 1

### Producción de Factores de Virulencia en las especies del género *Bordetella*

Factor de Virulencia	<i>B. pertussis</i>	<i>B. parapertussis</i>	<i>B. bronchiseptica</i>	<i>B. avium</i>
Toxina pertussis	+	-	-	-
Hemaglutinina	+	+	+	-
Fimbrias	+	+	+	-
Adenilato ciclasa	+	+	+	-
Hemolisina	+	+	+	+
Citotoxina traqueal	+	+	+	+
pili	+	+	+	+
Toxina termolábil	+	+	+	+
Huéspedes	Humanos	Humanos	otros mamíferos	aves
Enfermedad	Tosferina	Tos	rinitis atrófica	coriza

# Patogenia

En las fases iniciales del padecimiento es posible apreciar edema de tráquea, bronquios y bronquiolos. Hay hiperplasia linfoide peribronquial y de los ganglios traqueobronquiales Y relativamente leve infiltrado inflamatorio bajo las áreas del exudado, que pueden estar cubiertas por masas de bacterias enredadas entre los cilios Y en el contorno de los alveolos Y parálisis de las células epiteliales, lo que produce una acumulación de moco. La célula secretoras de moco también pueden ser sensibilizadas a la toxina con aumento de su producción. Puede haber necrosis focal; atelectasia, infección viral O bacteriana agregada.<sup>29</sup>

La reacción leucemoide con linfocitosis se atribuye a leucopoyesis a nivel medular y/o transferencia masiva de dichas células a sangre periférica que no regresan a los tejidos linfoides.<sup>30</sup>

Los casos asociados hay encéfalopatía muestran congestión y edema y hemorragia de tipo petequeal, producida por la tos.<sup>30</sup>

## Adenovirus

### *Descripción del patógeno.*

Se consideran a los mismos como agentes infecciosos frecuentemente asociados al síndrome, predominante mente los tipos 1,2,3,5, y 6, aislados de secreciones nasofaríngeas de pacientes con el padecimiento; algunos de los serotipos han sido también aislados en orina y evacuaciones de pacientes Durante la fase paroxística de la enfermedad. El estudio de Keller Y colaboradores demostró te existe un mayor incremento de la tasa de aislamiento de estos virus en pacientes Bordetella positivos 33% con el síndrome, en comparación con aquellos pacientes Bordetella pertussis negativos 14%.<sup>31</sup>

Los adenovirus humanos tienen DNA como material genético. La cobertura externa del virus es una cobertura proteica O capsídeo que contienen 252 subunidades denominadas capsómeros. Estos capsómeros tienen una disposición icosaédrica que tienen 20 lados y 12 vértices. Las sub unidades de la cápside son de tres tipos morfológicos. Los hexones, que constituyen 240 de los capsomeros, tienen seis vecinos más cercanos, mientras que los 12 vértices están ocupados por peatones, tienen cinco vecinos más cercanos. Estructuras como bastones con una



protuberancia en el extremo se proyectan desde la base de los pentones. Estos bastones se denominan fibras.<sup>27,28</sup>

### *Patogenia.*

Los adenovirus parecen ser capaces de por lo menos 3 tipos de interacción con las células. La primera es la infección lítica en la cual el virus pasa por un ciclo de replicación completo.<sup>9</sup> La infección lítica ocurre en células epiteliales humanas y da como resultado la muerte celular y la producción de 10 000 a 1 000 000 de hijos por célula. La segunda interacción es una infección latente o crónica. Por lo común, esta involucra células linfáticas, como en el caso de la infección amigdalina a partir de la cual se ha sido el virus por primera vez.

La tercera interacción virus celular significativa que ocurre en los adenovirus es la transformación oncogénica.<sup>21,22</sup> En esta situación, se produce solo los primeros pasos de la replicación viral. El DNA viral aparentemente es integrado al DNA de la célula y replicado con él, pero no se producen viriones infecciosos. En los tres tipos de infección se sintetizan proteínas específicas del virus denominadas antígenos T.<sup>20,23</sup> Estos antígenos dan evidencia de la presencia de adenovirus incluso en ausencia del virus infeccioso. Los antígenos T se detectan por medio de fijación de complemento o inmunofluorescencia usando suero de hámster es que tienen tumores inducidos por adenovirus.

### Síndromes clínicos

En circunstancias no epidémicas como en población general, por lo menos la mitad de las infecciones con adenovirus no lleva a la enfermedad clínicamente significativa.<sup>24</sup> Por otra parte, estudios serológicos han demostrado que casi un 10% de todas las infecciones respiratorias en los niños son causadas por adenovirus.

En lactantes, el tipo siete de adenovirus puede causar una bronquiolitis neumónica fulminante.

Tos, odinofagia, fiebre y rinorrea son los síntomas más comunes y por lo común duran de tres a cinco días. Estos síntomas son confirmados por medio del examen físico en el cual es común hallar faringitis y roncus respiratorio. La radiografía de tórax de pacientes con neumonía muestran infiltrados intersticiales en parche, principalmente en los campos pulmonares inferiores.<sup>23</sup>

# Citomegalovirus

Al igual que con los adenovirus, la participación de los citomegalovirus Como condicionantes del síndrome Coqueluchoide, ha sido referida, según se hace constar en los trabajos de Olson y colaboradores,<sup>32</sup> aunque el papel que desempeña ha sido cuestionado por otros autores. Nuevamente, el cuadro clínico producido por este virus no puede ser distinguido del provocado por cualquiera de los anteriores, por lo que es necesaria la confirmación serológica y/o bacteriológica para establecer un diagnóstico de certeza.<sup>33</sup>

## *Descripción del patógeno*

El término citomegalovirus fue acuñado por Weller<sup>8</sup> Y colaboradores para reemplazar las expresiones *virus de las glándulas salivales* O *virus de la enfermedad inclusiones citomegálicas*. Klemola y Kaarianainen<sup>9</sup> fueron los primeros en describir un infección Y enfermedad reconocibles causadas por CMV en el adulto sano.

## *Diagnóstico*

La primera prueba de laboratorio útil fue informada por Fetterman<sup>17</sup> quien halló grandes células con inclusiones en el sedimento urinario.

El diagnóstico de laboratorio de infección por CMV depende del aislamiento del virus hola demostración de un aumento serológico. La sensibilidad y precisión de ambos enfoques en general son buenas.<sup>35</sup>

Avanzaste técnicos más recientes incluyen el uso de anticuerpos monoclonales para antígenos tempranos para detectar células infectadas en muestras histicas<sup>18</sup> Y el uso de sondas de ácido nucleico viral clonado y marcado para detectar DNA O RNA en muestras por medio de hibridación de ácido nucleico.<sup>323</sup>

## *Cultivo*

El CMV humano no puede detectarse no puede hacerse crecer fácilmente en ningún animal de experimentación.<sup>31</sup> Sin embargo, se cultiva fácilmente en cultivos de fibroblastos humanos. Por lo común esto puede tardar de una cuatro semanas, pero el tiempo necesario también se ha cortado a 40 y ocho horas por

medio del uso de citospina Y anticuerpos monoclonales para detectar citopatología antes de que resulte visible.<sup>31</sup>

## Virus Sincicial respiratorio ( VSR)

### Descripción

El VSR pertenece a la familia *paramixoviridae* Y al género *Pneumovirus* dado que tiene características morfológicas Y biológicas muy similares a los virus de la neumonía del ratón Y del bovino se ha sugerido que estos virus deberían clasificarse juntos Y debido a su tamaño intermedio deberían llamarse *metamixovirus*.<sup>31</sup>

Es un virus envuelto en RNA monocatenaria o de polaridad negativa con un tamaño mediano. Su hélice interna parece tener un diámetro medio de 13.5 NM, lo cual es un tamaño intermedio entre la hélice del virus de la gripe Y aquella de los paramixovirus. Las espigas glucoproteína tienen 12 NM de longitud Y están a una distancia de 10 NM entre sí.<sup>27</sup>

El genoma del VSR codifica por lo -10 poli péptidos virales únicos cuyo tamaño varia 160.000 daltons. Cuatro de estas proteínas se asocia con la envoltura. Dos son no lo glucosiladas la proteína M una proteína de la matriz de 26 Kd yo la proteína 22-24 kd de función desconocida. Las dos proteínas glucosilada este superficie proteína F y G, parecen tener importancia particular en la inefectividad Y patogenia del virus. La proteína F es una proteína de fusión de 70kD que consiste en dos fragmentos con vínculos disulfuro de 50 Y 20 kD.<sup>36,37,38</sup> La proteína F parece iniciar la penetración viral por función de la membrana viral y celular Y promueve la disseminación del virus por fusión de células infectadas con células no infectadas adyacentes, dado como resultado el característico sincicio. La glucoproteína más grande, la proteína G de 84-90 kD parece mediar la unión del virus a las células huésped.<sup>39,40</sup>

### Diagnóstico

El diagnóstico definitivo se basa en la visualización del virus en cultivo de tejidos, demostración de antígenos de adenovirus en células infectadas O demostración de aumentos de títulos de anticuerpos de cuatro veces los valores basales para adenovirus durante el curso del enfermedad.

El diagnóstico serológico de la infección con adenovirus involucra la demostración de un aumento cuatro veces de los títulos de anticuerpos fijadores de complemento neutralizante o inhibidores de la hemaglutinación adenoviral O

que pueden detectarse en un ensayo de inmunoabsorción ligado a enzimas ELISA y radioinmunoensayo. Los anticuerpos fijadores de complemento son específicos del grupo mientras que los anticuerpos neutralizantes de este mismo tipo son específicos del tipo.

### Cuadro clínico

El curso clínico de la enfermedad es extraordinariamente variable, pudiendo inclusive llegar a desarrollarse de una manera muy ligera, sin que se llegue a presentar el cuadro clínico característico. De una manera convencional, este cuadro clínico ha sido dividido en tres períodos o fases:<sup>4</sup>

- a. período catarral.
- b. Período paroxístico o de estado.
- c. Período de convalecencia.

El período catarral principia en los últimos días del período de incubación y dura de siete a 14 días. Su comienzo es insidioso, manifestaciones inflamatorias coriza, reinito reo, lagrimeo, ocasionalmente febrícula y tos, sin características peculiares. Conforme dicho período avanza la tos se torna paroxística, emetizante, cianósante y acompañada de silbido inspiratorio.<sup>5</sup>

El período paroxístico o de estado dura de cuatro a seis semanas, ocasionalmente mayor, principalmente en los casos graves. Son característicos los accesos de tos. El paciente presenta fácies edematosa, y puede encontrarse indicios de hemorragias en diversas partes del organismo. Las crisis son más frecuentes durante la noche y en habitaciones cerradas.<sup>6</sup>

El período de convalecencia comienza en el momento en que disminuyen la frecuencia e intensidad de los accesos y se extiende por varias semanas o meses. Es característico que la infección interrecurrente, como el catarro, pueda propiciar la repetición de la sintomatología y de este modo el recrudecimiento del cuadro coqueluchoide.<sup>4</sup>

# Diagnóstico

El diagnóstico de síndrome coqueluchoide deberá apoyarse en tres criterios: Epidemiológico, clínico Y de laboratorio, sustentado a su vez en la biometría hemática Y en las pruebas serológicas y bacteriológicas.<sup>27,28</sup>

Es por sí sola evidente la importancia del criterio epidemiológico, debe investigarse si el paciente se encuentra o no vacunado Y si ha tenido contacto con enfermos con un padecimiento semejante que presenta. El aspecto clínico tendrá como fundamental el complejo sintomático expuesto en líneas anteriores, cuyo signo capital será la tos espasmódica, emetizante, cianosante de predominio como nocturno Y con tendencia a la cronicidad.<sup>23</sup>

Un 80% de los casos presentará en la biometría hemática leucocitosis con linfocitosis. Esta reacción leucocitaria se manifestará después de iniciado el período paroxístico Y puede durar varias semanas.<sup>24</sup>

Se han desarrollado variedad de métodos para la detección de Bordetella pertussis sus productos o la respuesta inmune a ellos. Sin embargo, todos tienen limitaciones en cuanto sensibilidad, especificidad o practicidad. El aislamiento de Bordetella pertussis por medio de cultivos en el contexto del enfermedad clínica se considera el estándar de oro. Todavía se usa el medio de almidón desarrollado por Bordet y Gengou suplementado con metilicina ó cefalexina, para inhibir el crecimiento de la flora normal el material para cultivo se obtiene por medio de hisopados nasofaríngeos con alginato de calcio el algodón y nivel crecimiento del microorganismo O por aspiración. La muestra cultivada debe examinarse a diario durante cinco a siete días para identificar las diminutas colonias que crecen lentamente.<sup>24</sup>

El prolongado lapso necesario para la lectura definitiva de los cultivos lleva al desarrollo de anticuerpos marcados con floreceina directos para detectar Bordetella pertussis en cultivos el método con FA directos del material nasofaríngeo . Las pruebas serológicas para la detección de anticuerpos en suero son útiles epidemiológicamente pero menos durante la enfermedad aguda. Dado que la capacidad para aislar Bordetella pertussis por medio de cultivos disminuye en forma progresiva durante la enfermedad el uso de la combinación de un cultivo Y un ensayo de anticuerpos puede proporcionar la máxima sensibilidad diagnóstica Durante el curso de la enfermedad.<sup>27,29</sup>

# Diagnóstico diferencial

El diagnóstico diferencial se establece, sobre todo en los inicios del padecimiento, con cuadros de influenza Y bronquitis. La primera es de instalación súbita Y con gran ataque al estado general, la segunda, la tos no tiene un carácter evolutivo Y su duración es mucho menor.<sup>329</sup>

Otro cuadro que pudiera prestarse a confusión es el desencadenado por un cuerpo extraño el laringe o tráquea.<sup>13</sup>

Los linfomas e infiltraciones leucémicas a ganglios pueden dar lugar a todos quien tos quintosa A compresión ganglionar; sin embargo la sintomatología es de gran ayuda para establecer el diagnóstico diferencial.<sup>12</sup>

La fibrosis quística del páncreas puede condicionar cuadros que se confunden con el síndrome.<sup>13</sup>

Recientemente se ha informado de un cuadro que sea denominado síndrome pertussis con eosinofilia, ocasionado por *Clamidia Trachomatis* cuadro que se presenta habitualmente entre las 2 y 12 semanas de edad, Y que se acompaña veces también de conjuntivitis Y otitis secretora.<sup>12,19</sup>

Finalmente, es importante recalcar que los cuadros de endobronquitis tuberculosa deben diferenciarse de este síndrome, ya que pueden simular un cuadro de tipo coqueluchoide con todos en accesos, paroxística y con otros componentes del síndrome.<sup>23</sup>

# Tratamiento

## Tratamiento de sostén

Los lactantes presentan el mayor riesgo de complicaciones con secuelas permanentes Y debe considerarse la internación de los pacientes de menores de un año. Las medidas apropiadas para los pacientes con enfermedad moderada a severa incluyen monitoreo estricto de los signos vitales, cuantificación de los paroxismos de tos Y vómitos, cianosis y apnea asociados, frecuentemente aspiración naso traqueal Y provisión de oxígeno E hidratación Y nutrición parenterales.<sup>18,19,20</sup>

## Tratamiento específico

Para hacer efectivo contra *Bordetella pertussis* un antibiótico debe penetrar en las vías aéreas. Si bien ha demostrado que varios antibióticos incluyendo eritromicina, tetraciclina, trimetoprim con sulfametoxazol Y cloranfenicol, son efectivos para la eliminación de *Bordetella pertussis* la eritromicina en especial Ester de estolato, parece ser la más confiable, debido a sus niveles séricos muy altos Y su capacidad para ingresar en las vías aéreas. La dosis aconsejada éste 40 a 50 mg/kg/día (máximo 2 g al día) en cuatro dosis debe darse durante 14 días completos para prevenir una recaída bacteriológica.<sup>21</sup>

Se ha evaluado otros agentes terapéuticos para el alivio sintomático Durante la fase paroxística. Diversos estudios indican que los corticoides (Betametasona 0.75 mg/kg/día por vía oral, O succinato de hidrocortisona 30mg/kg/día por vía intramuscular) pueden reducir el número severidad y duración de los paroxismos de tos, pero por el momento la consideración del uso de estos agentes deben limitarse a lactantes con tos convulsa potencialmente letal.

También se ha propuesto el empleo de salbutamol, agonista beta adrenérgico en la tos convulsa pero los datos en cuanto a su eficacia son conflictivos.<sup>12,13</sup>

## Tratamiento y profilaxis de los contactos

Se recomienda para disminuir el período de infección, tratamiento con eritromicina oral ( niños 40mg/kg/día adultos 1gr/kg/día) o TMP con SMX (niños 8mg/kg/día adultos 320mg/día) ambos por 14 días.<sup>4</sup>

El tratamiento descrito debe proporcionarse a todos los contactos cercanos del paciente sin importar edad ni estado inmunológico (antecedentes de vacunación). Los contactos menores de siete años que no hayan completado la serie primaria de cuatro dosis, han de recibir las que se requieran. Quienes tengan serie completa, pero que no hayan recibido DPT en los últimos tres años, debe aplicárseles una dosis de refuerzo.<sup>31</sup>

Actualmente no se recomienda la inmunización pasiva postexposición ya que se ha comprobado que la inmunoglobulina humana contra la tosferina ni previene la enfermedad ni reduce la intensidad de la misma.<sup>17,18</sup>



## Complicaciones

Las principales complicaciones de la tos convulsa son infecciones secundarias, Como otitis media Y neumonía, secuelas físicas de la tos paroxística. La neumonía es la principal causa de muerte.<sup>4</sup>

El aumento de las presiones intratorácicas e intraabdominales Durante las dos pueden producir hemorragias conjuntivales Y escleras, petequias en la cara Y tronco, epistaxis, hemorragias en el sistema nervioso central, enfisema subsubcutáneo, neumotórax, hernias umbilicales e inguinales Y prolapso rectal.<sup>5</sup>

Se producen alteraciones del sistema nervioso central se postulan diversos mecanismos para estas secuelas, como infección secundaria con virus neuro trópicos, hipoxia, hipoglucemia Y efectos directos de la toxina pertussis. En el pico de la fase paroxística, los vomitos frecuentes pueden llevar a deshidratación Y compromiso nutricional, en especial en lactantes y niños pequeños de países en vías de desarrollo.<sup>4,5</sup>

# Prevención

Se pensó crear una vacuna eficaz para prevenir esta enfermedad. En 1925, Madsen, en las islas faroe, realizó el primer intento exitoso. En 1933, Sauer empleo una vacuna preparada de *H. Pertussis* v fase uno, cultivada en medio de Bordet-Gengou con sangre humana; se aplicaron tres dosis semanales por vía subcutánea, de bacteria sin activadas con fenol. Esta vacuna tardará tres meses en proporcionar inmunidad Y tenía una efectividad profiláctica del 90%.<sup>25</sup>

En 1936, aparecieron los primeros estudios controlados de una vacuna preparada con sangre de carnero, los cuales fueron llevados a cabo por Kendrick y Eldering; dichos estudios constituyeron la base para el desarrollo de las vacunas actuales, los que se extendieron a otros países, apartando el diseño de 1940 y del final de 1950.<sup>41</sup>

Con la vacuna se buscó proteger contra *Bordetella pertussis* al impedir la colonización bacteriana en la parte superior del árbol respiratorio, al disminuir la gravedad de las manifestaciones clínicas, así como sus complicaciones Y reducir la tasa de mortalidad. Así mismo, proteger al niño desde la minoridad posible, ya que más de la mitad de las defunciones por tosferina ocurre en el primer año Y 40% en el primer cuatrimestre vida.<sup>32</sup>

## Inmunidad natural del huésped

Con la tosferina, hay sensibilidad universal a esta enfermedad; el padecimiento puede presentarse a cualquier edad, desde recién nacido hasta el adulto con predominio en lactantes principalmente sexo femenino.<sup>21</sup>

En su presentación influyen malas condiciones de higiene y hacinamiento, núcleos densos de población Y el no estar inmunizado.<sup>32</sup>

Al igual que el tétanos, un individuo debe vacunarse contra tosferina a edades similares, es decir, a partir de los dos necesidad, pero conviene recalcar que el neonato está expuesto a la infección por *Bordetella pertussis* ya que no existe paso transplacentario de anticuerpos maternos.

<sup>23</sup>

El número de casos nuevos de difteria a disminuido de modo considerable en los países que realizan campañas permanentes de vacunación. Aumenta el riesgo de sufrir enfermedad, incluso brotes epidémicos, cuando las condiciones socioeconómicas son deficientes, en donde hay hacinamiento y escasa cobertura de inmunización.<sup>4</sup>

En la República mexicana, la mayoría de los casos son esporádicos predominando en escolares y preescolares, a fines de otoño e invierno con manifestación clínica en faringe y amígdalas palatinas.<sup>32</sup>

## Características de las vacunas

La vacuna contra tosferina es una suspensión inactivada de células *Bordetella pertussis*.<sup>31</sup>

Su potencia comprende de forma correcta en animales de experimentación, específicamente en el ratón (prueba intra cerebral protectora de ratón). Su eficacia, en lo que refiere al ser humano, sea correlacionado con la medición de la potencia de la vacuna.<sup>30</sup>

Los toxoide diftérico y titánico, Y la vacuna contratos ferina se encuentran disponibles en preparaciones de sales de aluminio absorbidas. Sólo el toxoide titánico se halla en la forma no absorbida (líquido). Sin embargo, el toxoide titánico absorbido induce una concentración de anticuerpos más persistente contra la toxina tetanica. En México, hay las siguientes preparaciones toxoides tetanico y diferido Y vacuna absorbida contra tosferina (DPT) y toxoide tetánico (TT).<sup>32</sup>

En Estados Unidos es posible hallar la siguientes vacunas: toxoide diftérico Y tetánico Y vacuna absorbida contra tosferina (DPT) toxoide diftérico y tetitánicos absorbidos para uso pediátrico en niños menores de siete años (DT) toxoide tetánico absorbidos para el uso de niños y adultos mayores de siete años (Td) vacuna absorbida contra tosferina ( P) toxoide tetánico líquido (TT) y toxoide diftérico absorbido para uso pediátrico (D).<sup>21</sup>

Los últimos cuatro productos, Monovalente, se emplean en casos especiales, es decir, cuando las preparaciones con los otros antígenos no son indicadas.<sup>34</sup>

Con respecto a la vacuna DPT, cada dosis de 0.5 mililitros contienen 6.7 a 12.5 unidades de Lf de toxoide tetánico Y 16 U de opacidad de vacuna contra tosferina. Una sola dosis de DPT en el ser humano contiene aproximadamente cuatro a 12 U protectoras de vacuna contra tosferina.<sup>3</sup>

Actualmente se están desarrollando varios estudios para investigar la efectividad de la vacuna mejorada acelular Contra tosferina, que ha reducido reacciones adversas.

Se encuentran en proceso estudios clínicos de vacunas que contienen menos uno de los componentes bacterianos que pueden ser protectores. Estos antígenos incluyen filamentos de hemaglutinina, Factor promotor de linfocitosis (toxina de la tosferina) Y, recientemente, la proteína de membrana externa 69 Kilodaton y aglutinogénos.

Ya hay estudios publicados en donde se demuestra que alguna de estas vacunas tienen menor riesgo de causar reacciones adversas, en comparación con las vacunas celulares completas de las cuales también se ha comprobado su inmunogenicidad.<sup>4,5</sup>

Recientemente el Advisory committee immunization practices (ACIP) y el comité de infecciones de la Academia Americana de Pediatría recomendaron en una publicación que un niño antes de cumplir siete años debe recibir al menos cinco dosis de DPT.<sup>7,8,9,</sup>

En Estados Unidos, la FDA ha aprobado al la administración de toxoide diftérico tetánico Y la vacuna celular contra tosferina pero solamente para ser aplicada como cuarta y quinta dosis en niños que han recibido tres dosis de DPT. Estándar.

Actualmente la DPT no debe usarse en pacientes antes de los 15 meses de edad ni después de los siete años.

La inmunogenicidad de la DPT en cuarta y quinta dosis ha sido comparable con DPT. Las reacciones locales y sistémicas de la DPT son menores que las producidas por la vacuna misma.<sup>23</sup>

## Empleo de las vacunas

Se recomienda emplear la vacuna estándar, ya sea DPT,DT Td , antígenos absorbidos y monovalente de tosferina, toxoide tetánico y toxoide diftérico, Y aplicarlas por vía intramuscular.

### *Vacunación primaria*

El siguiente esquema de vacunación se aplica en la República mexicana:

DPT tres dosis a las edades de 2, 4 y 6 meses.

DPT una dosis de revacunación entre los 18 y 24 meses de edad.

DPT una dosis de revacunación entre los 4 y 6 años de edad.

Si hubiese riesgo o en presencia de epidemias, las dosis iniciales pueden administrarse a los seis 10 Y 14 semanas de edad para lograr protección temprana.

No se recomienda la vacuna contra tosferina en niños mayores de siete años debido al riesgo de aumentar los efectos y las reacciones colaterales causadas por la vacuna.

Si por alguna razón se interrumpe el esquema de vacunación ósea retardan las dos y subsecuentes, esta no reduce el nivel de inmunidad alcanzado por lo tanto, no es necesario reiniciar la serie de vacunación.

## *Consideraciones especiales.*

Niños con contraindicaciones para ser vacunados contra tosferina.

Los niños menores de siete años de edad que tenga contraindicación real para recibir vacuna contra tosferina, idealmente deberán recibir DT, con un esquema similar al de la DPT. Si el menor ya recibió previamente DPT Y existe contraindicación para continuar su empleo, las re vacunaciones deben hacerse con DT. Los niños mayores de un año de edad, no vacunados y con contraindicaciones para la aplicación de la vacuna contra tosferina han de recibir dos dosis de DT con intervalo de 1A2 meses, Y una tercera dosis después de los seis a 12 meses.<sup>32</sup>

Vacunación contra tosferina en mayores de siete años

No se recomienda que ésta se aplique de manera sistemática contra la tosferina en niños mayores de siete años. Cuando sea necesario, esto es, que haya riesgo de adquirir enfermedad, se recomendara la aplicación de la vacuna acelular Contra tosferina.<sup>32</sup>

Personas que han presentado tétanos o difteria.

Estas infecciones no proporcionan inmunidad, por lo tanto, se recomienda inmunización activa en estos casos.

Niños que han presentado tosferina. Si hay registro de que se ha presentado esta infección no se requiere vacunación contra ella. Cuando es posible confirmar que un paciente dado presentó tosferina ya sea por medio de cultivo serología hoy el cuadro clínico típico ale recibí vacunación conDPT ya que otros microorganismos pueden producir el síndrome coqueluche Como ya se mencionó en la etiología.

Efectos colaterales y reacciones adversas de la vacuna DPT

La reacciones que se presentan mas comúnmente con la administración de la vacuna son de carácter local: eritema, dolor e induración. Puede incluso persistir un módulo en el sitio de la aplicación de la inyección hasta por varias semanas.<sup>21</sup>

Rara vez se presentan abcesos estériles. Frecuentemente hay fiebre, mareos Y anorexia, casi siempre autolimitadas, ya que es posible manejar estas situaciones con tratamiento sintomático. Se recomienda el uso de hace camino fin, incluso para prevenir convulsiones febriles en los niños con tendencia a ello.<sup>21</sup>

Fiebre elevada, llanto persistente por más de tres horas, colapso Y convulsiones son fenómenos reportados que casi nunca se presentan Y cuando acontecen no dejan secuela.

Se ha informado, aunque con muy reducida frecuencia convulsiones prolongadas O encefalopatía asociada con la administración de la vacuna.

Se han publicado diversos trabajos en relación con las reacciones adversas que pueden producir la aplicación de la vacuna; éstos se basan en que hasta este momento ha sido imposible establecer conclusiones sobre si la vacuna causaba un efecto adverso bien por coincidencia estaba relacionada con la otra enfermedad.

31

Se examinaron un total de 1182 niños entre 2y 36 meses de edad, excluyendo los que tenían espasmos infantiles; se encontró un grupo de 30 sujetos, 18 con convulsiones prolongadas Y 12 con encefalitis encefalopatía Y el antecedente de haber recibido la vacuna dentro de los primeros siete días del informe de su problema neurológico. Este estudio se halló una relación significativa entre el desarrollo del enfermedad Y la administración de la vacuna.

En la vigilancia un año de estos 30 casos, siete de los que presumiblemente eran normales neurológicamente fallecieron o presentaban secuelas neurológicas. Se sugirió pues que existía relación causal entre la aplicación de la vacuna y daño neurológico, con un riesgo estimado de 1: 330000 dosis.<sup>42</sup>

Los métodos y resultados de este estudio han sido ampliamente sometidos a cuidadoso escrutinio. Muchos grupos han determinado que el número de pacientes era pequeño Y su clasificación incierta para obtener conclusiones válidas.<sup>42</sup>

Con todo lo anterior expuesto se concluye actualmente que:

1. aunque la vacuna DPT puede, rara vez, producir síntomas que se han clasificado como encefalopatía aguda no se ha demostrado una relación causal entre la administración de la vacuna y el daño neurológico permanente.
2. Si la vacuna llegar a causar lesión neurológica, esta posibilidad debe considerarse como remota en extremo.
3. El riesgo estimado de posibilidad de daño neurológico 1:330000 no debe considerarse válido con base en que se requieren a 1 análisis continuo sobre el particular.

Además de lo anterior, las manifestaciones neurológicas relacionadas con DPT incluyen primordialmente convulsiones febriles.

Que la vacuna DPT sea causa de mielitis transversa, hiperactividad, trastornos del aprendizaje Y autismo infantil así como procesos degenerativos O progresivos del sistema nervioso hasta este momento no se tienen bases científicas.

Se ha comunicado reacciones anafilácticas inmediatas (inflamación de la boca, respiración difícil, hipotensión Y choque) en quienes reciben los antígenos de difteria, tosferina Y tétanos. Sin embargo no se han señalado defunciones sobre el particular.<sup>43</sup>

Exantemas que se presenten horas o después de la aplicación de la vacuna constituyen frecuentemente reacciones antígeno anticuerpo de pocas consecuencias o quizá se deben a otras causas, Como infecciones virales, Y es poco probable observar recurrencia en administraciones ulteriores.

No hay pruebas de relación causal entre la vacuna DPT Y anemia hemolítica o púrpura trombocitopenica.

Esquemas de reducción de dosis y múltiples dosis pequeñas de DPT

Hoy en día se recomienda administrar solamente dosis completas de la vacuna (0.5ml) si hay contraindicaciones específicas la vacuna no debe proporcionarse.

No hay evidencia de que al reducir la dosis de la vacuna disminuya los efectos adversos de las mismas, Como convulsiones hoy episodios de hipotonía pues casa respuesta del paciente.

Lo anterior incluye a niños con antecedentes de prematurez quienes de cualquier modo deben recibir la dosis completa.

El uso de mayor número de dosis reducidas de DPT con él objeto de igualar las cinco dosis regulares de la misma tampoco estar recomendada. Se desconoce si la práctica de reducir las dosis disminuye el riesgo de los efectos adversos de la vacuna. Sin embargo, la posibilidad de que se presente algún fenómeno relacionado con la vacuna, aumenta al incrementar el número de vacunaciones.

Administración simultánea de vacunas

La administración simultánea de DPT, poliovirus oral y vacunas contra sarampión rubeola y parotiditis ha dado cifras de seroconversion y efectos colaterales similares a los que ocurren cuando las vacunas se aplican en forma separada.

La vacunación simultánea con DPT, vacuna contra sarampión rubéola y parotiditis vacuna oral contra poliomiélitis, vacuna inactivado conjugada de Hemoaphilus es aceptable. Se recomienda administración simultánea de inmunizaciones apropiadas a la edad del paciente.

Contraindicaciones y precauciones de las vacunas

El administrador retardar la vacuna con DPT debido a un episodio febril reciente, depende de la gravedad de los síntomas y las causas del cuadro clínico.

Los niños recuperados de algún padecimiento con o sin fiebre pueden recibir la vacuna tan pronto como se recuperen. Es conveniente esperar un corto periodo antes de administrar la vacuna para evitar que se sobrepongan los efectos de la misma sobre alguna enfermedad de base.

Antecedentes de prematurez no constituyen una razón para diferir la vacunación.

La terapéutica inmunosupresora puede reducir la respuesta inmunitaria a las vacunas. Los corticoesteroides administrados por corto tiempo no causan inmunosupresión. Aunque no hay estudios específicos si la terapéutica inmunosupresora ha sido descontinuada, es razonable diferir la vacunación hasta que el paciente haya estado un mes sin tratamiento.<sup>42</sup>

#### Contraindicaciones de la vacuna DPT

*Reacción anafiláctica inmediata* debido al incierto acerca de cuál de los tres productos puede ser el factor causal se recomienda no administrar la vacunación posterior a cualquiera de los tres antígenos.

*Encefalopatía no atribuible a otra causa.* Esto se refiere a la alteración aguda y pensar del sistema nervioso central dentro de los primeros siete días que siguen a la vacunación Y generalmente consiste en trastornos mayores del estado de conciencia falta de respuesta convulsiones generalizadas o focales que persisten pocas horas e incapacidad para recuperarse en menos de 24 horas.



## Precauciones de la vacuna DPT

Se recomienda tomar las precauciones debidas en las siguientes circunstancias:

1. fiebre de 40.5 °C en las primeras 40 y ocho horas de la aplicación de la vacuna, sin otra causa aparente.
2. Colapso estado dicho que las primeras 40 y ocho horas de la aplicación de la vacuna.
3. Llanto persistente incontrolable tres horas, dentro de las primeras 48 horas posterior a la aplicación de la vacuna.
4. Convulsiones con o sin fiebre presentes en los primeros tres días posterior a la vacunación.

Los antecedentes familiares de convulsiones o algún otro desorden del sistema nervioso no constituyen contraindicación alguna para la vacuna.

En una embarazada es preferible esperar el segundo trimestre de la gestación para administrar la vacuna que será toxoide tetánico, aunque no se han encontrado efectos teratógenos causados por estas sustancias.

Es muy común que se den contraindicaciones para la aplicación de la vacuna muchas de ellas pueden ser erróneas como dolor inflamación y enrojecimiento en el sitio de aplicación de la vacuna, fiebre menor de 40.5 grados centígrados, trastornos menores con fiebre no elevada, diarrea leve, tratamiento antimicrobiano convalecencia de alguna enfermedad aguda, antecedentes familiares de efectos adversos a la vacunación antecedentes familiares de convulsiones, antecedentes familiares de síndrome de muerte súbita, antecedentes de alergias o pacientes con alergias.<sup>31</sup>

# OBJETIVO

# Objetivo

El propósito del presente estudio es establecer en pacientes con cuadro clínico de síndrome coqueluchoide los principales agentes etiológico causantes del mismo en la sala de infectología de la unidad de pediatría del Hospital General de México Durante el periodo comprendido de abril de 1992 agosto de 1995.

# JUSTIFICACION

# Justificación

La etiología del síndrome coque luchó y se ha modificado y puede ser múltiple, debido a la vacunación de la población infantil, en la que se protege contra Bordetella pertussis. Por lo tanto, los cuadros clínicos ocasionados por Bordetella pertussis, no son los únicos involucrados en el cuadro ciento otro tipos de agentes los que se continúan involucrando.

Por ello es importante determinar los agentes causales en esta sala de infectología la unidad de pediatría del Hospital General de México, para mejorar la certeza diagnóstica y lograr un tratamiento terapéutico idóneo para nuestros pacientes.

# MATERIAL Y METODOS

# Material y métodos

## *Tipo de estudio*

La presente investigación es de tipo observacional, prospectivo, longitudinal realizado en la sala de infectología de la unidad de pediatría del Hospital General de México, Durante el periodo de tiempo comprendido entre abril de 1992 a agosto de 1995.

## *Grupo de estudio*

El grupo de estudio fueron los lactantes mayores de un mes a dos años edad, con historias síntomas y signos compatibles con el diagnóstico de síndrome coqueluchoide, ingresados en el área de infectología de la unidad de pediatría del Hospital General de México.

Cierta historia clínica Y se realizó un cuidadoso examen físico por lo menos por dos pediatras incluyendo el investigador. Múltiples observaciones fueron hechas por estos pediatras a través del curso del enfermedad, es la medida En que fueron posibles seguidos en un breve periodo de su convalecencia de por lo -4 semanas.

## *Grupo control*

24 lactantes sanos fueron utilizados como control durante el mismo periodo, equiparados con edad y nivel socioeconómico al grupo de estudio.

### *Criterios de selección.*

Debido a las características clínicas del enfermedad, por lo general los pacientes acuden a consulta cuando se encuentran en período paroxístico Y los signos y síntomas son aparentes. Los criterios de selección por lo tanto se basan principalmente en los datos clínicos.

### *Edad*

Pacientes de un mes a dos años de edad.

# Criterios clínicos

Antecedente epidemiológico

Cuadro clínico respiratorio con tos paroxística emetizante con cianosis y/o apnea.

Evolución clínica prolongada

Biometría hemática con leucocitosis (más de 10.000 l/mm) Y linfocitosis (más de 5000 linfocitos totales)

Anticuerpos positivos contra a adenovirus ECHO virus, citomegalovirus, virus sincicial respiratorio y Bordetella pertussis.

Los pacientes para ser seleccionados debían tener los criterios clínicos antes mencionados por lo menos el del edad la tos paroxística y dos más del resto.



## *Criterios de exclusión*

Pacientes fuera de esta edad que no presenten síntomas de tos paroxística.

## *Variables*

### Dependientes

Pacientes lactantes menores con diagnóstico de síndrome coqueluchoide. (variable nominal).

### Independientes

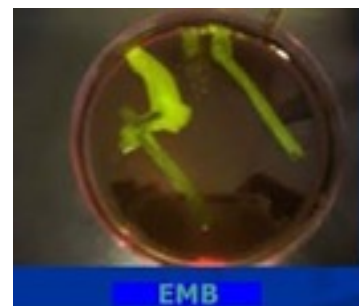
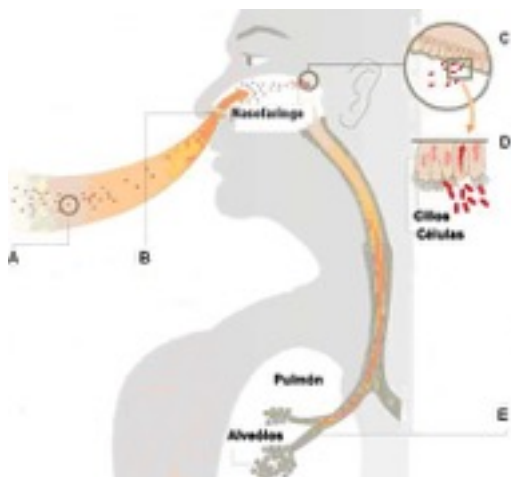
1. Todos el acceso cianotizante.- respiración forzada de la glotis cerrada el principio, que después, cuando se ha alcanzado cierto grado de presión, se abre, expulsándose el aire a gran velocidad Y produciendo el ruido característico. Cuando son repeticiones prolongadas puede producir cianosis. (Variable cualitativa).
2. Apnea.- suspensión de la respiración por 20 segundos acompañado de cianosis o bradicardia (variable cualitativa).
3. Fiebre.- temperatura corporal de 37. 9 °C acompañada de diaforesis, taquicardia, polipnea Y malestar general (variable cuantitativa continua)
4. Hipoglucemia.- glucemia central por debajo de 40 mg/dl) (variable cuantitativa continua)
5. Leucocitosis.- aumento del número total de leucocitos sanguíneos por encima de 9500 l/mm ( de acuerdo a la edad de los pacientes)(variable cuantitativa continua)
6. Linfocitosis.-aumento del número total de linfocitos por arriba de 5000 linfocitos (variable cuantitativa continua)
7. Neutrofilia.- aumento del número total de neutrófilos por arriba de 3000.

# Procedimiento

La historia y el examen clínico fueron realizados por dos pediatras al momento del ingreso Y posteriormente se continuaron datos en el expediente clínico. La biometría hemática que se utilizó para los criterios de selección es la que se tomó al ingreso del paciente al hospital Y fue obtenida por el pediatra que realizó el ingreso con las técnicas habituales.

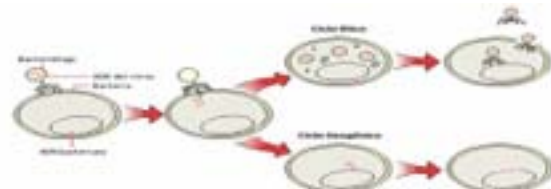
La técnica de recolección para la muestra de Bordetella pertussis la siguiente:

La toma de la muestra fue realizada por los pediatras durante un paroxismo al momento de su ingreso. Se obtuvieron exudados fariseos, vía nasal. Por cada narina se realizaron dos hisopeados (hisopos de agliconato de calcio); el hisopeo estuvo en contacto con la nasofaringe por lo -10 segundos para que se impregnara adecuadamente, Un hisopeo se mezcla con 0.5 mililitros de solución salina y con éste se realizó un frotis en laminillas secadas al aire, la fijación es con un poco de calor. La detección de Bordetella pertussis. Por este método utiliza anticuerpos policlonales contra el microorganismo marcados con fluoresceína. Se toma como positiva, la presencia de la muestra de cocos bacilos con fluoresceína verde. Otro de los hisopos se introdujo en un medio de transporte Regan-Lowe incendio al laboratorio del INDRE. Aquí se procedió a realizar la siembra en medios de cultivo Bordet-Gengou. (con lados atmósfera húmeda de 37 °C grados centígrados durante siete días con revisión diaria) el medio de transporte a continuación se colocaban incubación por 40 y ocho horas a 35 °C Y se realizaban la resiembra de los cultivos. Las colonias positivas se identificaban con anticuerpos fluorescentes.



## Serología viral

Las muestras de sangre para los estudios serológicos fueron obtenidos por los pediatras del servicio. Los especímenes fueron examinados mediante técnicas de Elisa e inmunolectroforesis para detectar anticuerpos contra Adenovirus virus sincicial respiratorio, citomegalovirus Y ECHO virus. Esto se hizo conforme las técnicas de procedimiento de laboratorio del boletín del INDRE número uno de 1995.



## *Presentación de resultados*

Una parte de las escalas de medición utilizadas en investigación son nominales, es decir, los resultados serán positivos o negativos, en cuanto aquí, si hay o no identificación del microorganismo; por lo tanto los datos que describiremos en términos de porcentajes y proporciones. Auxiliándonos de tablas de contingencia para mostrar la información.

# RESULTADOS

# Resultados

Se detectaron 24 pacientes que ingresados a la unidad de pediatría del Hospital General de México con el diagnóstico de síndrome coqueluchoide. A continuación se describen las siguientes características:

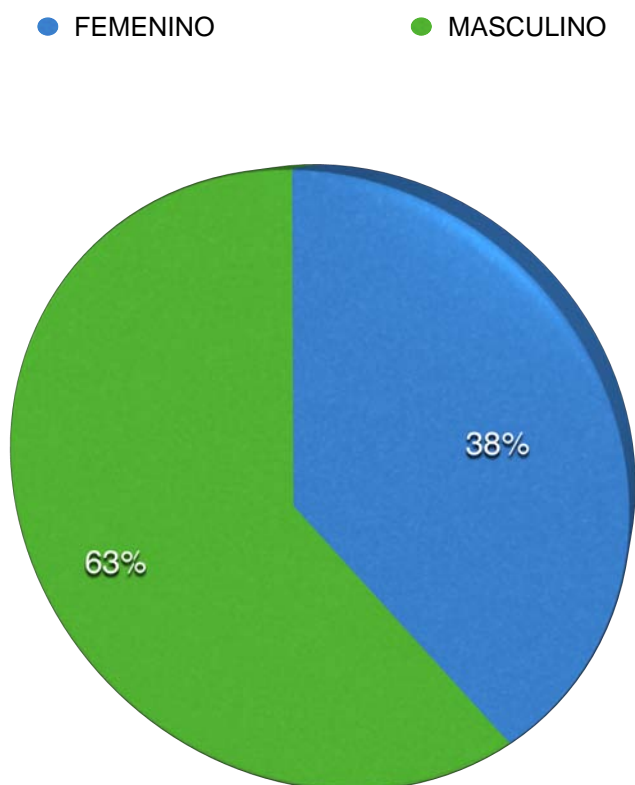
*Sexo:* de los 24 pacientes el 37% nueve casos correspondieron al sexo femenino, Y 63% 15 casos al sexo masculino (cuadro 2)

*Edad:* la edad de los pacientes oscila un mes y 23 meses con una media de 10 meses (cuadro tres)

## DISTRIBUCION DE SEXO (Cuadro 2)

SEXO	CASOS	PORCENTAJE	PROPORCION
FEMENINO	9	37%	0.375
MASCULINO	15	63%	0.625
TOTAL	24	100%	1.000

ENERO 1996

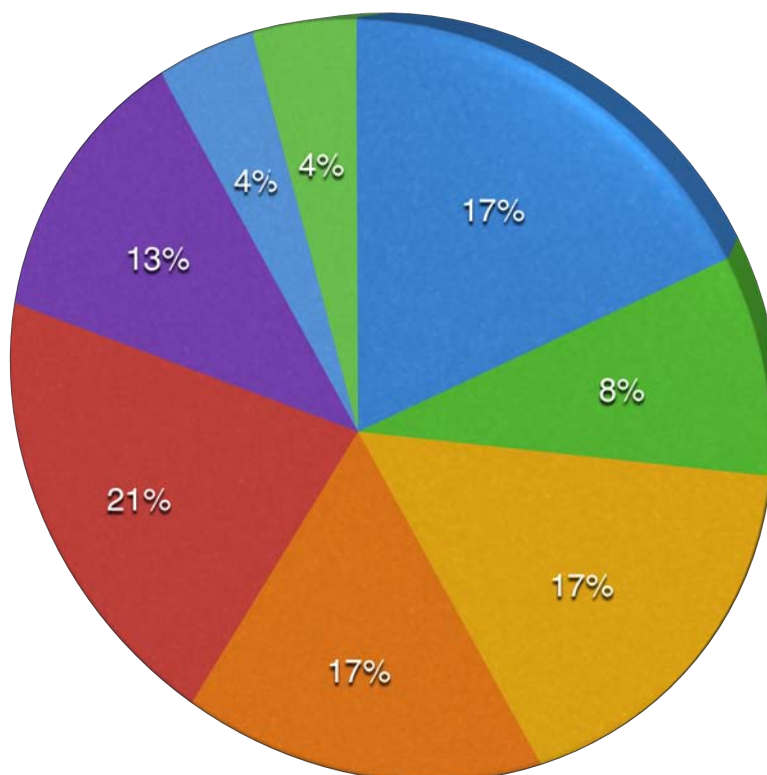


## GRUPOS DE EDAD EN 24 PACIENTES CON SINDROME COQUELUCHIDE (cuadro3)

EDAD	CASOS	PORCENTAJE %	PROPORCION
1-2 meses	4	16.66	0.166
3-5 meses	2	8.30	0.083
6-8 meses	4	16.70	0.166
9-11 meses	4	16.70	0.166
12-14 meses	5	20.83	0.208
15-17 meses	3	12.50	0.125
18-20 meses	1	4.16	0.041
21-24 meses	1	4.16	0.041
<b>TOTAL</b>	<b>24</b>	<b>100%</b>	

ENERO, 1996

- 1-2 meses
- 3-5 meses
- 6-8 meses
- 9-11 meses
- 12-14 meses
- 15-17 meses
- 18-20 meses
- 21 24 meses





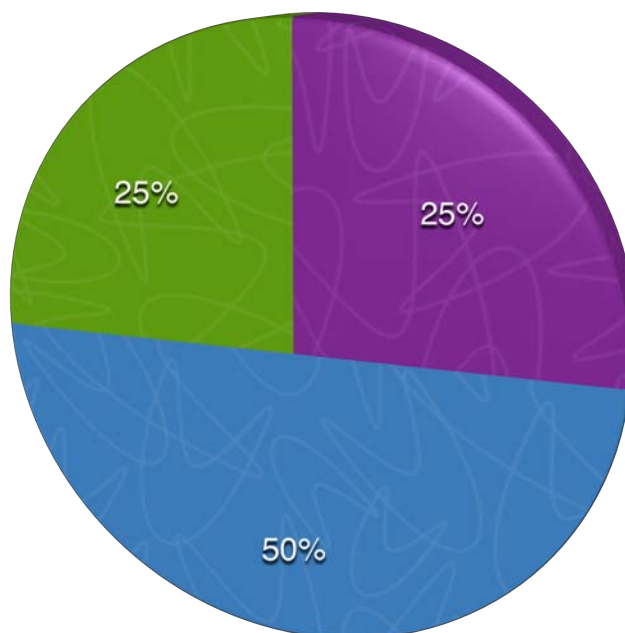
## Antecedente epidemiológico

El 25% de los pacientes tuvo contacto con enfermos de síndrome coqueluchoide, por lo menos con síntomas semejantes a dichos enfermos; el 25% desconocía dato Y el 50% no lo presento (cuadro 4)

ANTECEDENTE	CASOS	PORCENTAJE%
POSITIVO	6	25
NEGATIVO	12	50
SE DESCONOCE	6	25
TOTAL	24	100%

ENERO ,1996.

● POSITIVO      ● NEGATIVO      ● SE DESCONOCE

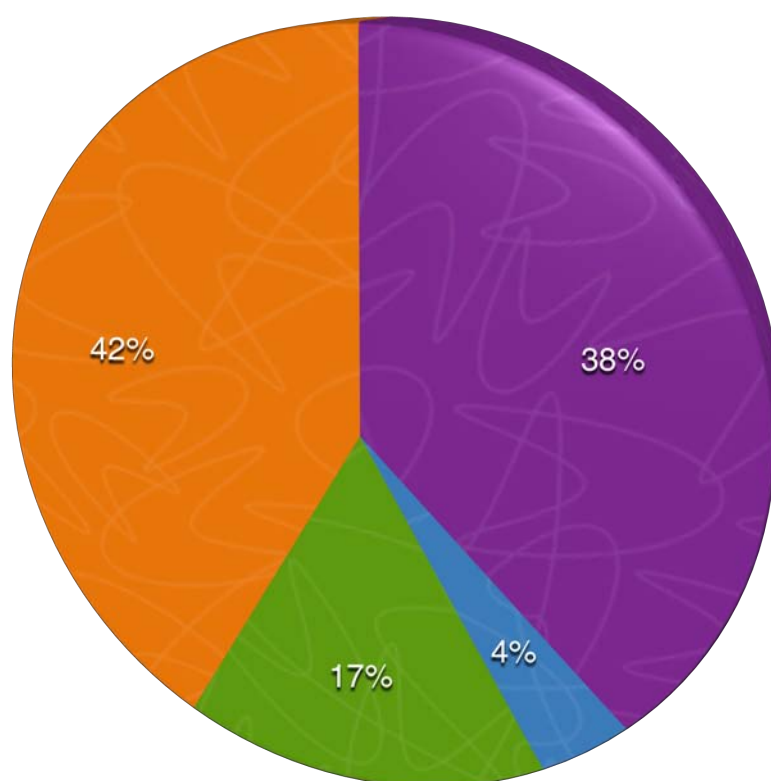


## Antecedente de vacunación

El 41% de los casos, no había recibido en inmunización contra tosferina; el 37.5 % recibió una dosis de vacuna DPT; 4.2 % dos dosis, Y 16.7 % tres dosis; por lo que el 59% tenían inmunización al germen ( cuadro 5)

APLICACIONES	CASOS	PORCENTAJE %
1 dosis	9	38
2 dosis	1	4
3 dosis	4	17
Ninguna	10	42
total	24	100%

● 1 DOSIS    ● 2 DOSIS    ● 3 DOSIS    ● NINGUNA



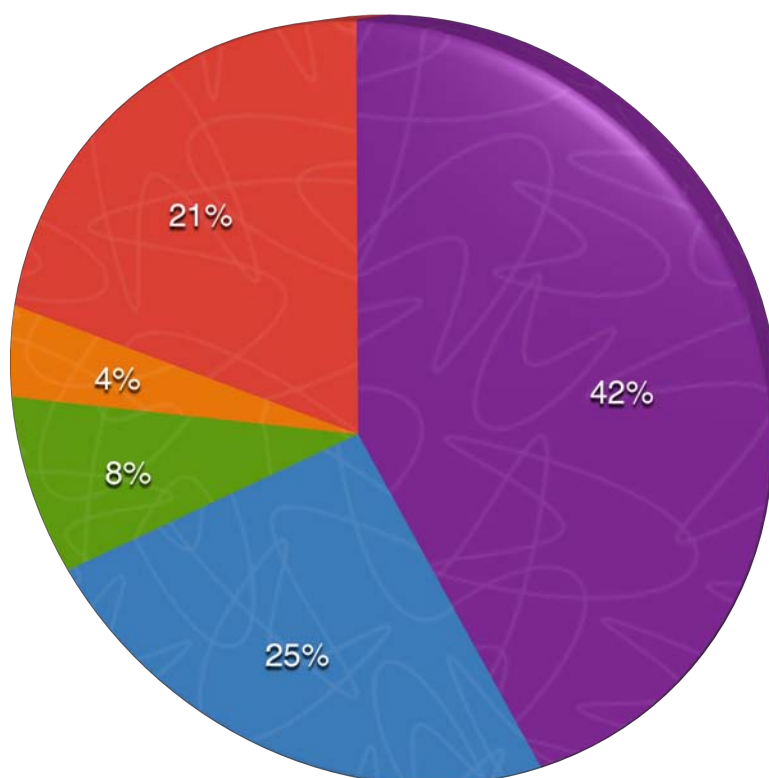
## Etiología

Los agentes etiológicos que se lograron aislar por orden de frecuencias son: Adenovirus en un 41.7 %; virus sincicial respiratorio en un 25%, Bordetella pertussis en un 8.3 %, ECHO virus en un 4.2 % Y no se logró aislar en la gente en el 20.8 % de los casos. ( cuadro 6)

AGENTE	CASOS	PORCENTAJE %
ADENOVIRUS	10	41.7
SINSICIAL RESPIRATORIO	6	25
BORDETELLA PERTUSSIS	2	8.3
ECHO VIRUS	1	4.2
SE DESCONOCE	5	20.8
TOTAL	24	100%

ENERO, 1996

● Adenovirus    ● Sincicial respiratorio    ● B. pertussis    ● ECHO  
● DESCONOCIDO

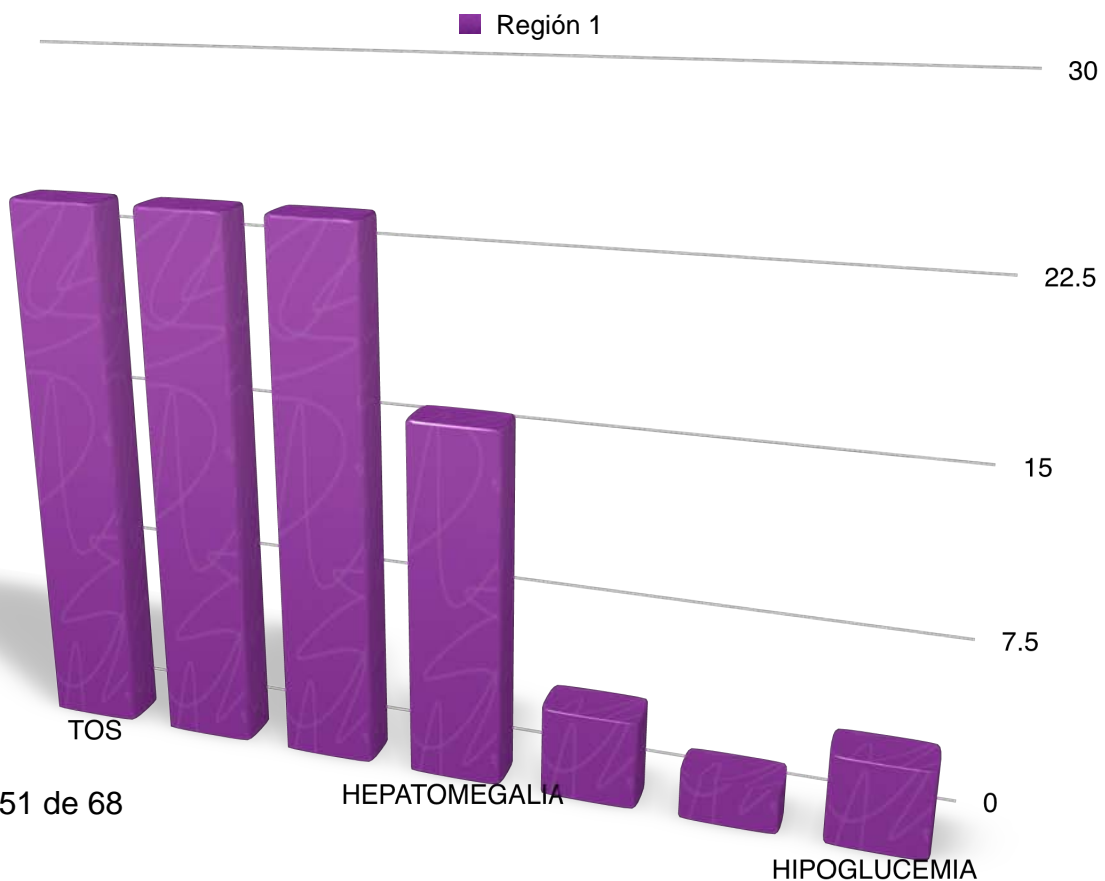


## Cuadro clínico

Los signos y síntomas que todos los pacientes presentaron fueron tos en acceso paroxística, cianotizante y emetizante, vómito y fiebre; el 55% de los pacientes presentaron hepatomegalia, 16.6% períodos de apnea e hipoglucemia Y sólo 8.3% esplenomegalia (cuadro 7)

SIGNOS Y SINTOMAS	CASOS	PORCENTAJES %
TOS EN ACCESOS	24	100
VOMITO	24	100
FIEBRE	24	100
HEPATOMEGALIA	16	55.6
APNEA	4	46.6
ESPLENOMEGALIA	2	8.3
HIPOGLUCEMIA	4	16.6

ENERO, 1996

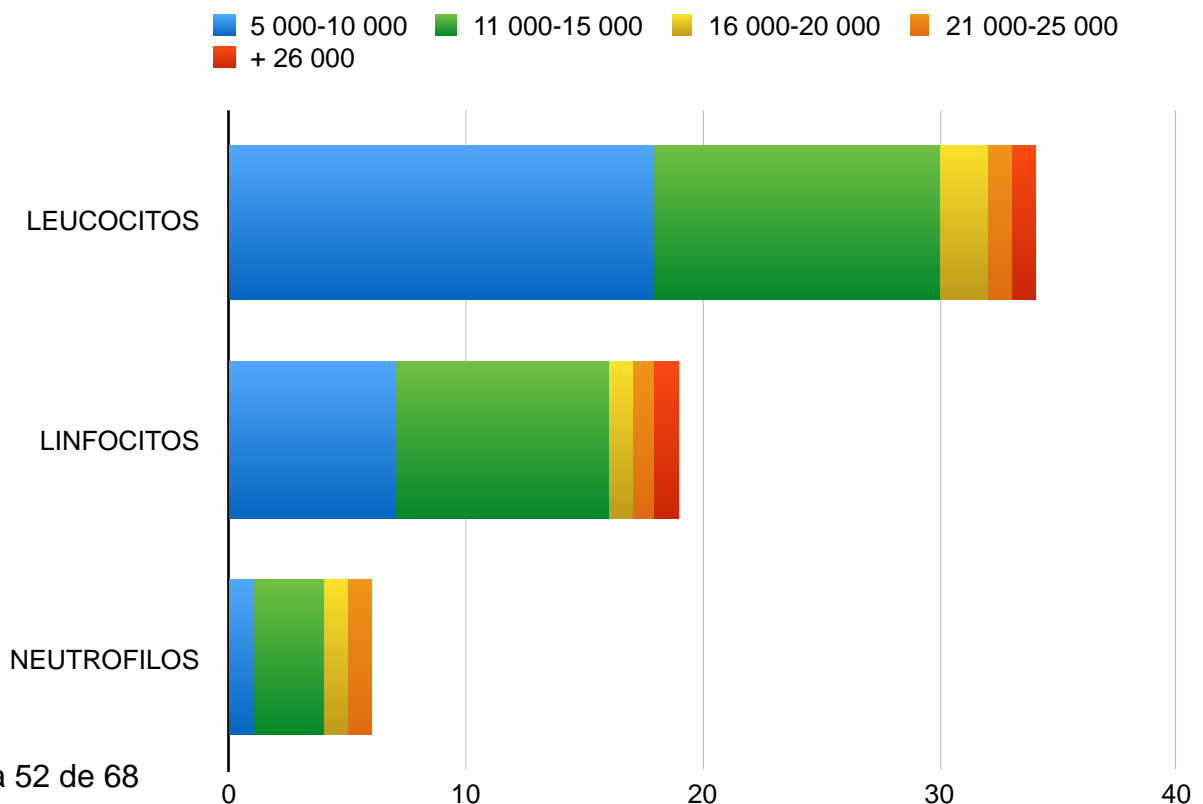


## Exámenes de laboratorio

Dentro de los datos de laboratorio encontrados, a los 24 pacientes se les practicó biometría hemática encontrándose 66% leucocitosis de estos 83.4 % con predominio de linfocitos Y 16.6 % de los casos con predominio de neutrófilos.  
( cuadro8)

	LEUCOCITOS CASOS	LEUCOCITOS %	LINFOCITOS CASOS	LINFOCITOS %	NEUTROFILOS CASOS	NEUTROFILOS %
5 000-10 000	18	33	7	35	1	4.2
11 000-15 000	12	25	9	38	3	12.5
16 000-20 000	2	8	1	4	1	4.2
21 000-25 000	1	4	1	4	1	4.2
MAS 26 000	1	4	1	4	0	0
<b>TOTAL</b>	<b>24</b>	<b>100</b>	<b>19</b>	<b>83</b>	<b>5</b>	<b>17</b>

ENERO, 1996

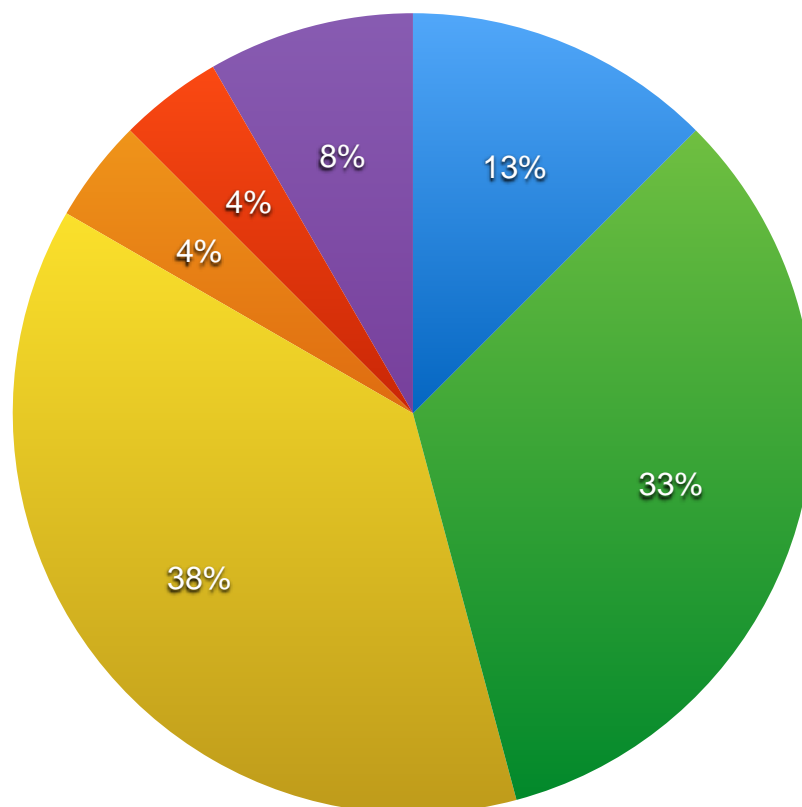


## Complicaciones

De los 24 pacientes, 91.6 % presentó alguna complicación agregada su cuatro de base. Las principales fueron insuficiencia respiratoria en un 37.5 %, neumonía 33%, atelectasia 12.5%, hemorragia intracraneana y convulsiones en un 3.5% de los casos. ( cuadro 9 )

COMPLICACION	CASOS	PORCENTAJE %
ATELECTASIA	3	13
BRONCONEUMONIA	8	33.3
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	9	37.5
HEMORRAGIA	1	4
CONVULSIONES	1	4
NINGUNA	2	8
TOTAL	24	100

● ATELECTASIA    ● BRONCONEUMONIA    ● INS.RESPIRATORIA  
● HEMORRAGIA    ● CONVULSIONES    ● NINGUNA

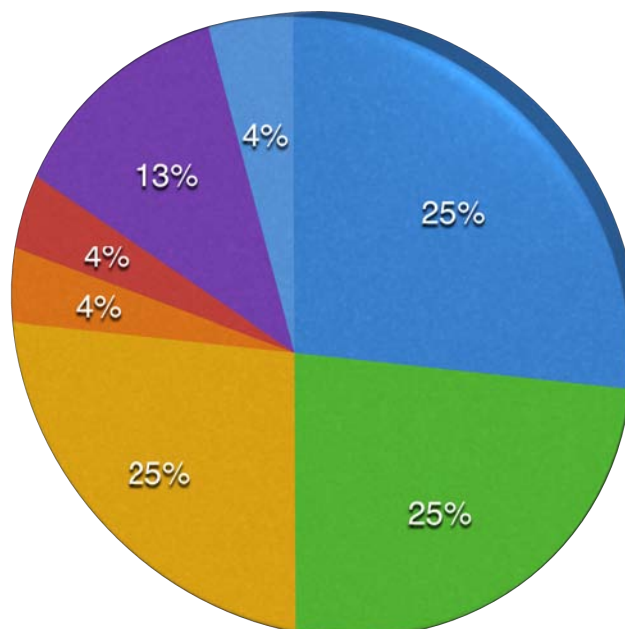
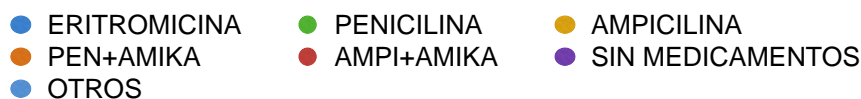


## Tratamiento

El tratamiento antimicrobiano fue diferente dependiendo de la evolución y de la existencia o ausencia de complicaciones. El 2.5 por ciento se administró tratamiento de erradicación Bordetella pertussis con eritromicina. Se utilizó ampicilina en un 24.9 % de los pacientes que presentaron bronconeumonía, se utilizó penicilina en el 24.95 % de los casos; no se administraron antibióticos en el 11.6 %, se agregó un aminoglucosido en el 6.9 % de los casos y en el 5.2% dada la gravedad del paciente fue necesario cambiar antimicrobiano a ampicilina más aminoglucósidos por TMP con SMX. ( cuadro 10)

ANTIBIOTICO	CASOS	PORCENTAJE %
ERITROMICINA	6	24.9
PENICILINA	6	24.9
AMPICILINA	6	24.9
PENICILINA+AMIKACINA	1	4.6
AMPICILINA +AMIKACINA	1	4.6
SIN ANTIBIOTICO	3	12.5
OTROS	1	12.5
TOTAL	24	100%

JUNIO 1996

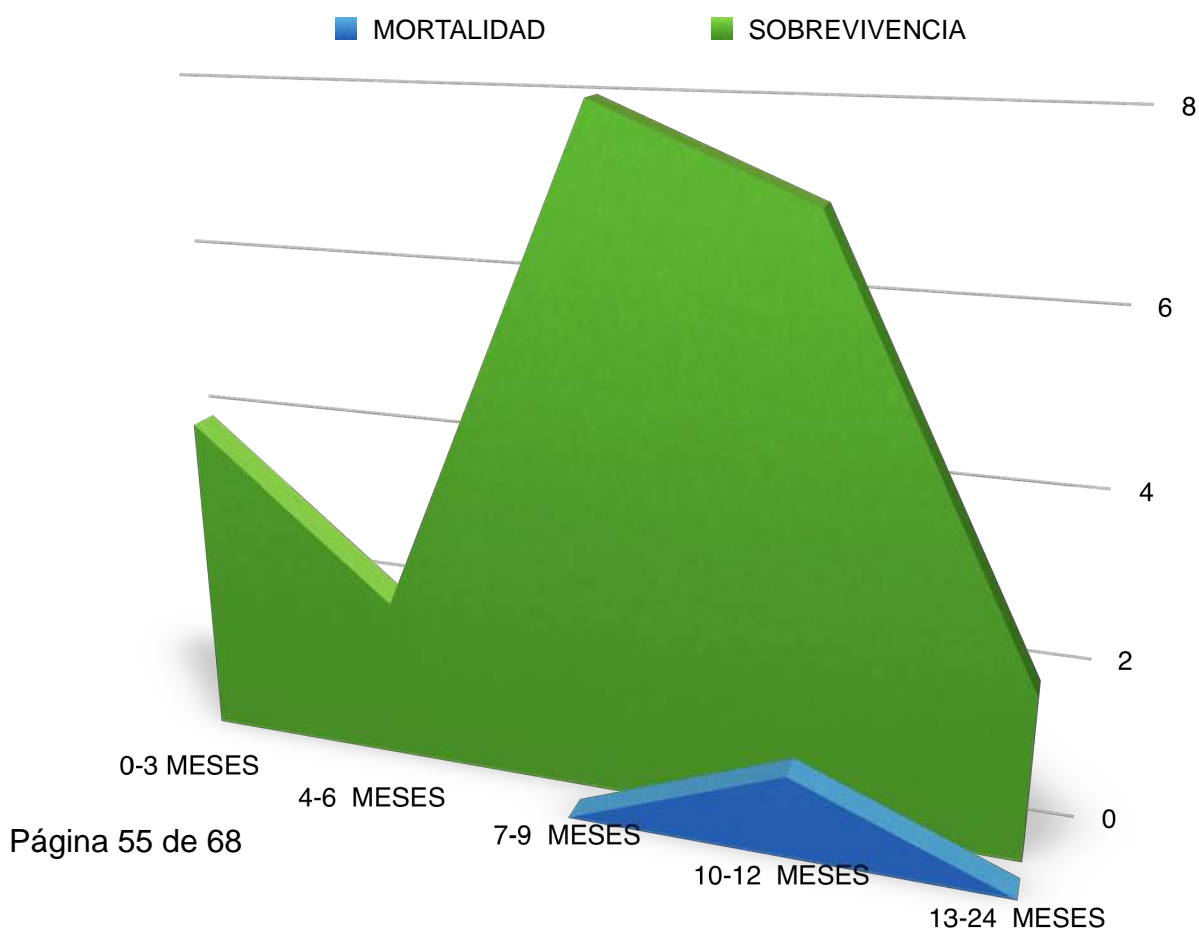


## Mortalidad

De los 24 pacientes sólo uno ( 3.5%) falleció como consecuencia de alguna complicación del síndrome coqueluchoide, a consecuencia de hemorragia intracranena y convulsiones corroborado por necropsia realizada en el Hospital General de México ( Cuadro 11).

EDAD	MORTALIDAD	SOBREVIVENCIA
0-3 MESES	0	4
4-6 MESES	0	2
7-9 MESES	0	8
10-12 MESES	1	7
13-24 MESES	0	2
TOTAL	1	24

JUNIO 1996





# DISCUSSION

# Discusión

Desde el diseño de los años 20 se ha comprobado la existencia de síndromes muy parecidos a la tosferina, causados por virus, por ello actualmente y a falta de comprobación de estudios de laboratorio, se prefiere etiquetar estos casos como síndrome Coqueluchoide.

En México, la vacunación masiva contra esta enfermedad, se inició en 1955. Actualmente después de 40 años, la frecuencia disminuido mucho, se determina que existen 0.5 a 1.5 casos por 100.000 habitantes en nuestro país.

La selección del grupo de estudio comprende el periodo de abril de 1992 a agosto de 1995. El 100% de los pacientes encontraba en la fase más aguda de su padecimiento, se hace notar que el presente estudio fue realizado en un ambiente no de epidemia, lo que se traduce en una menor identificación de Bordetella pertusssis.

En reportes previos la tasa de ataque clínico y la mortalidad por esta enfermedad son mayores en el sexo femenino en el sexo masculino, sin embargo, en nuestro estudio fue sexo masculino el más afectado en un 63%.

La edad prevalente es dentro de los primeros años de edad, por lo que se toma como grupo de estudio a todos los lactantes menores de un mes a dos años de edad como población de estudio.

En poblaciones no vacunadas un 10% de los casos se produce en niños menores de un año, Y un 40% antes de los 2 años. En poblaciones con grado elevado de vacunación, en nuestro país cerca del 50% de los casos ocurre durante el primer año de vida Y un 25% antes de los cinco años Y un 15% en adolescentes y adultos. En el estudio el 59% de los pacientes había recibido inmunización de la vacuna en cuanto -1 dosis.

La enfermedad producida por Bordetella pertusssis es producto del acción de la toxina al fijarse en los tejidos. El reconocimiento clínico del enfermedad viene después de que se ha terminado la fase aguda de la colonización.

La bacteria es eliminada luego de iniciada la adherencia y multiplicación, aproximadamente en cuatro a cinco semanas, en cambio los síntomas pueden persistir durante siete a 12 semanas más. Los signos y síntomas de la enfermedad se inician por la alteración de la función de los tejidos, debido a la acción de la toxina sobre las células, esta toxina se une a receptores específicos, entra a la

célula y enzimáticamente altera su función. Un ejemplo de esta acción es el estímulo sobre las células totipotenciales que ocasiona linfocitosis importante. Durante la tercera y cuarta semana del período paroxístico, se presenta el mayor número de signos y síntomas clásicos de la enfermedad. Las posibilidades de complicaciones son mayores en esta época, como de hecho se demostró en el grupo estudio, el síntoma pivote de la enfermedad es la existencia de la tos en accesos paroxísticos, cianozante y emetizante acompañados de fiebre, como lo presentó el 100% de los pacientes, otros síntomas que se encontraron en el estudio aunque con menor frecuencia fueron hepatomegalia, hipoglucemia y esplenomegalia, como se reporta en la literatura.

Los exámenes de laboratorio corresponden a lo descrito clásicamente para esta enfermedad leucocitosis con linfocitosis, esta última por estímulo sobre las células totipotenciales; sin embargo, en el estudio sólo el 66% de los pacientes presentaron leucocitosis y de estos 83.4% linfocitosis y el 16.6% de los casos con predominio de neutrófilos indicando que la linfocitosis no es condición inherente para el diagnóstico.

El estudio de líquido cefalorraquídeo y los pacientes con manifestaciones neurológicas no orientó hacia ningún padecimiento. La infección por Bordetella pertussis provoca la formación de anticuerpos, los cuales pueden ser encontrados en el suero del paciente una semana después del período paroxístico y en la fase de convalecencia, en este artículo se realizó determinación del virus como adenovirus, virus sincicial respiratorio y citomegalovirus no se realizó determinación de anticuerpos para Chlamydia Trachomatis pues la característica de enfermedad causada por este germen es la presencia de eosinofilia, y ninguno de los pacientes presentó esta alteración dentro de su biometría hemática. En este estudio el germen más encontrado fue el adenovirus en un 41.7% seguido por el virus sincicial respiratorio en un 25% los anticuerpos anti Bordetella fueron positivos en el 83% de los casos y para ECHO virus en el 4.2%, sin embargo no se logró aislar el agente en el 20.8% de los casos.

El diagnóstico bacteriológico fue positivo en dos de los pacientes, dicho diagnóstico es difícil por las características del microorganismo, ya que se trata de una bacteria de crecimiento lento relativamente exigente e inactiva desde el punto de vista bioquímico y porque los pacientes acuden a consulta en la fase paroxística en donde el porcentaje de positividad es bajo. Aló anterior se agrega que cuando la enfermedad clínicamente distinguible el número de microorganismos infectante es disminuye rápidamente y con ello la posibilidad de su aislamiento, además, la mayoría de los pacientes ya llegan con tratamiento previo.

Se ha comprobado que el exudado nasofaríngeo que se obtienen empleando hisopos de alginato de calcio, es la mejor prueba para inocular el medio Deportivo pero de acuerdo con la literatura al respecto, puede emplearse algún otro medio con 10% de sangre, 1% de glicerina y un antimicrobiano, para constituir un medio selectivo. Aún con estos métodos se obtienen buenos resultados en pocos casos, por lo que permanece abierta la posibilidad de

estudios y comunitarios para la identificación del microorganismo. Ya se ha ensayado la inmuno fluorescencia, sin embargo queda por insertarla co-aglutinación O el empleo de técnicas propias de la biología molecular como la Hibridación del DNA, en el futuro otros estudios como la búsqueda de adenilciclase, ayudarán a la identificación de Bordetella pertusssis.

Las complicaciones en el estudio fueron en un gran porcentaje de los pacientes presentando éstas en el 91.6 % de los casos, de estas la principal fue la insuficiencia respiratoria en el 37.5 por ciento de los casos, así como la neumonía 33% atelectasia 12.5 %, y hemorragia intra craneana convulsiones en sólo uno de los casos 3.5%.

Pensamos que la neumonía fue consecuencia del invasión de otros microorganismos que habitan en las vías aéreas superiores, no se encontraron datos de insuficiencia cardiaca que es frecuente en la literatura más no así este estudio. La más importante de las complicaciones es la encefálica, en la que se conjugan dos factores, por un lado el mecánico que produce congestión, edema Y trastorno del retorno venoso cerebral Y por otro las alteraciones metabólicas por hipoxia, lo que se manifiesta clínicamente por los diversos signos neurológicos como convulsiones.

La terapéutica anti microbiana depende de varios factores. Se utilizó eritromicina y los casos no complicados, en los cuales había sospecha de Bordetella pertusssis era el agente causal, hecho que se trató de confirmar con los diferentes métodos de diagnóstico en nuestros pacientes. Se utilizó ampicilina cuando los pacientes presentaron neumonía por ser el indicado para los gérmenes predominantes para la edad de los pacientes; en el 24% de los casos utilizo penicilina, pues ya venían con este tratamiento de otras áreas de la unidad de pediatría para la neumonía, aunque desconocemos la causa, sin embargo a estos pacientes se les modificó el esquema, ya sea que se utilizarán ampicilina mas un aminoglucoído (amikacina) o trimetoprim con sulfametoxazol. Ya que cuando existen complicaciones, la terapéutica de los pacientes debe ajustarse a estas, ya se mencionó que sólo un paciente presentó hemorragia convulsiones, lo cual le costó la vida al paciente siendo la mortalidad dentro del estudio de un 3.5% de los casos.

# CONCLUSION

# Conclusiones

1. el agente etiológico que se comprobó en El estudio como causante del síndrome coqueluchoide fue el adenovirus, seguido por el virus sincicial respiratorio, no siendo la Bordetella pertusssis el agente causal más frecuente. En el 20% de los pacientes no se pudo demostrar el agente causal, probablemente sea secundaria que los pacientes habían llegado con tratamiento previo o que fuese necesario expandir la determinación a otro tipo de virus, por no haberse realizado el estudio en epidemia. Además el uso de técnicas más sofisticadas podría incrementar la posibilidad de identificar el germen involucrado.
2. La incidencia del síndrome dentro de la unidad de pediatría del Hospital General de México es baja, pero sigue siendo presente a pesar de los esfuerzos de las campañas de vacunación, seguimos presentando casos, sobre todo los pacientes que no han sido vacunados, Como es el grupo de edad de lactantes menores.
3. El principal síntoma de todos los pacientes fue la tos paroxística, sin embargo otro tipo de manifestaciones como hipoglucemia y visceromegalias estuvieron presentes, así como las alteraciones de laboratorio no fueron las clásicamente descritas por la literatura, porque el germen más común no fue Bordetella pertusssis.
4. La mayoría de los pacientes presentaron complicaciones de los diferentes tipos predominando la insuficiencia respiratoria y la presencia de neumonías.
5. Aunque la frecuencias baja, abuso reporta mortalidad por causa de esta enfermedad como se demuestra en el estudio.

De lo anterior es claro que los agentes virales actualmente tienen un papel preponderante en la etiopatogenia del síndrome coqueluchoide, contrario a lo que comúnmente se pensaba, que es la Bordetella pertusssis sinónimo de esta enfermedad, la cual sea combatido por las campañas de vacunación.

# ANEXOS

**HOSPITAL GENERAL DE MEXICO**  
DIRECCION DE ENSEÑANZA  
E INVESTIGACION CIENTIFICA  
SUBDIRECCION DE INVESTIGACION

DR. BALMIS No. 148, 1er. PISO  
TORRE DE GOBIERNO  
DELEG. CUAUHTEMOC, C. P. 06726  
TEL. Y FAX. 761 35 41



Septiembre 4\*, de 1995.

**DRA. MARIA MARTINEZ CASTILLO**  
SERVICIO DE PEDIATRIA  
**P R E S E N T E .**

Me permito hacer de su conocimiento que el protocolo de investigación titulado "AGENTES ETIOLOGICOS DEL SINDROME COQUELUCHOIDE EN LACTANTES DE UN MES A 2 AÑOS EN LA UNIDAD DE PEDIATRIA DEL HOSPITAL GENERAL DE MEXICO" con clave de registro: DIC/95/505/03/097, fue presentado a las Comisiones de Investigación y Etica, quienes dictaminaron su **A P R O B A C I O N**, por lo tanto puede usted dar inicio a su investigación.

Deberá presentar por escrito informe parcial del avance de su estudio, el día 10 de diciembre del presente año y 15 de junio de 1996, o antes si el proyecto se concluye.

**A T E N T A M E N T E .**

  
**DRA. MA. EMMA ANZURES LOPEZ**  
DIRECTORA DE ENSEÑANZA E INVESTIGACION CIENTIFICA

ccp.- Dirección Médica.- Presente  
ccp.- Unidad de Epidemiología Clínica.- Presente.

fcdb.



AGENTES ETIOLÓGICOS DEL SÍNDROME COQUELUCHOIDE  
HOJA DE RECOLECCIÓN DE DATOS

NOMBRE:

EDAD:

DOMICILIO:

SEXO:

DIAGNÓSTICO DE INGRESO:

VACUNAS DEL PACIENTE: BCG  
D.P.T. ¿cuántas y cuándo?

SÍNTOMAS PRESENTES:

TOS ACCESOS  
AISLADO  
EMETICANTE SI \_\_\_ NO \_\_\_  
CIANOTIZANTE SI \_\_\_ NO \_\_\_

SIBILIDO SI NO

FIEBRE SI NO

HIPOGLUCEMIA SI NO

DIFICULTAD RESPIRATORIO SI NO

OTROS:

PROCCOSIS: ¿cuáles y duración?

Alteraciones hematológicas:

Leucocitosis si no

Linfocitosis

Bandemia

Trombocitopenia

OTROS:

REPORTE DE RESULTADOS DE CULTIVO:

# BIBLIOGRAFIA

# Bibliografía

1. J.Meyers D.C. tratado de infectologia tomo II 4o. edición ,Editorial Interamericana 1993, pp 3428-3526.
2. Silver Kempe B:F: Tratado de Pediatria 13o. edición , editorial Manual moderno 1994, pp 842-863.
3. Bhrman R.E. Tratado de Pediatria de Nelson 13 edicion editoria Interamn ericana p.p.345-380.
4. Saldaña N. Tratado de infectologia pediatria, 10o. edición Editorial trillas pp 465-503.
5. Jaya Islur , Angelin C:S: Middleton P:J: The whooping cough syndrome: a counting pediatric problem Clinical Pediatric, 14(2);1995:171-176
6. ConnorJ:D: Evidence for Etiologic role of Adenoviral infection in Pertussis Syndrome N. Engl J. Med 283:390,1990.
7. Robbins J.B.,Pittman M Primum non Nocere: a Pharmacologically inert Pertussus toxoid alone should be the next Pertussis vaccine, Pediatric Infect Dis J., 1993 12:795-807.
8. Ulrich Heiliger MD, Klemens Ster, Clinical characteristics of illness caused by Bordetella Parapertussus compared with illness caused by Bordetella Pertussis, Pediatr Infect Dis L. 1994;13:306-9.
9. Manclark CR Cowell JL Bordetella Pertussis Infection pediatrics Supplement Jan 1988: 939-983.
10. Pittman Margaret PHD, The concept of Pertussis as Toxin-mediated disease, Ped.Inf.Dis. 3;5, 1984:467-483.
11. tatsuo Aoyama, Yuji Murase, Efficacy and immunogenicity of acellular Pertussis Vaccune by manufacturer of Patient age, AJDC, 193:6,1989:655-659.
12. Bass James W. MD. Erythromycin of treatment and prevention of Pertussis, Ped Inf Dis 5,1; 1992:154-161.
13. Blennow Margareta, Granström Marta, Long term serologic follow-up after Pertussis immunization, Pediatr Infect Dis. J 9;1995:020-026.

14. Davis Larry E. Burstyn Don G. Pertussis Encephatopathy with a normal Brain biopsy and elevated lymphocytosis promoting factor antibodies, *Ped. Inf. Dis.* 3;5, 1994:448-456.
15. Coway S:P:Balfour A:H: Serologic diagnosis of whooping cough by enzyme-linked immunosorbent assay, *Ped infect Dis. J* 7; 1990:570-574.
16. Gerald M. Fenichel, Pertussis: The disease and the vaccine, *Ped. Neural* 4, 1993:301-316.
17. W. Bass James Wittler Robert, Return of Epidemic Pertussis in the United States, *Pediatr In the United States, Pediatr Infect Dis J* 1994;13, 343-5.
18. Saltigeral Simental P., Gonzalez Saldana N. Síndrome coqueluchide , *Rev. Enf. Infcc.* 1,2; 1988: 67-85.
19. Bejuk, Daniela, Begovac Josep. Culture of Bordetella Pertussis from three upper Respiratory tract specimens, *Ped. Inc. Dis. J.* 14;1 1995:63-65.
20. Isacson Jecker MD, Birger Trollfors, How Common is whooping cough in a non vaccinating country?, *Pediatr. Infect. Dis. J*, 1993; 12:284-8.
21. Sapián Lopez Luis Angel , Bordetella Pertussis: microbiología y diagnóstico, *Publicación técnica del INDRE # 5*, 1988: 1-45.
22. Preston NW Standbridge TN, Efficacy of Pertussis vaccine a brighter horizon, *Br Med J* 1992,3:448-451.
23. Robbins PL Towards a new vaccine of Pertussis, *microbiology*, 1994 176-183
24. Kendrick PL Can whooping cough be eradicated, *J Inf Dis* 1995,132:707-712.
25. Calderon J Gomez Barreto, Tosferina, *Boletín Médico del Hospital Infantil de México*, 1987, 669-673.
26. SeKura RD, Fish F. Manclark CL. Pertussis Toxin. *J. Biolchem* 258,1993 1465-1467.
27. Stephn Y Morse, Immunology of Bordetella Pertussis, *Ped Rew* 1992,157-164.
28. sotomayor J. Weiner LB McMillan JA. Inaccurate Diagnosis in infants with Pertussis *Am J. Dis Child* 1985,139:724-727s, 1983, vols pp 20
29. Linnemenn CC Bordetella *Oxford Textbook of medicine* Edited by Dweatherall, Cambridge, England oxford University Press 1983, vols pp 203-205.

30. Baraff LJ Wilkins J. Wehrle PF The role of antibiotics immunization and Adenovirus in Pertussis, *Pediatrics*, 1989, 62: 224-230.
31. Mertsola J. Kuronen Turunen A . Diagnosis of Pertussis, *J. infect* 1994, 8:147-156.
32. Zeilweger H. Pertussis Encephalopathy, *Arch Pediatr* 1986, 76:381-386.
33. Pittman M Pertussis Toxin : Immunity of Whooping cough, *Rev. Infect Dis.* 1992,1:401-412.
34. Fulginiti V. The current state of Pertussis and Pertussis vaccines, *AJDC* 1989,143:532-533.
35. Grob PR Prophylactic Eritromycin for whooping cough contacts, *Lancet* 1989, 1:772.
36. Sun M. Whooping cough vaccine , *Revs. Up. Science* 1995, 227:1184-1186.
37. Aoyama T. Murasey Kato T. Efficacy of acellular Pertussis Vaccine in Japan, *J. Pediatr* 1985; 107:180-183.
38. Mertsola J. Whooping cough : serological and Epidemiological studies Academic Dissertation Finland; 1985; 321-340.
39. Bradford WL Slavin B Nasopharyngeal cultures in Pertussis, *Prooc.Soc.Biol. Med.* 1990; 43:590-593.
40. Van Der Veen J. Adenovirus and viral Pneumonia in childrens, *J Hyg Epidem* 1992; 6:85-88.
41. Connor JD. Evidence for an Etiologic role of adenoviral infection in Pertussis Syndrome, *N. Engl. J Med* 1990; 283:390.
42. Auger WJ An original method of obtain sputum from infants and Children, *J Pedistr* 1993; 15: 640.
43. Suros Batló JA *Semiología médica y técnica exploratoria.* 7o. edición Editorial Salvat, 1987 pp 86-97.