



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA  
DE MÉXICO**

---

---

**FACULTAD DE CIENCIAS**

**VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LA  
INFECCIÓN POR *B. PERTUSSIS* A PARTIR DE  
MUESTRAS DE ADOLESCENTES Y ADULTOS  
ANALIZADAS EN EL INSTITUTO DE DIAGNÓSTICO  
Y REFERENCIA EPIDEMIOLÓGICOS EN EL  
PERÍODO DE 2012 A 2014.**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TÍTULO DE:  
ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA**

**P R E S E N T A:**

**DRA. KARLA IVONNE SIFUENTES DE  
SANTIAGO**



**DIRECTOR DE TESIS:  
DRA. LUCÍA ÁLVAREZ HERNÁNDEZ  
2015**



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.

**TÍTULO: VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE LA INFECCIÓN POR *B. PERTUSSIS* A PARTIR DE MUESTRAS DE ADOLESCENTES Y ADULTOS ANALIZADOS EN EL INSTITUTO DE DIAGNÓSTICO Y REFERENCIA EPIDEMIOLÓGICOS EN EL PERÍODO DE 2012 A 2014.**

ALUMNO: DRA. KARLA IVONNE SIFUENTES DE SANTIAGO

DIRECTORA: DRA. LUCÍA ALVAREZ HERNAÁNDEZ

**LA TESIS PRESENTADA ES LIBERADA**

DR. CUITLÁHUAC RUIZ MATUS

DIRECTOR GENERAL ADJUNTO DE EPIDEMIOLOGÍA

Y PROFESOR TITULAR DE LA RESIDENCIA DE EPIDEMIOLOGÍA

DR. JAVIER MONTIEL PERDOMO

COORDINADOR DE LA RESIDENCIA

EN EPIDEMIOLOGÍA, DGAE, DGE, SSA

DRA. LUCÍA ALVAREZ HERNÁNDEZ

DIRECTORA DE TESIS

MÉXICO, D.F., AGOSTO 2015

## RESUMEN

### Antecedentes

La *B. pertussis* corresponde a un Gram negativo, aerobio estricto, no esporulado, es exclusiva del hombre y es transmitida a través de la inhalación de partículas de aerosol exhaladas de alguien infectado, produciendo tosferina. En México el esquema nacional de vacunación incluye el toxoide pértussico en la vacuna pentavalente aplicada en los primeros meses de vida y en la DPT aplicada a los cuatro años como refuerzo. Se encuentra dentro de las principales causas de morbilidad y mortalidad infantil a nivel mundial, la OMS reporta para el 2012 50 millones de casos y 300 mil defunciones a nivel mundial. El aumento de la incidencia distingue a menores de un año; por falta de inmunización o esquema incompleto y adolescentes y adultos por la pérdida de inmunidad adquirida. Se ha observado que la presencia de *B. pertussis* en adolescentes y adultos, como portadores, juega un papel importante en la cadena de transmisibilidad del agente, incrementando los casos de tosferina.

### Objetivo general

Describir la situación epidemiológica de infección por *B. pertussis* a través de muestras de adolescentes y adultos analizadas en el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE) en el período de 2012 a 2014.

### Objetivos específicos

- Estimar la prevalencia de infección por *B. pertussis* en adolescentes y adultos a través de muestras enviadas al InDRE por sexo, edad y entidad federativa en el período de 2012 a 2014.
- Estimar la prevalencia puntual de infección por *B. pertussis* en el grupo de adolescentes y adultos para el 2012, 2013 y 2014.
- Estimar la frecuencia y proporción de positivos y negativos a *B. pertussis* a través del cultivo y PCR en adolescentes y adultos.

### Material y métodos

Estudio transversal, con una población elegible de la base de datos del InDRE abastecida con casos de tosferina y sus contactos en el período de 2012 a 2014.

## ÍNDICE

<b>RESUMEN</b> .....	<b>3</b>
<b>ANTECEDENTES</b> .....	<b>6</b>
SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA TOSFERINA .....	7
INMUNIZACIÓN EN ADOLESCENTES Y ADULTOS .....	10
VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA POR LABORATORIO .....	10
<b>MARCO CONCEPTUAL</b> .....	<b>12</b>
<b>PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA</b> .....	<b>14</b>
<b>PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN</b> .....	<b>15</b>
<b>JUSTIFICACIÓN</b> .....	<b>15</b>
<b>OBJETIVOS DEL TRABAJO</b> .....	<b>16</b>
OBJETIVO GENERAL .....	16
OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	16
<b>MATERIAL Y MÉTODOS</b> .....	<b>16</b>
TIPO DE ESTUDIO .....	16
TAMAÑO DE MUESTRA .....	16
CRITERIOS DE SELECCIÓN .....	17
IDENTIFICACIÓN Y OPERACIÓN DE VARIABLES .....	17
<b>ANÁLISIS ESTADÍSTICO</b> .....	<b>18</b>
<b>RESULTADOS</b> .....	<b>18</b>
A. <i>Resultados PCR</i> .....	22
B. <i>Resultados cultivo</i> .....	27
<b>DISCUSIÓN</b> .....	<b>29</b>
HALLAZGOS .....	30
<b>CONCLUSIONES</b> .....	<b>30</b>
<b>PROPUESTAS DE MEJORA</b> .....	<b>30</b>
<b>FACULTAD Y ASPECTOS ÉTICOS</b> .....	<b>31</b>
LIMITACIONES .....	31
CONSIDERACIONES ÉTICAS .....	31
CONSENTIMIENTO .....	32
RIESGOS .....	32
CONFLICTO DE INTERÉS .....	32
BIOSEGURIDAD .....	32
<b>RECURSOS, HUMANOS Y FINANCIEROS</b> .....	<b>32</b>
<b>CRONOGRAMA DE ACTIVIDAD</b> .....	<b>32</b>

<b>BIBLIOGRAFÍA.....</b>	<b>33</b>
<b>ANEXOS.....</b>	<b>37</b>
ANEXO 1. PORCENTAJE DE MUESTRAS POSITIVAS PARA TOSFERINA, 2008-2012/ INDRE.....	37
ANEXO 2. DEFINICIONES OPERACIONES DE TOSFERINA/ DGE. ....	37
ANEXO 3. TOMA DE MUESTRA PARA TOSFERINA/ INDRE.....	37
<b>DICTAMEN DE COMITÉS.....</b>	<b>39</b>

## ANTECEDENTES

La *Bordetella pertussis* (*B. pertussis*) es un cocobacilo, no móvil, Gram negativo, aerobio estricto, no esporulado con un tamaño promedio de 0.5 µm de diámetro por 2 µm de longitud y puede ser observada como una bacteria aislada o en pares.(1,2) Su transmisión es a través de la inhalación de partículas en aerosol de personas infectadas, su localización se restringe a los cilios de la nasofaringe, tráquea, bronquios y bronquiolos del ser humano, quien es el único reservorio y transmisor de la bacteria para el desarrollo de la enfermedad (3–5).

La tosferina es la enfermedad aguda ocasionada por *B. pertussis*, es altamente contagiosa, endémica en cualquier época del año, su distribución es universal y afecta del 80 al 90% de las personas no protegidas por vacunación, especialmente menores de un año.(3) Dentro de las Enfermedades Prevenibles por Vacunación (EPV) ocupa los primeros lugares de morbilidad y mortalidad infantil. La Organización Mundial de la Salud reporta para el 2012 un total de 50 millones de casos y 300 mil defunciones atribuidas a este padecimiento. En el continente Americano, el número de casos anuales registrados oscila entre 15 y 34 mil en los últimos diez años (3,6,7).

La primera denominación para los accesos de tos característicos, fue reportada en el año 400 a. de C. por el médico griego Hipócrates, quien los describió como “quintas”. A través de la historia se han documentado episodios de interés epidemiológico, por ejemplo; la primera epidemia de tosferina fue descrita por Baillou, en París para el año de 1578, quien describió a la enfermedad como “tussis quinta”. Pero fue hasta el año de 1669 que se realizó la descripción del síndrome tosferinoso como pertussis por el médico inglés Thomas Sydenham y su colaborador Thomas Willis. El bacilo fue aislado por primera vez en expectoraciones de niños que presentaban tos en accesos por Bordet y Gengou en el Instituto Pasteur, Bruselas, en 1906. El género *Bordetella* fue nombrado en honor a Bordet, y el nombre de la especie pertussis, proviene del latín “tussis” que significa tos. Los experimentos de Rich y colaboradores, en 1932 con chimpancés, demostraron que este bacilo era la causa de la tosferina (8,9).

Es una enfermedad típica de la infancia, la mayoría de los casos ocurre en menores de 10 años de edad, existiendo una mayor incidencia entre los 6 meses y 5 años, entre un 5% y 6% de los enfermos sufren complicaciones, siendo más frecuentes en el grupo de menores de un año (10). La tasa de letalidad en países en desarrollo puede llegar hasta un 4% en los menores de 12 meses. Se estima que el 90% de las muertes de tosferina ocurre antes del tercer año de vida. El pronóstico es más grave a menor edad del enfermo, además se ha observado que una alta proporción de los niños que sobreviven queda con secuelas permanentes como enfisema y bronquiectasia entre otros(8,11–14). La tosferina se acompaña de una alteración transitoria de la inmunidad celular, que puede recuperarse entre ocho y 12 semanas, durante ese lapso el paciente puede sobre colonizarse o ser presa fácil de tuberculosis. (15)

Se estima que entre el 7% y 17% de los casos con tos crónica en adolescentes y adultos están atribuidos a la presencia de esta bacteria. Dentro de este grupo sólo el 50% llega a presentar signos y síntomas compatibles con la enfermedad (8,12)

El aumento de la incidencia de tosferina ha tenido una distribución diferenciada entre los distintos grupos de edad; los menores de 6 meses, que por su edad no han iniciado la vacunación o no han completado la primo-vacunación, y los adolescentes y adultos que por la disminución de su inmunidad adquirida, se vuelven mayormente susceptibles (16).

La tosferina tiene un período de incubación de 7 a 10 días, posterior al cual los enfermos desarrollan un cuadro clínico insidioso caracterizado por síntomas catarrales y una tos irritante que evoluciona a paroxismos con accesos repetidos y violentos, seguido de un estridor inspiratorio de tono alto y característico de la enfermedad (17,18). En su fase inicial catarral, la tosferina es fácilmente transmisible, con una tasa de ataque secundaria hasta el 90% en personas no inmunes que mantienen contacto con el enfermo, y la contagiosidad disminuye en la fase paroxística, fase que conjuntamente con la de convalecencia pueden durar de uno a varios meses (11). La fase catarral temprana y el inicio de la fase paroxística son los momentos en que la enfermedad tiene una mayor contagiosidad, a partir de ahí, la transmisibilidad disminuye gradualmente. En caso de no recibir tratamiento, los pacientes pueden transmitir la enfermedad durante tres semanas o más, en los casos con tratamiento antibiótico dejan de ser contagiosos al paso de cinco días (18,19, 20).

La presencia de *B. pertussis* en adolescentes y adultos como portadores, es un elemento importante en la cadena de infección para la enfermedad, incrementando los casos aún en ciudades con cobertura de vacunación alta (2,21).

Cuando no se puede demostrar la presencia de *B. pertussis* o *parapertussis*, se emplea el término de síndrome coqueluchoide para denotar los signos y síntomas indistinguibles de la tosferina.

#### SITUACIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE LA TOSFERINA

En los últimos 15 años, la tosferina lejos de ser controlada ha presentado un incremento en el número de notificaciones en los países de la Unión Europea y América, entre otros (22).

La Organización Mundial de la Salud (OMS), la Organización Panamericana de la Salud (OPS) y los Centros de Control y Prevención de Enfermedades de los Estados Unidos (CDC) estiman que anualmente existen a nivel mundial de 20 a 50 millones de casos y de 200 a 400 mil muertes, el 90% de ellas en países en desarrollo, donde la tasa de letalidad puede llegar hasta un 4% en los menores de un año (1,17,23).

La OPS estima la ocurrencia anual de 20 a 30 mil casos mostrando un incremento desde el 2007. En el 2009 países como Argentina, Chile, Colombia, Panamá, México y Estados Unidos reportaron un aumento del 50 al 100 % de casos de tosferina, en los menores de un año, que comúnmente registraban anualmente (1). Recientemente, en Estados Unidos de América se han presentado más de 35 mil casos notificados de tosferina, los cuales incluyen defunciones. La tasa de incidencia de la tosferina entre los niños menos de un año supera a otros grupos etarios, sin embargo en los últimos años se ha observado un aumento en la tasa del grupo de adolescentes de entre 13 y 14 años (3).

En México, la vigilancia epidemiológica de tosferina se realiza a través del Sistema Especial creado para su efecto en 1990, y es otra de las enfermedades prevenibles por vacunación de notificación obligatoria e inmediata y que requiere de estudio de caso o estudio de brote. En el SINAVE se concentraba hasta 1994 el registro por notificación de los casos de tosferina y a partir de 1995, se incluyeron los casos probables que por definición son las enfermedades que comprometen las vías respiratorias y presentan signos y síntomas indistintos de tosferina, aunque no se puede demostrar la presencia de *Bordetella pertussis*, al conjunto de éstas se denominó síndrome coqueluchoide(23).

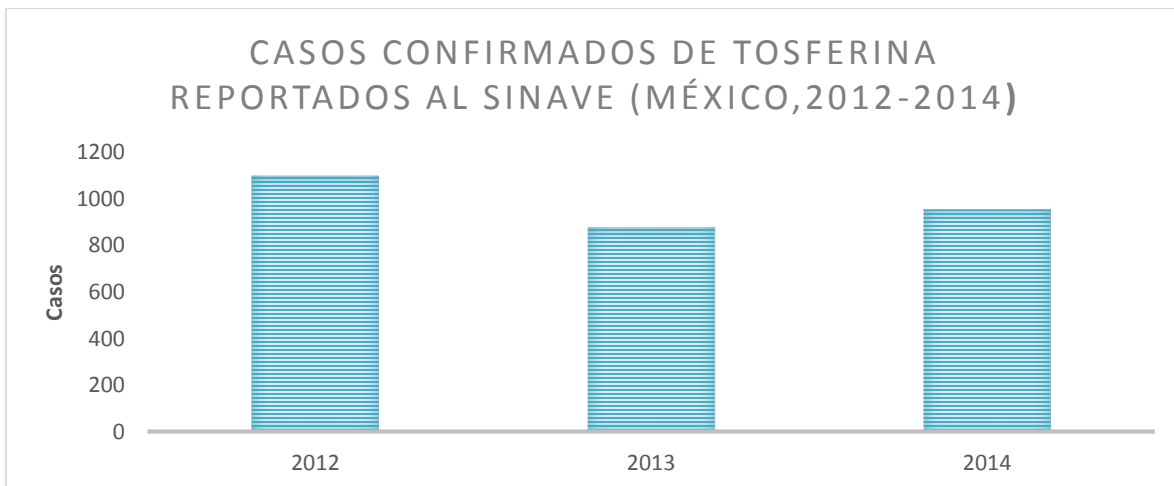


Reportes indican que en nuestro país, la tendencia de tosferina durante la década de los noventa presentó variaciones importantes a expensas de la dificultad para el diagnóstico, es decir, a la falta de capacitación en los médicos para la detección en todos los grupos etarios, a los métodos insuficientes con los que se contaba para su confirmación por laboratorio y al sub-registro en la notificación (23).

Durante el período de 2000 al 2009 la tendencia de tosferina fue ascendente, debido a un aumento en la sensibilidad de la vigilancia epidemiológica y por brotes detectados, registrándose 258 casos en el año 2000 y 1,796 casos para el año 2009, que equivale a un incidencia de 1.7 por 100 mil habitantes. Este incremento de casos fue debido principalmente a la confirmación de casos por criterio clínico es decir, con toma de muestra, y estudio contactos inconsistente y con una clasificación extemporánea. En 2009, la Secretaría de Salud identificó un brote que afectó a los estados de Nuevo León, Sonora, Tamaulipas, Jalisco, Durango, Chihuahua y Chiapas, afectando en un 85% a los menores de un año de edad (23). Para el 2011, la sensibilidad del diagnóstico incrementa por la implementación de la prueba de laboratorio de reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (3).

Durante los últimos tres años, la información generada por el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) reporta un aumento de casos totales de tosferina a nivel nacional en el período del 2012 al 2014 (Gráfica 1). Período en donde la presencia de casos en el grupo de adolescentes y adultos se ha mantenido constante con el 10% para el 2012 (24).

**Grafica 1. Casos confirmados de tosferina reportados al SINAVE del 2012-2014, México**

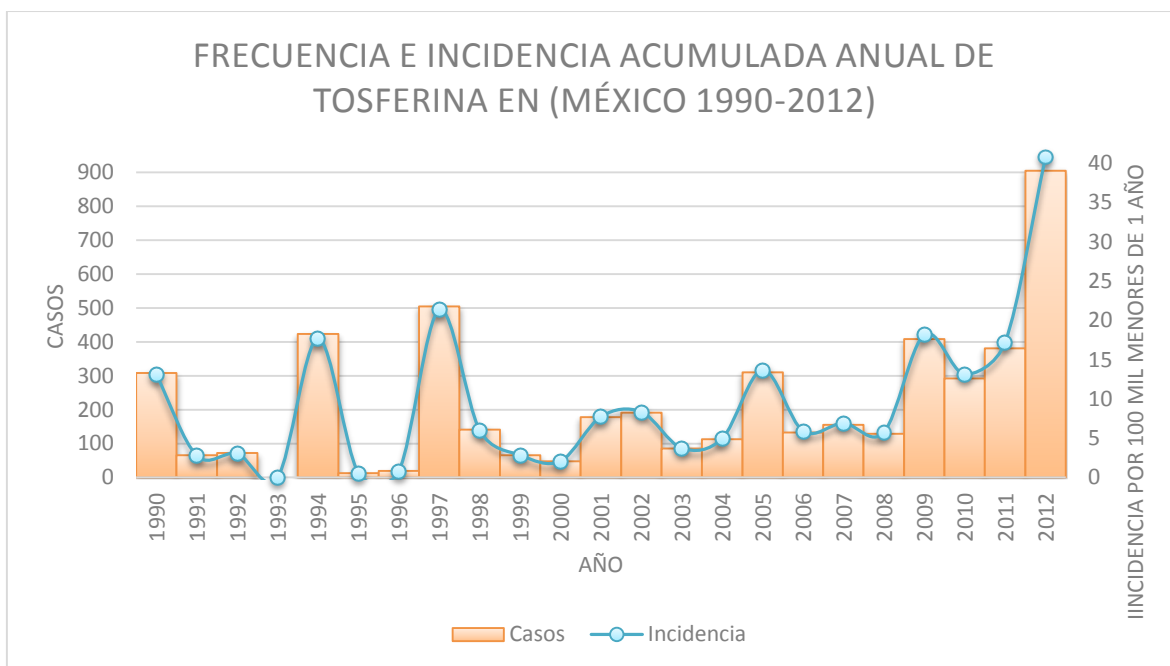


Fuente: Casos confirmados de tosferina reportados al SINAVE, 2012-2014.

Con información del SINAVE, en México se observa un incremento de la morbilidad por *B. pertussis*, a partir del año 1998, con tendencia al incremento anual en promedio de 1.52 casos adicionales por cada 100 mil menores de un año (25) (figura 1). En 2009 el 70.4% de los casos confirmados fueron menores de un año de edad y el 100% de las muertes atribuidas a tosferina se encontraron en los menores de 3 meses. Hacia 2010 se

registró que el 79% de los casos confirmados correspondía a menores de un año, observándose una incidencia acumulada anual de 4.27 casos por 100 mil menores de un año, si bien, la incidencia real podría ser varias veces mayor al ser los casos confirmados en su mayoría sólo por cultivo, método que es considerablemente menos sensible que las técnicas moleculares de laboratorio (7,22,26).

**Grafica 2. Frecuencia e incidencia acumulada anual de tosferina en México 1990-2012**



Fuente: Secretaría de Salud, México 1990-2012.

Desde 1977 se estableció el programa ampliado de inmunizaciones (PAI) en la región de las Américas con esto se han intensificado las acciones de vacunación para beneficiar a una proporción muy importante de niños con la aplicación de todos los biológicos incluidos en el programa. Actualmente en México, el programa de vacunación universal previene 23 padecimientos. Con el desarrollo de estas acciones, se han logrado coberturas sin precedente con lo que se han evitado miles de casos y defunciones por poliomielitis, difteria, sarampión, rubeola, síndrome de rubeola congénita, tosferina, tétanos y tétanos neonatal.

En lo que respecta a tosferina, la incidencia va en incremento debido a mayor notificación de casos y nuevas técnicas de laboratorio como la reacción en cadena de polimerasa (PCR), la cual es más sensible y específica. La confirmación en el laboratorio puede ser difícil por varias razones. Las muestras obtenidas incorrectamente pueden contener organismos inadecuados para el cultivo o PCR. Las personas con tosferina no buscan tratamiento de inmediato, y el organismo puede ser no viable en muestras obtenidas al final de la fase paroxística, el tratamiento con antibióticos antes de la obtención de muestra puede evitar su aislamiento e inhibir la PCR, el cultivo exige medios especiales con antibióticos (cefalexina) y el tiempo entre la obtención de la muestra y el cultivo también puede afectar en gran medida el aislamiento de *B. pertussis*.

## INMUNIZACIÓN EN ADOLESCENTES Y ADULTOS

Desde mediados de la década de los noventa se han detectado cambios en el patrón epidemiológico, un incremento de casos en menores, adolescentes y adultos se ha venido observando. Este fenómeno podría ser explicado bajo tres vertientes; la primera sería la mejoría en los métodos diagnósticos disponibles; la segunda en el reconocimiento de la enfermedad en adolescentes y adultos por los médicos; y la tercera en una notificación oportuna apoyada por el sistema de vigilancia especial (1,2,28).

En México, la vacuna DPT se aplica a partir de 1973 y, en combinación con hepatitis B (HB) y *Haemophilus influenzae* tipo b (Hib), en una presentación pentavalente (DPT/HB+Hib) a partir de 1999. Luego de haber demostrado que la vacuna con componente acelular de Bordetella pertussis es inmunogénica y que se asocia con menor número de eventos adversos que la vacuna de células completas, ésta se aceptó para aplicarse a los mexicanos a partir del año 2007. En ese año, además, se incluyó como parte de la vacuna pentavalente el virus de polio inactivado (IPV) y se eliminó HB, para aplicarse en forma independiente. La vacuna pentavalente (DPaT+IPV+Hib) se aplica a los 2,4,6 y 18 meses, seguida de una dosis de DPT a los cuatro años de edad (29).

La inmunidad después de la vacunación tiene una duración limitada. Con la vacuna DTP de células completas y vacunas DTPa pediátricas, la inmunidad empieza a disminuir después de 3 a 5 años, y no existe protección demostrable de los 10 a los 12 años. Con la vacuna DTP acelular (dTpa) no se ha determinado aún la duración de la protección, pero los valores de anticuerpos post-vacunación sugieren que la protección dura entre 5 y 10 años. Reportes recientes sugieren que la inmunidad posterior a la infección natural por *B. pertussis* no es mayor que la que se obtiene por inmunización. En estudios realizados en Canadá y Reino Unido, donde se evaluaron grupos de niños menores de 16 años con tos prolongada (>14 días), se encontró tosferina en 35% de los adolescentes y que entre 60 y 80% habían sido inmunizados en la infancia. El rango de duración de la inmunidad adquirida por infección es de 7 a 10 años. Con respecto a la inmunidad adquirida por vacunación (celular o acelular), estudios han demostrado que posterior a 3 años se ve una disminución, perdiendo la protección total posterior a 12 años. No se ha determinado la duración de protección de la vacuna DTP acelular, pero los valores de anticuerpos post-vacunación sugieren una duración de 5 a 10 años (30).

## VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA POR LABORATORIO.

Actualmente la Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública (RNLS) con diagnóstico por cultivo para *B. pertussis* incluye a 28 de los 31 laboratorios estatales. Las entidades federativas que no realizan la confirmación de casos por laboratorio son Campeche, Durango, Nayarit y Tabasco. Estas entidades deben de cumplir con un protocolo para poder realizar la liberación del diagnóstico, por tal motivo solo en estos estados se toman las muestras y son referidas al InDRE. El 100% de los aislamientos identificados como *B. pertussis* son enviados al InDRE. Los estados de Chiapas, Nuevo León, Oaxaca, San Luis Potosí y Sonora realizan la prueba de PCR para tosferina ya que cuentan con la capacitación y la infraestructura para realizar el diagnóstico de tosferina (Figura 2).

**Figura 2. Red Nacional de Laboratorios Estatales de Salud Pública, InDRE.**



Fuente: Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos.

Los registros del Laboratorio de Infecciones Respiratorias Agudas Bacterianas (IRAB/InDRE) de los años del 2008 al 31 de mayo del 2012, para el diagnóstico de tosferina por cultivo y PCR, reportan un mayor número de casos detectados por la prueba de PCR múltiple (Anexo 1).

La Vigilancia Epidemiológica de la tosferina se ofrece mediante el estudio y la confirmación de casos probables o sospechosos así como el de sus contactos intradomiciliarios (31).

Las actividades a realizar para la vigilancia son las siguientes:

- Análisis de las muestras de exudado nasofaríngeo para la búsqueda de *Bordetella pertussis* y *B. parapertussis*.
- El envío del 100% de los aislamientos de *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis*, u otras especies de *Bordetella spp*, que se aíslan de los casos y sus contactos, al InDRE que provienen de los diferentes niveles de Salud y de todas las Instituciones que forman parte del Sistema Nacional de Salud.
- Envío del 100% de muestras positivas a *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis* u otras especies de *Bordetella spp* por PCR Tiempo Real (TR) o PCR Punto final (PF) de casos de tosferina y sus contactos para control de calidad al Laboratorio de IRABs del InDRE.
- Envío del 10% de muestras negativas a *Bordetella pertussis*, *B. parapertussis* u otras especies de *Bordetella spp*, por PCR TR o PCR PF de casos con síndrome coqueluchoide para control de calidad al Laboratorio de IRABs del InDRE.
- Informe de los resultados al epidemiólogo de la unidad solicitante del estudio (dependiendo del nivel).

El diagnóstico en el laboratorio se basa en métodos directos e indirectos. El diagnóstico directo consiste en identificar a *B. pertussis*, *B. parapertussis*, u otras especies de *Bordetella spp* por cultivo o por la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El diagnóstico indirecto esencialmente es por serología y consiste en detectar anticuerpos específicos contra los componentes de la bacteria de un paciente infectado (32).

En los Centros de Control y Prevención de Enfermedades (CDC), se utiliza una combinación de tres métodos de prueba a fin de satisfacer la necesidad de resultados rápidos y de alta especificidad; el cultivo, PCR en tiempo real y serología.

El cultivo es esencial para la confirmación de los brotes de tosferina en el laboratorio de Salud Pública. Es considerado el “estándar de oro” para el diagnóstico, por ser una prueba 100% específica. Sin embargo, la sensibilidad es baja. La tasa más alta de positivos se produce en muestras obtenidas de infantes, los no vacunados y personas con tos durante dos semanas o menos sin previo tratamiento antibiótico.

Las muestras deben ser sembradas tan pronto como sea posible después de la recolección en medios específicos, las formación de colonias se da después de 3 a 10 días, condición que retrasa el tratamiento del paciente.

La PCR es la prueba de diagnóstico principal para pertussis. Las ventajas de la misma es que es rápida y muy sensitiva. No necesita microorganismos viables y puede ser realizada después del tratamiento con antibióticos. Los resultados van a depender de la etapa de la enfermedad. Una desventaja son los falsos positivos.

La serología fue diseñada para la evaluación de vacunas. Es útil para confirmar el diagnóstico durante brotes. Dado que la formación de anticuerpos contra los antígenos de *B. pertussis* se genera después de la segunda semana de enfermedad, las pruebas de serología son muy útiles cuando una persona ha estado tosiendo durante un mínimo de catorce días, o cuando el cultivo y la PCR pueden ya no ser positivas.

Desde el 2011 se ha utilizado la técnica de PCR en tiempo real, lo cual garantiza una mayor sensibilidad y especificidad, misma que se ha visto reflejada en el incremento de casos confirmados. Unos de los objetivos para el diagnóstico por laboratorio en *B. pertussis* es la transferencia de tecnología utilizando PCR-tiempo real a nivel nacional y continuar con investigación por serología (18,27).

## MARCO CONCEPTUAL

La tosferina es una enfermedad infecciosa respiratoria que en los últimos años ha tenido una reemergencia mundial. En el 2012, más de 140,000 personas de los países de ingresos altos sufrieron tosferina (7). Polonia reportó para el 2012, una incidencia de tosferina de 12.2 por cada 100 000 niños, esto tres veces más que en años anteriores. La mayoría de los casos se encontraban entre los adolescentes de 10 a 14 años y mayores 15 años de edad (33). En el 2012, Corea del Sur observó una prevalencia mayor de tosferina en adultos que sobrepasaban los 60 años, además de formas atípicas de la enfermedad como: tos crónica, portadores o exacerbación de los síntomas típicos (34). En Colombia, de 2011 a 2012 se presentó una de las incidencias de tosferina más altas, mostrando un aumento en la población general de 6,3 casos por cada 100 000 habitantes.(35)

La incidencia ha ido aumentando durante los últimos 15 a 20 años a nivel mundial, especialmente en los adolescentes y en menores de 5 meses de edad. Se destaca el papel de los adolescentes y los adultos jóvenes en la epidemiología de la enfermedad, ya que por lo general, presentan una infección leve y poco sintomática y sirven de fuente de contagio para el menor de seis meses (9).

En países del continente Americano, se ha observado que debido a las características clínicas de tosferina en adolescentes y adultos, son pocas veces las que se estudian; con síntomas sugestivos de la enfermedad, por lo anterior, la posibilidad de identificar un caso, generalmente sólo se considera cuando se produce la asociación con un caso positivo en algún menor. Actualmente no se le da mucho valor al criterio clínico de tosferina ya que la confirmación debe realizarse con métodos auxiliares de diagnóstico como el cultivo o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) (9). La tasa de transmisión en escolares y contactos caseros ha oscilado entre 50-80% y 30-87% respectivamente. (36). La intensidad de los cuadros es variable y su tipicidad dependerá entre otros factores de la edad del paciente.

Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) para el 2010, reportaron que la vacuna de DPaT tuvo una eficacia global en niños de entre 4 y 10 años de 88.7%, después de estos resultados, es recomendable una dosis refuerzo en adolescentes entre 11 y 12 años y adultos con esquema incompleto (3). La Organización Mundial de la Salud ha estimado que desde el inicio de 1980 cerca del 80% de todos los niños en el mundo han recibido vacuna de pertussis y esto ha prevenido alrededor de 38 millones de casos y unas 600,000 muertes por año.

Con respecto a la infección por *B. pertussis* en adolescentes, los datos de vigilancia de 1990 a 2003 de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) demuestran que la incidencia en este grupo etario ha aumentado sustancialmente en casi 10 veces. Por otra parte, al comparar las tasas de enfermedad de la tosferina en el período 1990-1993 con los datos de los CDC de 2004 se revela un aumento de casi 19 veces en el número de casos en personas entre 10 y 19 años de edad (37).

En México, la tosferina es una enfermedad de notificación inmediata, a través del sistema de vigilancia y seguimiento epidemiológico de las enfermedades inmunoprevenibles. Este sistema tiene como objetivo primordial detectar y estudiar de forma pasiva los casos probables y su seguimiento hasta establecer el diagnóstico etiológico. Los pacientes que cumplen con las definiciones operacionales ingresan al sistema a través de notificación inmediata (local, municipal, federal). El diagnóstico final de tosferina se realiza por el cuadro clínico, por laboratorio y asociación epidemiológica. La vigilancia de la mortalidad se realiza a través del Sistema Epidemiológico y Estadístico de las Defunciones (SEED) (38).

Los sistemas especiales de vigilancia epidemiológica (SEVE), son un componente esencial de las acciones de vigilancia que han establecido las instituciones de salud, para conocer el comportamiento de las enfermedades de notificación obligatoria, los problemas emergentes y las situaciones de riesgo que ponen en peligro las condiciones de salud en la población. La vigilancia epidemiológica para las enfermedades prevenibles por vacunación incluyen: búsqueda activa, registros nominales, autopsias verbales, notificación negativa, vigilancia centinela, certificación por grupo de expuestos y vigilancia activa de la mortalidad (39).

En 1996, se aprobó la vacuna antipertussis acelular para niños; en 1999 se incorpora la vacuna pentavalente de células completas DPT+HB+HI; en 2007 se incorpora la vacuna pentavalente acelular DPaT/ VIP+Hib y para el 2009 debido al brote detectado en el norte del país, el Consejo nacional de Vacunación (CONAVA) aprueba la aplicación temporal de esquema acelerado de vacunación con pentavalente acelular y refuerzo con DPT en la etapa preescolar. En México, la vacunación ha permitido mantener inmunes a las cohortes de menores de seis meses, preescolares y escolares mediante la inmunización sistemática desde 1973.

La eficacia de la DPT es cercana al 100% para los toxoides diftérico y tetánico, y superior al 80% para la fracción pertussis después de la serie primaria de vacuna pentavalente de tres dosis.(39) La duración de la inmunidad no es vitalicia para ningún componente de la vacuna.

A pesar de que la vacuna DPT ha sido eficaz para disminuir la morbilidad y mortalidad por tosferina, es una vacuna que ha recibido múltiples acusaciones como causante de encefalopatía o daño neurológico como crisis convulsivas, pérdida del estado de conciencia o la muerte, no obstante, hasta el día de hoy estas aseveraciones han probado ser falsas y no verificables. El primer antígeno que se utilizó en la composición de las vacunas acelulares fue la toxina pértussica, posteriormente se agregaron la hemaglutinina filamentosa, la pertactina y las proteínas fimbriales. De tal manera que existen vacunas acelulares que contienen desde un componente hasta cinco componentes, en México se tienen de 2,3 y 5 componentes. (39)

Sin embargo, los adolescentes y adultos que pierden la inmunidad adquirida por la vacunación se vuelven portadores, contraen la enfermedad o son transmisores a los menores, además de que no se sospecha ni diagnostica en ellos la este padecimiento.

Con respecto a la razón por sexo, se han notificado más casos en mujeres que en hombres con una relación de 1:1.2 a nivel nacional. En cuanto a la edad se han observado modificaciones en el perfil epidemiológico.

En México Tomé y colaboradores aislaron *B. pertussis* en 32.8% de los 61 adolescentes estudiados con tos crónica, demostrando que son un grupo con un número alto de portadores entre la población. Ruiz Palacios y colaboradores encontraron una prevalencia mayor de tosferina en adolescentes con tos crónica (5.4/1000) que la reportada de forma pasiva por nuestro sistema de vigilancia epidemiológica (38). En un estudio de contactos de menores de 6 meses se ha logrado identificar a los miembros de la familia como la fuente de transmisión de 43 a 80% de los casos (38).

## PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

El presente trabajo aportará información actual, a través de muestras enviadas al laboratorio, sobre la situación epidemiológica de la infección por *B. pertussis* en adolescentes y adultos durante los últimos 3 años.

De acuerdo a la información científica reportada en México, se ha observado un incremento de la morbilidad por *B. pertussis*. A partir del año 1998 se ha registrado una tendencia al incremento anual en promedio de 1.52 casos adicionales por cada 100 mil menores de un año (25).



Con información del Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica, en México tenemos para el 2012 un total de 1,100 casos confirmados para tosferina, de los cuales el 9.72% corresponde a los grupos de adolescentes y adultos. Para el cierre del 2013, se obtuvieron 966 casos, que incluyen en un 7.24% a casos entre los grupos de edad de 10 a 59 años (24). Nuevo León registra el mayor número de casos de tosferina a nivel nacional para los años, 2012, 2013 y 2014 (24). Los componentes de la vigilancia epidemiológica incluyen; la notificación semanal de casos nuevos de enfermedad, la vigilancia epidemiológica hospitalaria, la vigilancia activa de la mortalidad y los sistemas especiales de vigilancia epidemiológica. Éstos se apoyan de una Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública para el diagnóstico y referencia que opera en los niveles estatal y nacional. (39)

La causa del aumento en la incidencia y del cambio en la distribución por edades de la tosferina no se comprende completamente. Durante los últimos años una de las hipótesis más aceptadas es la disminución de la protección inmunológica conferida por la vacuna después de 4 a 12 años de su administración, lo cual podría explicar el aumento en el número de casos entre adolescentes (37). Es por eso que el objetivo primario de la vacunación con dTpa es proteger al adolescente y al adulto, y en consecuencia es disminuir el reservorio de *B. pertussis* en la comunidad y con ello la incidencia de tosferina en otros grupos de edad, en especial en la población menor de 6 meses. La prevención de la tosferina mediante la vacunación debe continuar en el adulto y de forma prioritaria en contactos domiciliarios, personal de salud, cuidadores de guarderías y también los adultos con factores de riesgo de padecer formas graves de la enfermedad. Las personas pertenecientes a los tres primeros grupos configuran la denominada estrategia del nido, o cocoon strategy, para la prevención de la tosferina en el lactante que por su edad todavía no ha podido protegerse mediante la vacunación. El Consensus Group on Pertussis Immunization recomienda desde el año 2001 la vacunación universal de los adolescentes, y la selectiva de aquellos adultos con más probabilidades de estar en contacto con lactantes.(40).

Con la introducción de la vacuna se observó una reducción importante en la incidencia de la infección. Sin embargo, en los últimos años se ha evidenciado un aumento en el número de casos de tosferina, con un desplazamiento de la enfermedad hacia los menores de un año, adolescentes y adultos (39).

## PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es la situación epidemiológica de infección por *B. pertussis* a través de muestras de adolescentes y adultos analizadas en el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE) en el período de 2012 a 2014?

## JUSTIFICACIÓN

A finales de la década de los ochentas, México implementa un sistema de vigilancia convencional e inmediata para la notificación de casos de tosferina. Debido a que la tosferina es considerada una enfermedad de la infancia, los grupos de adolescentes y adultos son difíciles de identificar oportunamente, o bien pasan desapercibidos para el sujeto y el Sector Salud.

La baja detección de casos de tosferina en estos grupos de edad, podría ser adjudicada a diferentes causas, principalmente la falta del conocimiento sobre la situación actual en



estas edades, mismas en las que se ha observado la disminución de la inmunidad adquirida o natural con el paso del tiempo. Debido a la baja detección por médicos en unidades de primer o segundo nivel, muchos de los pacientes cursan la enfermedad sin tratamiento, con lo que aumentan el periodo de transmisión, infectando a grupos vulnerables que comprenden los extremos de la vida y/o personas no inmunizadas. (41)

En México existe poca información sobre el comportamiento epidemiológico de tosferina en adolescentes y adultos, por lo que determinar la magnitud y distribución de la enfermedad, pretende dar la base para abrir líneas de investigación que desarrollen mejoras en las acciones de salud pública. Se pretende en una segunda fase evaluar la relación causal del padecimiento y así mejorar la detección en adolescentes y adultos, minimizando el impacto de la enfermedad.

Además, se promoverá que esta información sea analizada de manera continua, para generar reportes con datos estadísticos actualizados, indispensables para la oportuna toma de decisiones.

## OBJETIVOS DEL TRABAJO

### OBJETIVO GENERAL

Describir la situación epidemiológica de infección por *B. pertussis* a través de muestras de adolescentes y adultos analizadas en el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE) en el período de 2012 a 2014.

### OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Estimar la prevalencia de infección por *B. pertussis* en adolescentes y adultos a través de muestras enviadas al InDRE por sexo, edad y entidad federativa en el período de 2012 a 2014.
- Estimar la prevalencia puntual de infección por *B. pertussis* en el grupo de adolescentes y adultos para el 2012, 2013 y 2014.
- Estimar la frecuencia y proporción de positivos y negativos a *B. pertussis* a través del cultivo y PCR en adolescentes y adultos.

## MATERIAL Y MÉTODOS

### TIPO DE ESTUDIO

Estudio transversal, descriptivo, retrospectivo.

### TAMAÑO DE MUESTRA

Considerando que se tomará el total de la base de datos, no es necesario determinar el tamaño de muestra. Sin embargo se calculó el tamaño de muestra utilizando la fórmula de población infinita para proporciones.

El tamaño de muestra suficiente corresponde a 384 positivos a *B. pertussis*.

$$n = \frac{Z^2 \cdot p \cdot (1-p)}{e^2}$$

En donde:

n= tamaño de muestra

z= 1.96 para un nivel de significación  $\alpha = 0.05$  de dos colas.

e= error permitido, con respecto a la proporción.

p= población estimada de la característica de interés, ya que no se conoce generalmente el valor de la proporción  $\pi$  en la población, el cálculo se realizó con 0.5.

## CRITERIOS DE SELECCIÓN

Población blanco	Casos confirmados de infección por <i>B. pertussis</i> en adolescentes y adultos referenciados al Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE) en el periodo de 2012 a 2014.
Población elegible	Casos y portadores de infección por <i>B. pertussis</i> registrados por el InDRE entre los años 2012 y 2014 en México.
Criterios de inclusión	Total de casos y contactos confirmados para <i>B. pertussis</i> , por el InDRE entre los años 2012 y 2014 en México.
Criterios de eliminación	Información incompleta

## IDENTIFICACIÓN Y OPERACIÓN DE VARIABLES

**Cuadro 2.** Características de las variables

Variable	Naturaleza/escala	Código	Definición operacional
Sexo	Cualitativa, dicotómica nominal	1= Hombre 2= Mujer	Características genotípicas del individuo, relativas a papel reproductivo.

Edad	Cualitativa, continua	Años cumplidos	Tiempo trascurrido desde el momento del nacimiento hasta la fecha del estudio
Entidad	Cualitativa, politómica	Lugar de residencia	Lugar en el que se reside o se vive habitualmente
Contacto	Cualitativa, dicotómica	nominal 0= No 1= Sí	Ver anexo
Caso	Cualitativa, dicotómica	nominal 0= No 1= Sí	Ver anexo
Cultivo	Cualitativa, dicotómica	0= Negativo 1= Positivo	Resultado de laboratorio de muestra enviada.
PCR	Cualitativa, dicotómica	0= Negativo 1= Positivo	Resultado de laboratorio de muestra enviada.

## ANÁLISIS ESTADÍSTICO

Se calcularon frecuencias, proporciones, medidas de tendencia central y dispersión con un IC95%, de acuerdo a la naturaleza de las variables, se obtuvo prevalencia puntual de casos de tosferina en el grupo de adolescentes y adultos. Se utilizó el paquete estadístico Excel: Mac 2011 versión 14.0.0.

La muestra de referencia para la valoración de la prevalencia de infección por *B. pertussis*, se obtuvo a partir de los registros de la base de datos de tosferina del Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos correspondientes a los años 2012, 2013 y 2014. Las variables tiempo, lugar y persona en los grupos de edad que comprenden entre los 10 y 59 años (grupos de estudio) son analizados por separado. De igual manera los resultados registrados para las técnicas de laboratorio de cultivo y PCR fueron analizados de manera individual en relación de tiempo, persona y lugar, obteniendo proporciones y tasas.

## RESULTADOS

El total de estas muestras incluye el total de los casos, para este análisis los grupos etarios a revisar son; el de 10 a 19 años y el que corresponde a las edades de 20 a 59 años; excluyendo los extremos de la vida. Se debe recordar que la mayor afluencia de casos está localizada en el grupo de menores de un año, siendo este el mayormente susceptible.

Al realizar el análisis de la base de datos del InDRE para tosferina, se encontró que del 2012 al 2014, fueron registradas 3,333 muestras para las edades que comprenden de 10 a 59 años, con una media de 29.11 años y una desviación estándar de 12.39 años. Su distribución por sexo fue de 66.34% (2,211) para el sexo femenino y 33.66% (1,122) para el sexo masculino, con una razón de 1:0.5 mujeres por cada hombre.

No todas las muestras fueron procesadas por ambos métodos de diagnóstico; para el 2012 el 93% (1,692) por cultivo y el 56.6% (1,030) por PCR-TR; en el 2013 el 90.5% (1,201) y 34.29% (455) fueron procesadas por cultivo y PCR-TR, respectivamente; para el 2014 el 36.6%(68) fue sembrado para cultivo y el 81.2%(151) procesado por PCR-TR. Las entidades federativas con mayor número de muestras enviadas para su análisis, que corresponden al grupo de adolescentes y adultos durante el período 2012-2014 fueron el Distrito Federal, Durango y Tamaulipas (Cuadro 1.1).

**Cuadro 1.1.** Muestras enviadas al InDRE de casos de tosferina y sus contactos, por entidad federativa (2012-2014).

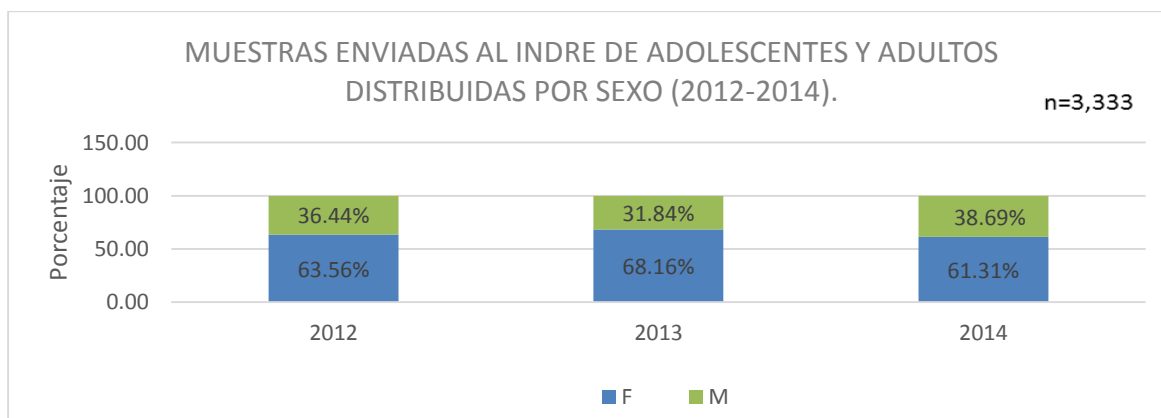
Entidad Federativa	2012	%	2013	%	2014	%	Total	%
<b>Nacional</b>	1820	54.60	1327	39.81	186	5.58	3333	100
<b>Aguascalientes</b>	0	0,00	4	0,30	0	0,00	4	0,12
<b>Baja California</b>	83	4,56	67	5,05	0	0,00	150	4,50
<b>Baja California Sur</b>	38	2,09	41	3,09	0	0,00	79	2,37
<b>Campeche</b>	39	2,14	37	2,79	0	0,00	76	2,28
<b>Chihuahua</b>	3	0,16	0	0,00	0	0,00	3	0,09
<b>Chiapas</b>	106	5,82	32	2,41	72	38,71	210	6,30
<b>Coahuila</b>	136	7,47	0	0,00	18	9,68	154	4,62
<b>Colima</b>	0	0,00	1	0,08	1	0,54	2	0,06
<b>Distrito Federal</b>	515	28,30	359	27,05	0	0,00	874	26,22
<b>Durango</b>	148	8,13	286	21,55	32	17,20	466	13,98
<b>Guerrero</b>	5	0,27	1	0,08	0	0,00	6	0,18
<b>Guanajuato</b>	8	0,44	4	0,30	0	0,00	12	0,36
<b>Hidalgo</b>	5	0,27	0	0,00	0	0,00	5	0,15
<b>Jalisco</b>	11	0,60	6	0,45	3	1,61	20	0,60
<b>México</b>	44	2,42	8	0,60	0	0,00	52	1,56
<b>Michoacán</b>	3	0,16	64	4,82	0	0,00	67	2,01
<b>Morelia</b>	1	0,05	2	0,15	0	0,00	3	0,09
<b>Nayarit</b>	111	6,10	36	2,71	0	0,00	147	4,41
<b>Nuevo León</b>	15	0,82	24	1,81	33	17,74	72	2,16

<b>Oaxaca</b>	1	0,05	8	0,60	1	0,54	10	0,30
<b>Puebla</b>	0	0,00	4	0,30	0	0,00	4	0,12
<b>Querétaro</b>	60	3,30	34	2,56	1	0,54	95	2,85
<b>Quintana Roo</b>	0	0,00	6	0,45	0	0,00	6	0,18
<b>San Luis Potosí</b>	11	0,60	19	1,43	6	3,23	36	1,08
<b>Sonora</b>	77	4,23	9	0,68	2	1,08	88	2,64
<b>Tamaulipas</b>	322	17,69	195	14,69	14	7,53	531	15,93
<b>Veracruz</b>	2	0,11	6	0,45	0	0,00	8	0,24
<b>Yucatán</b>	74	4,07	72	5,43	0	0,00	146	4,38
<b>Zacatecas</b>	2	0,11	2	0,15	3	1,61	7	0,21

Fuente: Base de datos de tosferina InDRE, 2012-2014.

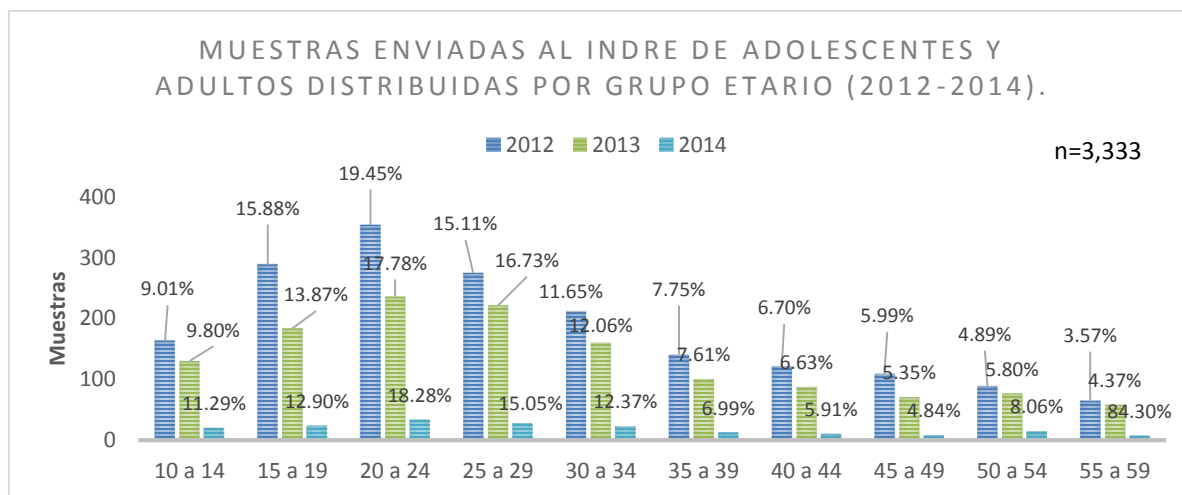
En el período de 2012-2014 el sexo predominante fue el femenino ocupando más del 60% de las muestras enviadas durante los tres años. Se observó que las edades de entre 15 a 34 años ocupan el mayor número de registros de la base de datos, siguiendo esta tendencia durante los tres años (Gráfico 1.1 y 1.2). Los estados de Nuevo León y San Luis Potosí, Sonora solo envían cepas para control de calidad y referencia, por ello las cifras no representan el número real de casos.

**Gráfico 1.1.** Muestras de adolescentes y adultos enviadas al InDRE distribuidas por sexo (2012-2014).



Fuente: Base de datos de tosferina InDRE, 2012-2014.

**Gráfico 1.2.** Distribución de las muestras por grupo etario (2012-2014).



Fuente: Base de datos de tosferina INDRÉ, 2012-2014.

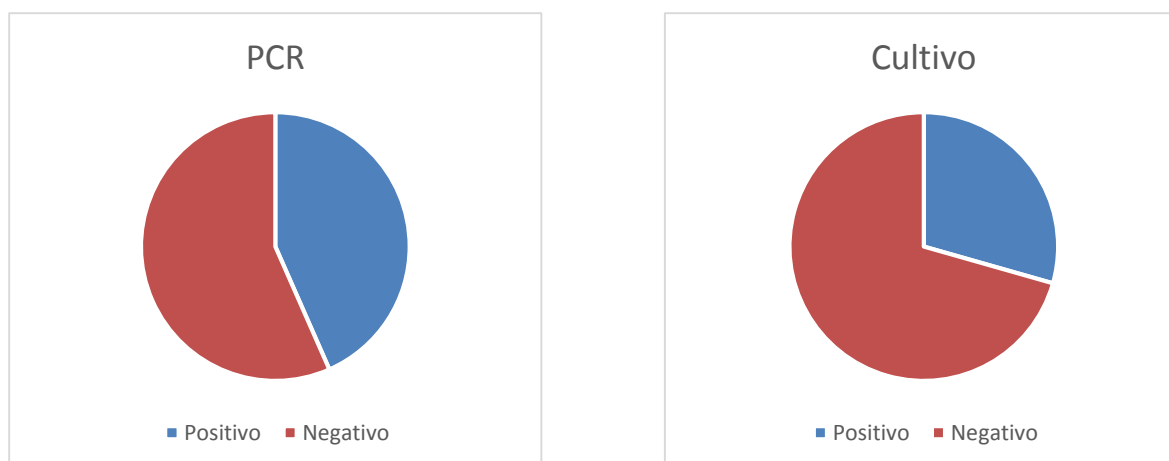
En grupo de adolescentes, que abarca de 10 a 19 años, se tiene para el 2012 un registro de 454 muestras en donde el 2.64% corresponde a casos probables de tosferina y el 97.35% a sus contactos.

Fueron 12 los casos de tosferina referidos al INDRÉ en el grupo de 10 a 19 años, diez muestras fueron sembradas y seis analizadas por la prueba de PCR en tiempo real, todas negativas. De los contactos, 442 muestras fueron referidas, el 92.08% fue sembrado para cultivo, sólo el 1.47% fue positivo. De las analizadas por PCR (228) 14 de las muestras fueron inadecuadas, por lo tanto no analizadas, el 7.02% de las muestras resultaron positivas para *B. pertussis*.

En el 2013, dentro de las muestras referidas se encuentran 741 contactos, lo que corresponden al 58.30% del total y 530 casos (41.69%). El total de las muestras fue cultivado, teniendo sólo un 4.48% de positivos. En relación con las pruebas de PCR entre los casos y contactos, el 90.63% fue analizado, teniendo un 23.09% de muestras positivas entre los casos y contactos.

De las 186 muestras del 2014, cuatro no fueron analizadas por PCR por ser inadecuadas, de las procesadas el 43.40% fue positivo a *B. pertussis*. De las muestras sembradas para cultivo sólo el 29.41% fue positivo, incluyendo casos y contactos (Gráfico 1.3).

**Grafico 2.3** Proporción de positivos y negativos para ambas pruebas diagnósticas, InDRE 2014.



Fuente: Base de datos de tosferina InDRE, 2012-2014.

Los registros de la base de datos indican que por cada caso se tiene un alto número de contactos, teniendo un número mayor para positivos asintomáticos, esto en el período predeterminado de estudio 2012-2014 (Cuadro 1.2).

**Cuadro 1.2.** Distribución de casos y contactos por año 2012, 2013 y 2014.

Año	Clasificación	Cultivo		PCR	
		Positivo	Negativo	Positivo	Negativo
2012	caso	0	50	3	27
	contacto	20	1622	78	922
2013	caso	0	38	3	32
	contacto	17	1146	46	374
2014	caso	1	1	2	0
	contacto	19	48	64	85

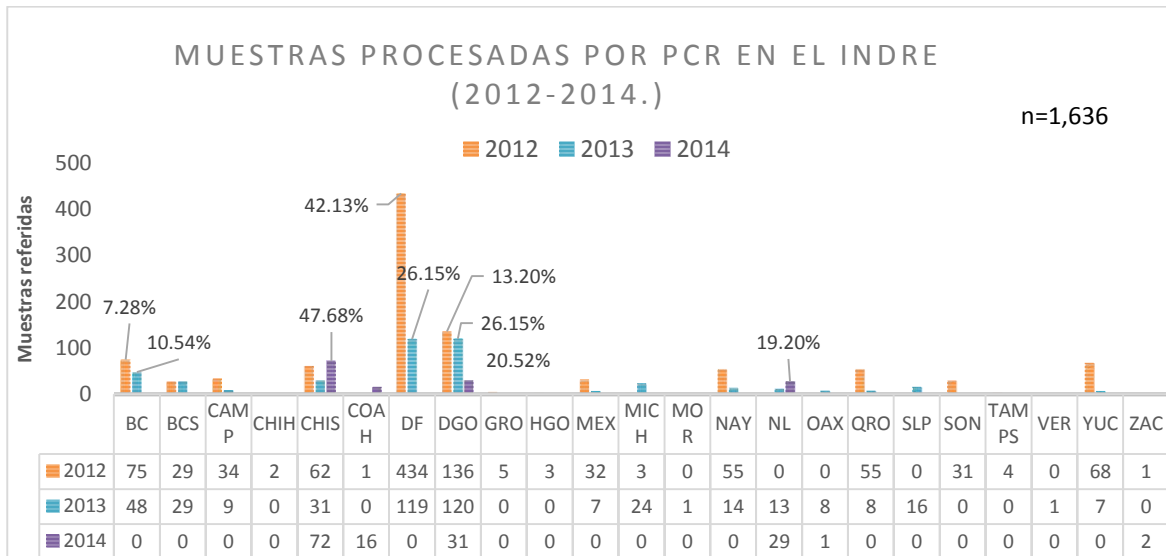
Fuente: Base de datos de tosferina InDRE, 2012-2014.

#### A. RESULTADOS PCR

Durante el período de 2012 a 2014 el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos, recibió un total de 1,636 muestras de adolescentes y adultos que comprenden casos y contactos de *B. pertussis*, estas para ser procesadas por PCR. Las entidades con mayor proporción de muestras referidas son: para el 2012, Distrito Federal con el 42.13% (434) del total de las muestras enviadas, seguido de Durango con el 13.20% (136); para el 2013, se invierten las posiciones por una mínima diferencia, teniendo a Durango como la entidad con mayor número de muestras con un 26.37%(120) y el Distrito Federal un 26.15% (119); en el 2014 Chiapas con un 49% (72) pasa a ser la

entidad con mayor número de muestras enviadas, seguido de Durango con un 20.52% (31). El sexo femenino ocupa una mayor proporción de la distribución de muestras procesadas por PCR durante todo el período, del 2012 al 2014 se obtuvo que sólo el 33.55% (549) fueron del sexo masculino.

**Gráfica A.1.** Muestras procesadas por PCR en el período 2012-2014.



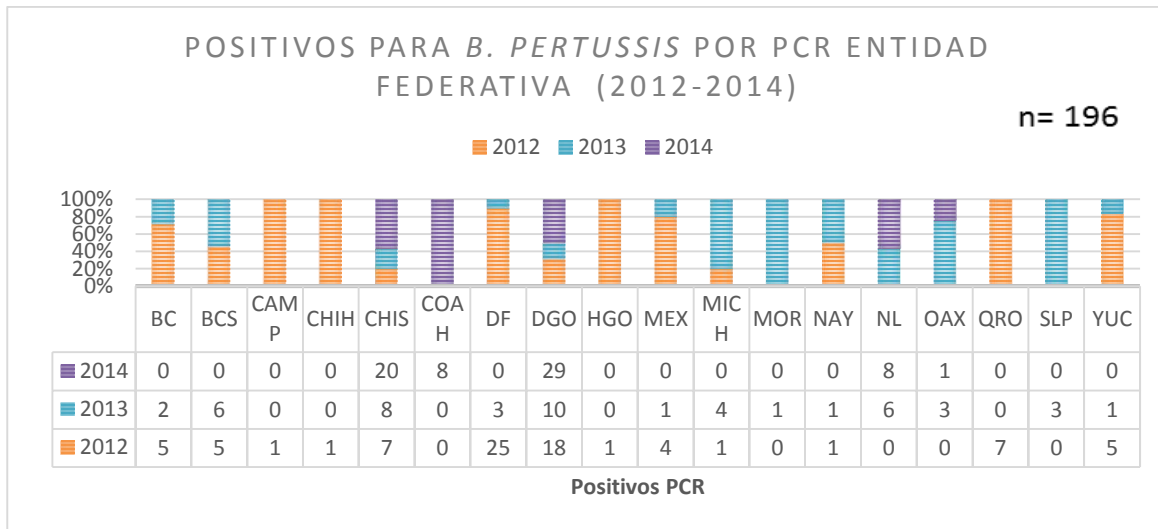
Fuente: Base de datos de tosferina InDRE, 2012-2014.

Los resultados de PCR para *B. pertussis* positivos revelan lo siguiente; para el 2012 la entidades federativas con mayor número de positivos fueron Distrito Federal (25), Durango (18), Querétaro (5) y Chiapas (5); en el 2013 Durango (10), Chiapas (8), Baja California Sur (6) y Nuevo León (6); y por en el 2014 sólo se obtuvieron positivos en cinco entidades Durango con 29, seguido de Chiapas con 20. Durango fue la entidad con la tasa más alta (Gráfico A.2).

En cuanto a la distribución por sexo con resultados positivos, el sexo femenino ocupó en promedio el 68.80% de las muestras en todo el periodo. Las edades con mayor número de positivos para *B. pertussis* con la técnica de PCR corresponden a los grupos de 15 a 34 años, se observa un aumento importante en el grupo de 20 a 24 años durante todo el período (Gráfico A.3 y A.4).

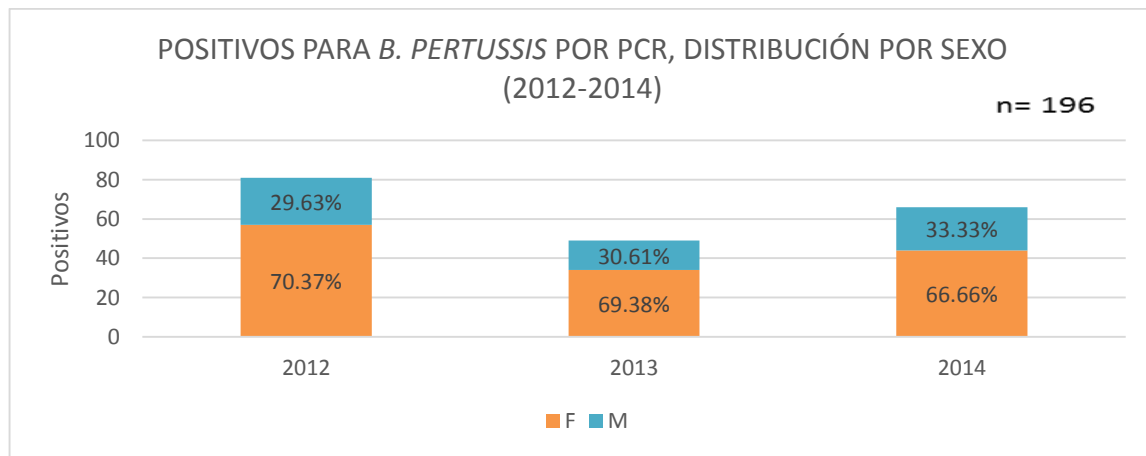


**Gráfico A.2.** Positivos para *B. pertussis* en adolescentes y adultos por entidad federativa.



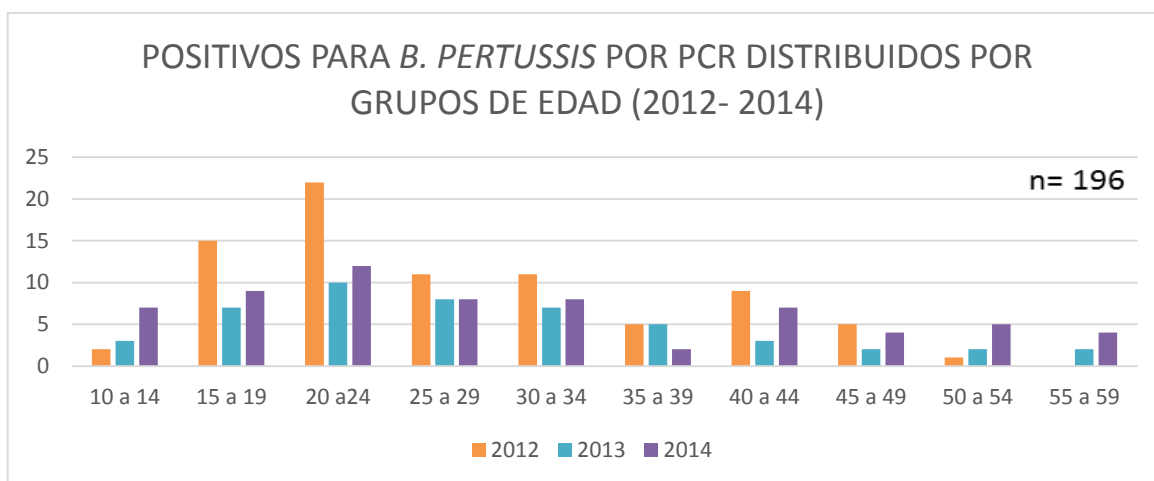
Fuente: Base de datos de tosferina InDRE, 2012-2014.

**Gráfico A.3** Distribución por sexo de positivos en PCR.



Fuente: Base de datos de tosferina InDRE, 2012-2014

**Gráfico A.4** Distribución de *B. pertussis* por grupo etario por la técnica de PCR.



Fuente: Base de datos de tosferina InDRE, 2012-2014

**Cuadro A.1.** Tasa de *B. pertussis* PCR por grupo etario.

PCR	2012	Tasa*	2013	Tasa*	2014	Tasa*
10 a 14	2	0.02	3	0.03	7	0.06
15 a 19	15	0.14	7	0.06	9	0.08
20 a 24	22	0.22	10	0.10	12	0.12
25 a 29	11	0.13	8	0.09	8	0.09
30 a 34	11	0.13	7	0.08	8	0.10
35 a 39	5	0.06	5	0.06	2	0.02
40 a 44	9	0.13	3	0.04	7	0.10
45 a 49	5	0.08	2	0.03	4	0.07
50 a 54	1	0.02	2	0.04	5	0.10
55 a 59	0	0.00	2	0.05	4	0.10

\*Por cada 100,000 habitantes

Fuente: Base de datos de tosferina InDRE, 2012-2014.

**Cuadro A.2.** Tasa por entidad federativa para PCR.

Entidad	2012	Tasa*	2013	Tasa*	2014	Tasa*	Total	Tasa*
Baja California	21	0.922	4	0.1756	5	0.220	30	1.317
Baja California Sur	15	3.266	18	3.9186	0	0.000	33	7.184
Campeche	6	1.015	3	0.5076	0	0.000	9	1.523
Chihuahua	3	0.128	0	0.0000	0	0.000	3	0.128
Chiapas	34	1.033	33	1.0029	54	1.641	121	3.677
Coahuila	1	0.051	0	0.0000	27	1.390	28	1.442

<b>Distrito Federal</b>	140	2.216	49	0.7755	0	0.000	189	2.991
<b>Durango</b>	55	4.901	52	4.6340	59	5.258	166	14.793
<b>Guerrero</b>	3	0.130	0	0.0000	0	0.000	3	0.130
<b>Hidalgo</b>	4	0.215	0	0.0000	0	0.000	4	0.215
<b>México</b>	51	0.468	17	0.1560	0	0.000	68	0.624
<b>Michoacán</b>	5	0.167	11	0.3678	0	0.000	16	0.535
<b>Morelia</b>	0	0.000	1	0.0803	0	0.000	1	0.080
<b>Nayarit</b>	13	1.732	3	0.3997	0	0.000	16	2.132
<b>Nuevo León</b>	0	0.000	33	0.9910	34	1.021	67	2.012
<b>Oaxaca</b>	0	0.000	10	0.3856	10	0.386	20	0.771
<b>Querétaro</b>	18	1.372	0	0.0000	0	0.000	18	1.372
<b>San Luis Potosí</b>	0	0.000	11	0.6167	0	0.000	11	0.617
<b>Sonora</b>	2	0.107	1	0.0533	0	0.000	3	0.160
<b>Veracruz</b>	0	0.000	1	0.0187	0	0.000	1	0.019
<b>Yucatán</b>	10	0.719	8	0.5753	0	0.000	18	1.295
<b>Zacatecas</b>	0	0.000	0	0.0000	1	0.098	1	0.098

\* Por cada 100,000 habitantes

Fuente: Base de datos de tosferina InDRE, 2012-2014.

**Cuadro A.3.** Tasa en sexo masculino por grupo de edad.

Grupo etario	2012	Tasa*	2013	Tasa*	2014	Tasa*	Total	Tasa
10 a 14 años	1	0.0181	1	0.0181	5	0.0903	7	0.126
15 a 19 años	2	0.0364	0	0.0000	2	0.0364	4	0.073
20 a 24 años	7	0.1469	4	0.0839	3	0.0629	14	0.294
25 a 29 años	2	0.0481	2	0.0481	4	0.0963	8	0.193
30 a 34 años	4	0.1005	4	0.1005	2	0.0503	10	0.251
35 a 39 años	1	0.0255	1	0.0255	0	0.0000	2	0.051
40 a 44 años	5	0.1505	0	0.0000	4	0.1204	9	0.271
45 a 49 años	2	0.0713	1	0.0356	0	0.0000	3	0.107
50 a 54 años	0	0.0000	1	0.0418	1	0.0418	2	0.084
55 a 59 años	0	0.0000	1	0.0537	1	0.0537	2	0.107

\* Por cada 100,000 habitantes

Fuente: Base de datos de tosferina InDRE, 2012-2014.

2014.

**Cuadro A.4.** Tasa en sexo femenino por grupo de edad.

Grupo etario	2012	Tasa*	2013	Tasa*	2014	Tasa*	Total	Tasa*
10 a 14 años	1	0.019	2	0.037	2	0.037	5	0.093
15 a 19 años	13	0.236	7	0.127	7	0.127	27	0.491
20 a 24 años	15	0.296	6	0.118	9	0.177	30	0.592
25 a 29 años	9	0.197	6	0.131	4	0.087	19	0.415
30 a 34 años	7	0.158	3	0.068	6	0.135	16	0.360
35 a 39 años	4	0.093	4	0.093	2	0.046	10	0.231
40 a 44 años	4	0.109	3	0.082	3	0.082	10	0.274
45 a 49 años	3	0.097	1	0.032	4	0.129	8	0.258

<b>50 a 54 años</b>	1	0.038	1	0.038	4	0.150	6	0.226
<b>55 a 59 años</b>	0	0.000	1	0.049	3	0.148	4	0.198

\* Por cada 100,000 habitantes  
2014.

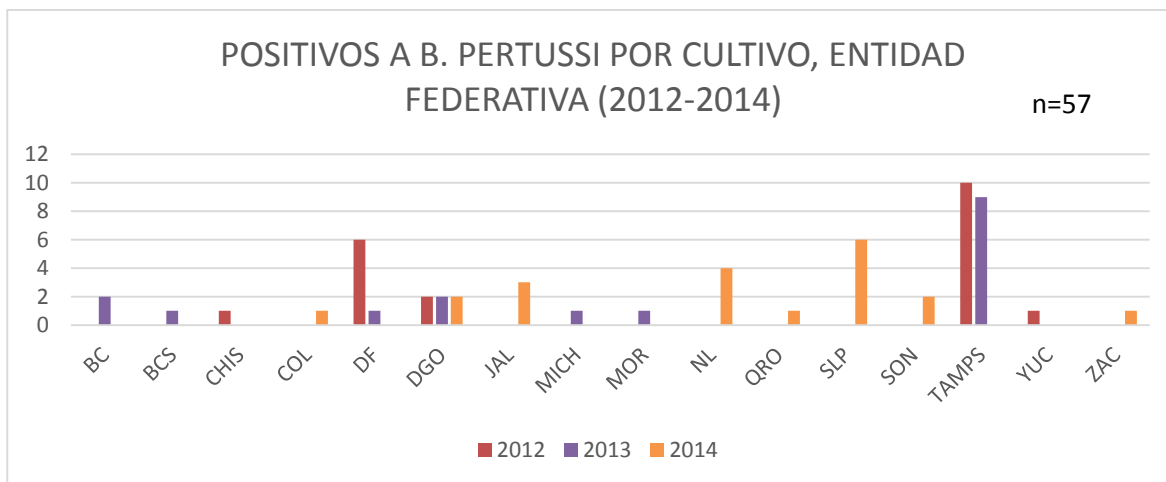
Fuente: Base de datos de tosferina InDRE, 2012-2014.

## B. RESULTADOS CULTIVO

El cultivo es necesario para la caracterización de las cepas circulantes y la confirmación de los brotes de tosferina en el laboratorio de salud pública. El 88.83% del total de las muestras fueron sembradas, y se obtuvo sólo un 1.92% (57) de positivos. A pesar de que el cultivo es considerado el “estándar de oro” para el diagnóstico de este padecimiento, la sensibilidad suele ser muy baja. En el 2014 se registró el mayor número de positivos, cabe recordar que fue el año con menor número de muestras enviadas. Las entidades federativas que destacan durante el periodo, por muestras positivas fueron Tamaulipas, Distrito Federal y Durango. El grupo de edad más afectado fue el de 20 a 24 años y su distribución por sexo fue de una mujer por cada 0.21 hombres. (Gráfico B.1-3)

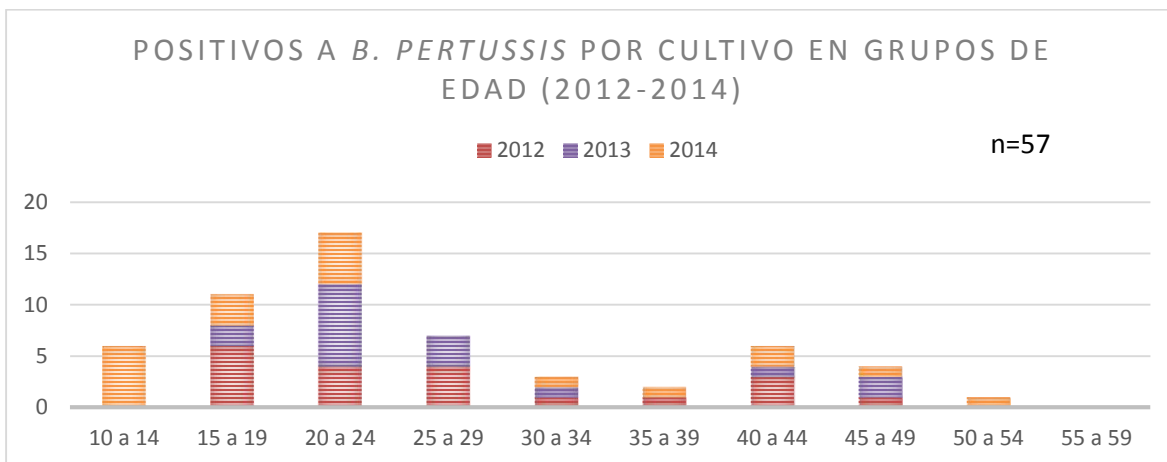
Durango y Tamaulipas ocupan la tasa más alta a nivel nacional, y el grupo de 15 a 19 años y 20 a 24 años son lo mayormente afectados. (Cuadro B.1)

**Gráfico B.2.** Positivos a *B. pertussis* por cultivo y entidad federativa.



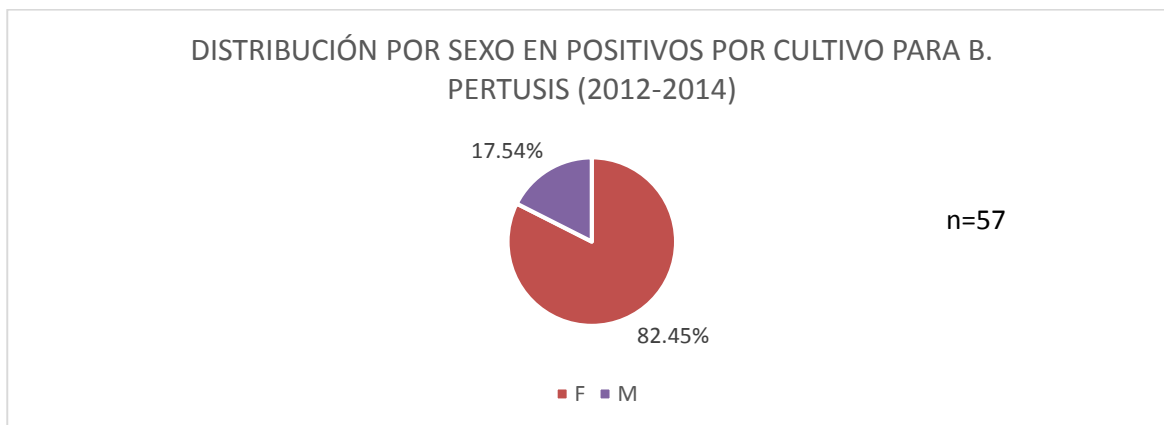
Fuente: Base de datos de tosferina InDRE, 2012-2014

**Gráfico B.1.** Positivos por cultivo para *B. pertussis* por grupo etario.



Fuente: Base de datos de tosferina InDRE, 2012-2014

**Gráfico B.3.** Positivos por cultivo para *B. pertussis* por sexo.



Fuente: Base de datos de tosferina InDRE, 2012-2014

**Cuadro B.1.** Tasa de infección por *B. pertussis* detectados por cultivo, grupo de edad y entidad federativa.

Entidades	Positivos	Tasa*	Grupo etario	Positivos	Tasa*
Baja California	2	0.0878	10 a 14 años	6	0.05
Baja California Sur	1	0.2177	15 a 19 años	11	0.10
Chiapas	1	0.0304	20 a 24 años	17	0.17
Colima	1	0.2161	25 a 29 años	7	0.08
Distrito Federal	7	0.1108	30 a 34 años	3	0.04

<b>Durango</b>	6	0.5347	35 a 39 años	2	0.02
<b>Jalisco</b>	3	0.0583	40 a 44 años	6	0.09
<b>Michoacán</b>	1	0.0334	45 a 49 años	4	0.07
<b>Morelos</b>	1	0.0803	50 a 54 años	1	0.02
<b>Nuevo León</b>	4	0.1201	55 a 59 años	0	0.00
<b>Querétaro</b>	1	0.0762			
<b>San Luis Potosí</b>	6	0.3364	* Tasa por 100, 000 habitantes		
<b>Sonora</b>	2	0.1065	Fuente: Base de datos del tosferina.		
<b>Tamaulipas</b>	19	0.8392	InDRE 2012-2014		
<b>Yucatán</b>	1	0.0719			

## DISCUSIÓN

La introducción de la vacuna contra la tosferina en la década de los cuarenta provocó un brusco descenso de la mortalidad y morbilidad causada por *B. pertussis*. El cuadro clínico en los menores de seis meses y la vacuna han inducido a algunos facultativos casi a afirmar que nadie padece una infección por *B. pertussis* más allá de los doce o quince años de edad. Contrariamente la bibliografía especializada actual, rápidamente hace consciente a la población médica de la vigencia de esta enfermedad y del importante papel desempeñado por los niños vacunados, adolescentes y adultos en la transmisión y mantenimiento endémico de las infecciones causadas por esta bacteria.

Por lo tanto *Bordetella pertussis* sigue siendo un problema de salud pública importante en países en vías de desarrollo y aún en países desarrollados en donde se cuenta con una buena cobertura de vacunación. En los últimos años han sido reportados varios brotes de tosferina en jóvenes menores de 15 años y cuya sintomatología principal ha sido la tos.

Entre los más importantes están los ocurridos en New York en 1998 y 1999 en donde por medio de PCR fueron confirmados 680 casos. En España en una comunidad con baja cobertura de vacunación se identificaron por medio de serología un brote de 10 casos. En Atlanta por medio de una cohorte en una escuela primaria se siguió a 215 estudiantes que tenían vacunación completa, identificando 22 casos de tos ferina (42–45).

En México, se realizó un estudio de brote en una escuela donde la directora fue el primer sujeto que inició con tos (caso primario), esto sustentado en que 12 alumnos (60%) de los 20 positivos, eran alumnos de esta escuela y 10 de estos alumnos recibían clase por el caso primario en tres grupos diferentes (42).

Los resultados encontrados muestran una clara congruencia con relación a la frecuencia de la enfermedad reportada por otros países en población adolescente mayor de 10 años. La poca especificidad del cuadro clínico, con presentación frecuentemente atípica

generan un retraso en el diagnóstico, la ausencia de la tos paroxística o el vómito hace que sean diagnosticados como otros procesos respiratorios. Otra razón es la escasa sensibilidad del cultivo, debido a las condiciones de la bacteria y los tiempos de obtención de la muestra.

## HALLAZGOS

Se encontró un mayor número de contactos, por definición operación se debe tomar un mínimo de cinco, pero sobrepasa por mucho el número de contactos respecto a los casos registrados, con una razón de 28:1.

## CONCLUSIONES

La tosferina es una enfermedad infecciosa, que afecta exclusivamente al ser humano y se transmite por medio de partículas de secreciones respiratorias de personas infectadas. Es una de las enfermedades prevenible por vacunación de notificación obligatoria e inmediata.

Los registros del Sistema Especial de tosferina, indican que el principal criterio de clasificación de tosferina es clínico seguido por el laboratorio.

De acuerdo con los registros de la base de datos de tosferina del InDRE se advierte que en los años de 2012 a 2014, quienes presentaron un mayor número de positivos para *B. pertussis* fue el grupo de 20 a 24 años, la mayoría cursando como portadores al ser clasificados como contactos. El sexo predominante fue el femenino y Durango fue la entidad federativa con una mayor tasa. Este comportamiento puede explicarse por la dinámica familiar y usos y costumbres en México. En donde el mayor contacto con la población susceptible son las mujeres potencialmente portadoras del agente causal de la tosferina

De las cinco entidades federativas que aún no cuentan con la liberación del diagnóstico para tosferina ya sea por cultivo o por PCR, Durango mostró un importante papel en los resultados, por el contrario no se obtuvo ninguna muestra de Tabasco, otra de las entidades con ausencia de liberación de diagnóstico por el laboratorio estatal.

## PROPUESTAS DE MEJORA

Evaluar la vigilancia de laboratorio y epidemiológica para obtener un mayor conocimiento del estado actual de la vigilancia de tosferina

Revisar la cobertura de vacunación en los estados con mayor número de infecciones por *B. pertussis*.

Capacitación al personal médico para detección oportuna de casos. Considerar la presentación atípica de la enfermedad dependiendo el grupo de edad.

Obtención de la muestra en forma oportuna, la sensibilidad tan baja del cultivo aunado a la mala toma de muestra o al mal transporte, disminuye la oportunidad de detectar y tratar en tiempo y forma adecuada a los casos o portadores.

Con la información generada en otros países, y tomando como base la parte descriptiva de este análisis, podrían abrirse líneas de investigación encargadas de evaluar la relación costo – beneficio de una dosis de refuerzo en adolescentes y adultos como parte del esquema nacional de vacunación.

La aplicación de una vacuna en la adolescencia y en mujeres gestantes de 20 a 35 años, y mejor control de contactos, deberá analizarse.

Al analizar la base de datos de tosferina del InDRE, es importante mencionar que las muestras procesadas por estado no refleja el total de casos estudiados por cada entidad, debido a que las muestras que recibe el InDRE se clasifican en tres, las recibidas para diagnóstico, las de control de calidad y las de referencia.

Para el Aseguramiento de la calidad y la Referencia, el InDRE solicita el envío del 100% de las cepas identificadas como *B. pertussis* y cualquier otra especie de *Bordetella* tanto en los casos como en contactos ya confirmados previamente en el laboratorio estatal. Aun así la razón tan alta respecto a contacto: caso, podría sugerir un sesgo de información capturada en la base.

Para una mejor vigilancia epidemiológica por laboratorio es primordial el llenado correcto y completo del estudio de caso y sus contactos darán forma a la parte clínica, que no pudo ser descrita en este estudio debido al insuficiente contenido en esta sección de la base.

Desarrollar e implementar análisis colaborativos de la epidemiología de pertussis y el diagnóstico de laboratorio para asegurar la implementación de nuevos conocimientos y tecnología y describir el comportamiento de la tosferina, de manera anual.

Explorar y evaluar las estrategias para la identificación la investigación la prevención y el control de tosferina.

## FACULTAD Y ASPECTOS ÉTICOS

### LIMITACIONES

La limitación está en función del diseño de estudio, en éste la temporalidad es una de ellas, por lo que no se establecerá una relación causal en el evento estudiado.

Otra de las limitaciones de este estudio será la ausencia de datos clínicos, ya que las fuentes de información utilizadas actualmente sólo aportan datos de tiempo, lugar y persona y microbiológicos referentes a la positividad de la técnica utilizada respectivamente.

### CONSIDERACIONES ÉTICAS

El presente estudio será evaluado por los Comités de Investigación y Ética en investigación de la Dirección General de Epidemiología, los cuales son independientes del



equipo de investigación de este estudio, en conformidad con la Fracción II del artículo 41 Bis de la Ley General de Salud.

### CONSENTIMIENTO

Dado que se trata de una investigación observacional, sin intervención sobre los sujetos de estudio, sin riesgo, se considera la dispensa del Consentimiento informado (Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Art. 23).

### RIESGOS

Este estudio se considera sin riesgo, pues se trata de un estudio descriptivo, retrospectivo, en donde no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas, psicológicas, metodológicas del laboratorio y sociales de los individuos.

### CONFLICTO DE INTERÉS

No existe conflicto de interés que involucre al investigador. No existe financiamiento del InDRE.

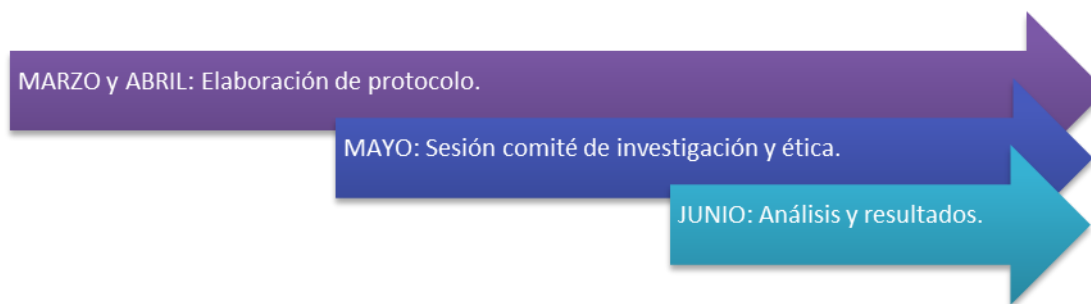
### BIOSEGURIDAD

No aplica, ya que no se realizará toma, almacenamiento, transporte ni manejo de muestras de cualquier tipo (secreciones, fluidos, etc.). Así mismo tampoco se trabajará con residuos infecto-contagiosos en ningún momento de la investigación.

### RECURSOS, HUMANOS Y FINANCIEROS

Para la elaboración del protocolo y análisis de la información, se requiere de una computadora con paquete Office 2010 y acceso a la red de internet.

### CRONOGRAMA DE ACTIVIDAD



## BIBLIOGRAFÍA

1. Glima Lucia Peña Daza LSMD. Estado de portadores de Bordetella pertussis en adolescentes de 12 a 19 años en el departamento del Tolima, Colombia, 2007. *Investig Andina*. 2008 diciembre;10(17).
2. Krantz I, Alestig K, Trollfors B, Zackrisson G. The carrier state in pertussis. *Scand J Infect Dis*. 1986;18(2):121–3.
3. Concepción Grajales Muñiz GFPP. Panorama epidemiológico de la tos ferina. 19 años de estudio epidemiológico en el Instituto Mexicano del Seguro Social. 2015. 53(2):164–70.
4. Gabutti G, Rota M. Pertussis: A Review of Disease Epidemiology Worldwide and in Italy. *Int J Environ Res Public Health*. 2012 Dec 11;9(12):4626–38.
5. McGirr AA, Tuite AR, Fisman DN. Estimation of the Underlying Burden of Pertussis in Adolescents and Adults in Southern Ontario, Canada. Chowell G, editor. *PLoS ONE*. 2013 Dec 23;8(12):e83850.
6. Wood N, McIntyre P. Pertussis: review of epidemiology, diagnosis, management and prevention. *Paediatr Respir Rev*. 2008 Sep;9(3):201–12.
7. Estadísticas Sanitarias Mundiales OMS.
8. Donoso A, Arriagada D, Cruces P, Díaz F. Coqueluche grave: Estado del arte. *Rev Chil Infectol*. 2012 Jun;29(3):290–306.
9. Dotres Martínez Carlos, Vega Mendoza Dania, Toraño Peraza Gilda, Álvarez Carmenate Marlene, Broche Morera Antonio. Síndrome coqueluchoide y tos ferina. *Rev Cubana Med Gen Integr [revista en la Internet]*. 2012 Dic [citado 2015 Jun 03]; 28(4): 725-734. Disponible en: [http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0864-21252012000400015&lng=es](http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252012000400015&lng=es).
10. Kuszniierz G, Schmeling F, Cociglio R, Pierini J, Molina F, Ortellao L, et al. [Epidemiologic and clinical characteristics of children with disease due to Bordetella pertussis in Santa Fe, Argentina]. *Rev Chil Infectol Órgano Of Soc Chil Infectol*. 2014 Aug;31(4):385–92.
11. Park S, Lee SH, Seo K-H, Shin K-C, Park YB, Lee MG, et al. Epidemiological Aspects of Pertussis among Adults and Adolescents in a Korean Outpatient Setting: A Multicenter, PCR-Based Study. *J Korean Med Sci*. 2014;29(9):1232.
12. Cherry JD, Grimprel E, Guiso N, Heininger U, Mertsola J. Defining pertussis epidemiology: clinical, microbiologic and serologic perspectives. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 May;24(5 Suppl):S25–34.
13. America 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.

14. Epidemiología de *Bordetella pertussis* en un hospital pediátrico. *Arch Argent Pediatr* [Internet]. 2014 Feb 1 [cited 2015 Mar 24];112(1). Available from: <http://www.sap.org.ar/docs/publicaciones/archivosarg/2014/v112n1a06.pdf>

15. Tosferina en Neumología Pediátrica cuarta edición. José Karam Bechara, ed. Mac Graw Hill 2013.

16. Campins M, Moreno-Pérez D, Gil-de Miguel A, González-Romo F, Moraga-Llop FA, Arístegui-Fernández J, et al. Tos ferina en España. Situación epidemiológica y estrategias de prevención y control. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Tos ferina. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2013 Apr;31(4):240–53.

17. OMS. Alerta Epidemiológica 16 noviembre 2012 [Internet]. 2012. Available from: [http://www.paho.org/hq/index.php?option=com\\_docman&task=doc\\_view&gid=19325&Itemid](http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=19325&Itemid)

18. Yaari E. Clinical Manifestations of *Bordetella pertussis* Infection in Immunized Children and Young Adults; *CHEST J*. 1999 May 1;115(5):1254.

19. Cornia PB, Hersh AL, Lipsky BA, Newman TB, Gonzales R. Does this coughing adolescent or adult patient have pertussis? *JAMA*. 2010 Aug 25;304(8):890–6.

20. Hara M, Fukuoka M, Tashiro K, Ozaki I, Ohfuji S, Okada K, et al. Pertussis outbreak in university students and evaluation of acellular pertussis vaccine effectiveness in Japan. *BMC Infect Dis* [Internet]. 2015 Dec [cited 2015 Mar 24];15(1). Available from: <http://www.biomedcentral.com/1471-2334/15/45>

21. Cofré G J. Coqueluche en adultos y adolescentes. *Rev Chil Infectol* [Internet]. 2003 [cited 2015 Mar 24];20. Available from: [http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0716-10182003020100009&lng=en&nrm=iso&tlng=en](http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0716-10182003020100009&lng=en&nrm=iso&tlng=en)

22. Torres J, Godoy P, Artigues A, Codina G, Bach P, Mòdol I, et al. Brote de tos ferina con elevada tasa de ataque en niños y adolescentes bien vacunados. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2011 Oct;29(8):564–7.

23. Manual de procedimientos estandarizados para la vigilancia epidemiologica de las enfermedades prevenibles por vacunación [Internet]. Available from: [http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/vig\\_epid\\_manuales/31\\_2012\\_Manual%20EPV.pdf](http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/vig_epid_manuales/31_2012_Manual%20EPV.pdf)

24. Dirección General Adjunta de Epidemiología. Anuarios de morbilidad 2010-2014 [Internet]. Secretaría de Salud. México. Consultado 2015 Ene 29.

25. Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica - Anuarios de Morbilidad [Internet]. Available from: <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/anuarios.html>
26. Anuario de morbilidad 2013.
27. De Serres G, Shadmani R, Duval B, Boulianne N, Déry P, Douville Fradet M, et al. Morbidity of Pertussis in Adolescents and Adults. *J Infect Dis.* 2000 Jul;182(1):174–9.
28. Qin X, Galanakis E, Martin ET, Englund JA. Multitarget PCR for Diagnosis of Pertussis and Its Clinical Implications. *J Clin Microbiol.* 2007 Feb 1;45(2):506–11.
29. Grupo de expertos en vacunación contra tosferina. Consenso para el diagnóstico clínico y microbiológico y la prevención de la infección por Bordetella pertussis. 2 Diciembre 2012. 2010 Feb;53(1).
30. Rigo-Medrano MV, Mendoza-García JL, Gimeno-Gascón A, Roda-Ramón J, Cremades-Bernabeú I, Antequera-Rodríguez P, et al. Vacunas acelulares (DTPa/dTpa) contra la tos ferina: duración de la protección. *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica* [Internet]. 2015 Feb [cited 2015 Jun 2]; Available from: <http://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0213005X15000634>
31. Procedimientos básicos en la toma de muestras biológicas para diagnóstico. Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos. Secretaría de Salud [Internet]. Available from: [http://www.indre.salud.gob.mx/sites/indre/descargas/pdf/procedimientos\\_basicos\\_en\\_la\\_toma\\_de\\_muestras\\_finales.pdf](http://www.indre.salud.gob.mx/sites/indre/descargas/pdf/procedimientos_basicos_en_la_toma_de_muestras_finales.pdf)
32. Lineamientos para la vigilancia por laboratorio de tosferina y síndrome coqueluchoide. 2012 [Internet]. InDRE - RNLSP; Available from: [http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/sinave/ve\\_lab/LINEAMIENTOS\\_TOSFERINA\\_2012.pdf](http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/sinave/ve_lab/LINEAMIENTOS_TOSFERINA_2012.pdf)
33. Paradowska-Stankiewicz I, Rudowska J. Pertussis in Poland in 2012. *Przegląd Epidemiol.* 2014;68(2):205–7, 325–7.
34. Lee SY, Han SB, Bae EY, Kim J-H, Kang JH, Park Y-J, et al. Pertussis Seroprevalence in Korean Adolescents and Adults Using Anti-Pertussis Toxin Immunoglobulin G. *J Korean Med Sci.* 2014;29(5):652.
35. Adriana Paola Ulloa Virguez. Comportamiento epidemiológico de la tos ferina en Colombia. *Rev Cubana Medicina General Integral* [Internet]. 31(1). Available from: [http://www.bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol31\\_1\\_15/mgi07115.htm](http://www.bvs.sld.cu/revistas/mgi/vol31_1_15/mgi07115.htm)
36. José Luis Vázquez Castellanos AMP, René Rodarte Elías. Panorama clínico epidemiológico de tos ferina en un hospital de referencia. 2010 [Internet]. 12(1). Available from: <http://www.medigraphic.com/pdfs/conapeme/pm-2010/pm101b.pdf>
37. Niño-Ruiz C, Morón-Duarte L, Álvarez-Larrañaga MI. Efectividad a corto plazo de

la vacuna antipertusis en adolescentes: revisión sistemática. *Infectio*. 2015 Jul;19(3):115–23.

38. Suárez-Idueta Lorena, Herbas-Rocha Ilse, Gómez-Altamirano César Misael, Richardson-López Collada Vesta. Tos ferina, un problema vigente de salud pública en México: Planteamiento de la necesidad para introducir una nueva vacuna. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* [revista en la Internet]. 2012 Ago [citado 2015 Jun 03]; 69(4): 314-320. Disponible en: [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1665-11462012000400010&lng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462012000400010&lng=es).

39. Tapia-Conyer R, Sarti E, Kuri P, Ruiz-Matus C, Velázquez O, et al. Metodología Epidemiológica en: Roberto Tapia Conyer Editor. *El Manual de salud Pública Segunda Edición*. México. Editorial intersistemas SA de Cv, 2006.

40. Moraga-Llop FA, Campins-Martí M. Nuevas perspectivas de la tos ferina en el siglo xxi. ¿Estamos fracasando en su control? *Enfermedades Infecc Microbiol Clínica*. 2011 Oct;29(8):561–3.

41. Moraga-Llop FA, Iglesias Griñant S, Martínez Gómez X, Codina Grau G, Gorriz Hernando P, Campins Martí M. Tos ferina en el lactante. ¿Quién lo contagia? *Vacunas*. 2012 Jul;13(3):88–94.

42. De Serres G, Shadmani R, Duval B, Boulianne N, Déry P, Douville Fradet M, et al. Morbidity of pertussis in adolescents and adults. *J Infect Dis*. 2000;182(1):174-9. doi:10.1086/315648.

43. Hallander HO. Microbiological and serological diagnosis of pertussis. *Clin Infect Dis*. 1999;28(Supl 2): S99-106.

44. Horby P, Macintyre CR, McIntyre PB, Gilbert CL, Staff M, Hanlon M, et al. A boarding school outbreak of pertussis in adolescents: value of laboratory diagnostic methods. *Epidemiol Infect*. 2005;133(2):229-36. doi:10.1017/S0950268804003401.

45. Lievano FA, Reynolds MA, Waring AL, Ackelsberg J, Bisgard KM, Sanden GN, et al. Issues associated with and recommendations for using PCR to detect outbreaks of pertussis. *J Clin Microbiol*. 2002;40(8):2801-5. doi:10.1128/JCM.40.8.2801-2805.2002.

## ANEXOS

### ANEXO 1. PORCENTAJE DE MUESTRAS POSITIVAS PARA TOSFERINA, 2008-2012/ INDRE.

Año	Total muestras cultivo	de para (+) %	Cultivo (+) %	Total de muestras para PCR	PCR (+) %
2008	294		5.4	69	29.0
2009	736		6.3	220	11.4
2010	739		6.6	52	63.5
2011**	37		16.2	37	65
2012**	207		10.6	207	48.3

\*\*muestras tomadas por PCR múltiple.  
InDRE

Fuente:

### ANEXO 2. DEFINICIONES OPERACIONES DE TOSFERINA/ DGE.

CASO	DEFINICIÓN OPERACIONAL
C. sospechoso	Persona de cualquier edad con tos, sin importar los días de duración y con asociación epidemiológica con otros casos probables o confirmados. Esta definición se usa para la búsqueda activa de casos adicionales ante la presencia de casos probables, confirmados o atípicos, portadores, defunciones y en brotes.
C. probable	Persona de cualquier edad, con tos de 14 o más días de evolución y dos o más de las siguientes características; tos paroxística, en accesos, espasmódica o estridor laríngeo inspiratorio y uno o más de los siguientes datos: tos cianósante, hemorragia (conjuntival, petequias, epistaxis), leucocitosis con predominio de linfocitos; o historia de contacto con casos similares en las últimas 2 a 4 semanas previas al inicio del padecimiento. Nota: En esta definición se incluyen a los MENORES DE 3 MESES que puede manifestar sólo episodios de apnea o cianosis con o sin tos.
C. confirmado	Todo caso probable que identifique <i>B. pertussis</i> por cultivo o PCR, o si el contacto, conviviente o persona con asociación epidemiológica presenta aislamiento a <i>B. pertussis</i> .
C. de tosferina clínica	Todo caso probable que no cuenta con muestra, independientemente de sus cinco contactos.
C. de tosferina atípica	Todo caso sospechoso que tenga aislamiento de <i>B. pertussis</i> .
C. descartado	Todo caso probable en el cual su muestra y la de sus contactos sean negativas. En ausencia de muestras de contactos, solo se descarta el caso si se demuestra otra etiología por laboratorio.
Portador	Toda persona sin signos o síntomas de enfermedad respiratoria a quien se tomaron muestras por estar asociado epidemiológicamente con un caso probable o confirmado y cuyos resultados de cultivo o PCR son positivos para <i>B. pertussis</i>

### ANEXO 3. TOMA DE MUESTRA PARA TOSFERINA/ INDRE.

EXUDADO NASOFARÍNGEO

Procedimiento

Sentar al paciente y colocar su cabeza hacia atrás. Introducir las tres cuartas partes de un hisopo de dacrón o rayón (nunca de algodón) por las fosas nasales hasta alcanzar la nasofaringe, sin tocar los cornetes, tratando de provocar un acceso de tos al rotar suavemente y mantener entre 10 a 15 segundos y retirarlo rápidamente e introducirlo en un tubo con tapón de rosca que contenga el medio de transporte adecuado de acuerdo a la etiología que se sospeche.

Medio de transporte para Bordetella pertussis: un mililitro de solución salina estéril con cefalexina a una concentración de 40 µg/mL, el medio de transporte debe mantenerse en congelación hasta su utilización. Éste debe de almacenarse por no más de 2 meses. Este medio puede ser utilizado tanto para la técnica de PCR como para el cultivo, sin embargo el medio de transporte para cultivo es el Reagan Lowe (medio semisólido con sangre de caballo del 7 al 10 % o con sangre de carnero al 15% y cefalexina a una concentración final de 40 µg/mL.

# DICTAMEN DE COMITÉS



**CEIDIGE**

COMITÉ DE ÉTICA EN INVESTIGACIÓN  
DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA

CE- 0012-2015

México, D.F. a 11 de agosto 2015

**ASUNTO:** Dictamen

**Dr. Javier Montiel Perdomo**  
Director de Investigación Operativa Epidemiológica  
Francisco de P. Miranda 177 3er piso  
Col. Lomas de Plateros  
Deleg. Álvaro Obregón CP 01480

Realizada la revisión del Prot 0014/15 "Situación epidemiológica de la infección por B. *pertussis* en adolescentes y adultos referenciados al Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos en el periodo 2012 a 2014 en México" presentado por la Dra. Karla Ivonne Sifuentes de Santiago, el Comité de Ética en Investigación de la Dirección General de Epidemiología ha DICTAMINADO lo siguiente:

- En esta investigación se utilizara información de bases de datos por lo que se trata de un protocolo sin riesgo para la población.
- Se sugiere especificar en el protocolo que se garantizará la confidencialidad de los datos.
- Se identifican algunas faltas ortográficas, que es importante corregir.

Esta investigación se considera sin riesgo No requiere carta de consentimiento, por lo tanto se aprueba su realización. Al término de la misma, deberá enviar informe final. Si el presente estudio da origen a la publicación de un artículo deberá enviar copia del mismo a este Comité.

Atentamente

**Dr. Octaviano Humberto Domínguez Márquez**  
Presidente del Comité de Ética en Investigación

Ccp.-Expediente  
OHDM/RIR/

FRANCISCO DE P. MIRANDA No.177  
COL. LOMAS DE PLATEROS C.P. 01480  
DELEGACIÓN ÁLVARO OBREGÓN MÉXICO D.F.  
TEL. 53371769