



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO
PROGRAMA DE MAESTRÍA Y DOCTORADO EN CIENCIAS MÉDICAS,
ODONTOLÓGICAS Y DE LA SALUD

Seroprevalencia de *Bordetella pertussis* en el personal de enfermería y médicos residentes del Hospital Infantil de México, Federico Gómez

Tesis

Que para optar por el grado de Maestra en Ciencias de la Salud

Presenta:

Esperanza Navarrete Calzada

Director de Tesis:

Dra. Daniela de la Rosa Zamboni
Hospital Infantil de México, Federico Gómez

Comité Tutor:

Dra. Diana Vilar Comte
Instituto nacional de cancerología
Dr. Rodolfo Rivas Ruiz
Instituto Mexicano del Seguro Social

Ciudad Universitaria, Cd. México, 11 de Diciembre de 2017



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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

AGRADECIMIENTOS

En primer lugar agradecer a dios y a la vida por permitir que siga cumpliendo mis metas.

A mis padres Lino y Felipa que siempre están al pendiente de lo que hago y me apoyan en todo momento, por su amor infinito hacia a mí, que me impulsa para continuar y son mi más grande amor y orgullo

A la Universidad Nacional Autónoma de México por abrir sus puertas una vez más, para que siga superándome cada día.

A mi tutora la Dra. Daniela de la Rosa Zamboni que gracias sus enseñanzas y paciencia pude graduarme.

A mis hermanos Maday, Nora, José y Romario, gracias por estar ahí cuando los necesito, por apoyarme, por qué la vida y la maestría son más fáciles si ustedes están cerca, las cinco varas siempre unidas, los amo.

A mis amigos, Tere, Dani, Alfonso, Miguel, Ile, Estrella, Betsy, Danna, Magda y Xime compañeros de esta gran aventura llamada Maestría, con ellos fue más llevadero y divertido, gracias por todo.

A mis amigas y amigos que de alguna manera me apoyaron y me echaron porras para llevar acabo mi sueño.

A mis amigas que me apoyaron levantando encuestas y tomando muestras, muchas e infinitas gracias por su apoyo, sin ustedes no hubiera podido sola.

Gracias a todas las personas que creyeron en mi cuando yo no lo hice, gracias por ayudarme y apoyarme para llegar al final y poder graduarme

Por último gracias a todos los participantes del estudio ya que sin ellos no hubiera sido posible terminar este sueño.

Gracias.

Con amor Esperanza

ÍNDICE

	Página
1. Introducción	4
2. Marco teórico	6
3. Antecedentes	11
4. Epidemiología	23
5. Planteamiento del problema	33
6. Justificación	35
7. Pregunta de investigación	36
8. Hipótesis	37
9. Objetivos	38
10. Metodología	39
11. Consideraciones éticas	40
12. Tamaño de la muestra	43
13. Análisis estadístico	44
14. Logística del proyecto	45
15. Resultados	46
16. Discusión	50
17. Limitaciones	55
18. Conclusiones	56
19. Bibliografía	57
20. Anexos	63

1. Introducción

Bordetella pertussis es un patógeno exclusivo del humano, causante de Pertussis o tos ferina. Antes del uso universal de vacunas de *B. pertussis*, preparadas con células enteras, se reportaban hasta 270,000 casos de tos ferina cada año en los Estados Unidos (de hecho, la tasa real de casos se aproximaba a la tasa anual de nacimientos), lo que daba origen a 10,000 muertes a finales de los años 40's. Tan pronto como se introdujeron las vacunas contra tos ferina, en los países industrializados se observó un descenso de 1/100,000 habitantes en los reportes de la enfermedad.

En la actualidad, la Organización Mundial de la Salud estima que la prevalencia anual de tos ferina en el mundo es de 20 a 40 millones de casos y es causante de 200,000 a 400,000 fallecimientos, por lo que se considera una de las principales causas de muerte evitables mediante vacunación.

La infección por *Bordetella pertussis* es un problema de salud pública, que puede ser mortal en la edad infantil, se transmite de persona a persona y su principal reservorio son los adultos. Los reportes de brotes de tos ferina en hospitales, muestran que el caso índice de dichos brotes son personas adultas como médicos y enfermeras, que están en contacto directo con los pacientes.

En México, existe muy poca información sobre la epidemiología de la tos ferina en adolescentes y adultos. Es especialmente preocupante la incidencia en el personal de salud quienes por contacto con los pacientes, pudieran llegar a convertirse en fuente potencial de contagio de tos ferina. Por ello consideramos importante determinar la seroprevalencia de infección por *B.*

Pertussis en el personal de salud que está en contacto directo con niños hospitalizados, ya que estos datos podrían orientarnos para elaborar estrategias encaminadas a la prevención de la infección por *B. pertussis* en nuestro medio hospitalario.

2. Marco teórico

2.1 *Bordetella pertussis*

La tos ferina es la única de las pestes de la infancia que sobrevive inmutable al avance de la ciencia médica. La primera descripción de esta enfermedad fue en el siglo XVI, “la llamaban la tos de las fieras”. En el siglo XVII se complementaba la información sobre signos y síntomas de la enfermedad, pero no fue sino hasta el siglo XVIII, en donde se manifiestan grandes epidemias en Europa, todos los estudios que se habían realizado hasta ese momento no fueron útiles para definir el agente causal de la tos ferina, hasta que Bordet y Gengou en 1906 aislaron el patógeno, con un agar de sangre, papa y glicerol. ¹

Bordetella pertussis (*B. pertussis*) es el agente etiológico de la tos ferina, enfermedad prevenible por vacunación, que infecta exclusivamente al humano y se localiza en las vías aérea superiores. Los miembros del género *Bordetella* son cocobacilos gramnegativos, con un tamaño promedio de 0.5 µm de diámetro por 2 µm de longitud. Estos organismos se pueden observar como bacterias aisladas o en pares. Algunos son móviles, con flagelos peritricos. Estas son bacterias aerobias estrictas con metabolismo respiratorio y requieren nicotinamida y aminoácidos (ácidos glutámico y aspártico, prolina, alanina, cisteína y serina). ²

Bordetella pertussis coloniza los cilios del epitelio respiratorio de los mamíferos, aunque en general, se piensa que no invade los tejidos, algunos trabajos recientes han mostrado que la bacteria se encuentra presente en los

macrófagos alveolares. La bacteria es patógena para los seres humanos y posiblemente, para los primates superiores, pero no se conoce ningún otro depósito. ²

2.2 Bacteriología

Bordetella pertussis es internalizada por las células epiteliales pero no penetra las células de la submucosa ni produce bacteremia. Sin embargo, las toxinas producidas (Tabla 1) por el organismo pueden llegar a la circulación y producir efectos sistémicos. Los antígenos de *Bordetella pertussis* que han sido incorporados en las vacunas acelulares, así como otros componentes del microorganismo.

Tabla 1. Productos de *Bordetella pertussis* y su actividad biológica en humano.

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

2.3 Patogénesis

La transmisión de *Bordetella pertussis* ocurre por vía aérea, supera las defensas de la mucosa del tracto respiratorio superior y causa enfermedad en individuos sanos. El organismo ataca fuertemente a las células ciliadas a través de varias adhesinas. Aunque la TP (toxina pertussis) y FHA (Hemaglutinina filamentosa) son proteínas de ataque importantes, las proteínas fimbriales, PRN (pertactina), y BrkA también participan en este proceso^{3,4}. La bacteria no invade más allá de las paredes epiteliales del tracto respiratorio, pero la TP entra en la circulación y ejerce sus efectos biológicos de manera sistémica. TP, adenilato-ciclasa, y BrkA tienen efectos marcados en la función inmunitaria del hospedero.^{4,5} La adenilato-ciclasa induce la producción de altos niveles de AMP cíclico, interrumpiendo las funciones de varios tipos celulares del sistema inmune; TP inhibe la quimiotaxis de células fagocíticas en el sitio de inflamación; y la BrkA protege a la bacteria contra el ataque clásico del complemento. La citotóxina traqueal y la toxina termolábil están involucradas en el daño del epitelio que es tan característico de la enfermedad.^{5,6} Aunque esta secuencia puede explicar las manifestaciones de tos ferina, la patogénesis de la encefalopatía que puede complicar la enfermedad permanece incierta.⁷ Los mecanismos patogénicos sugeridos incluyen anoxia secundaria a paroxismos severos, alteraciones metabólicas, hipoglucemia y hemorragias intracraneales.⁷ Un efecto tóxico directo en el cerebro parece poco probable, ya que la inyección de cantidades importantes de TP activa en humanos adultos voluntarios no causa efectos adversos.⁸

2.4. Vacuna

La vacuna que se aplica actualmente en la cartilla nacional de vacunación es una formulación de Pertussis acelular de 2 componentes, combinada con otros antígenos, preparada a partir de Toxinas diftérica y tetánica detoxificadas con formaldehído y purificadas + componentes pertúsicos acelulares (PT y HAF).⁹

El esquema de vacunación en México, inicia en el lactante a partir de los 2 meses de edad, con 3 dosis como primovacuna y posteriormente una dosis de refuerzo a los cuatro años de edad.^{10,11} La vacunación en los adultos se recomienda en México solo para las mujeres embarazadas.

Estudios de **inmunogenicidad** llevados a cabo en lactantes un mes después de finalizar la prima vacunación han demostrado que el 100% de los lactantes desarrollaron niveles protectores de anticuerpos (> 0.01 UI/ml), dirigidos contra los antígenos diftérico y tetánico. Un mes después de la aplicación de las tres primeras dosis de la vacuna, los niveles de anticuerpos anti-TP y anti-HAF se multiplicaron por cuatro en 93% y en más del 88% respectivamente.^{10,11}

Todos los niños desarrollaron un nivel de anticuerpos anti-PRP > 1.0 $\mu\text{g/ml}$. Un estudio destinado a seguir la inmunogenicidad antipertúsica en los niños de 5-6 años de edad que habían recibido la primovacuna y el refuerzo con vacunas acelulares combinadas, mostró que los niveles de anticuerpos anti-TP y anti-HAF eran por lo menos equivalentes a los niveles observados en niños de la misma edad, vacunados con vacunas combinadas antipertúsicas de células enteras.^{10,12}

Reacciones adversas relacionadas a la vacuna

Reacciones locales: en las 48 horas siguientes a la vacunación se pueden observar reacciones en el sitio de inyección como dolor, induración y/o enrojecimiento. Reacciones sistémicas: en ocasiones se puede observar fiebre mayor a 40°C, irritabilidad, somnolencia, alteración del sueño y de la alimentación, diarrea, vómitos y llanto inconsolable y prolongado. Se observa muy raramente urticarias, erupciones cutáneas, convulsiones con o sin fiebre, durante las 48 horas siguientes a la vacunación.^{13,14}

3. Antecedentes

La tos ferina o pertussis es una infección aguda de las vías respiratorias, cuya descripción data del siglo XVI. Su manifestación principal es una tos prolongada con duración de algunas semanas.¹⁵ A principios del siglo XX, tos ferina fue una de las enfermedades más frecuentes de la infancia y una de las principales causa de mortalidad infantil. Antes de la disponibilidad de la vacuna en los años 40's, más de 200,000 casos de tos ferina se reportaban de manera anual en los Estados Unidos de América (EUA). Cuando se introdujeron las primeras vacunas celulares contra tos ferina, su incidencia disminuyó en más del 80% comparada con la era prevacunal.¹⁶

La tos ferina continúa siendo un problema de salud pública, incluso en países desarrollados con buenas coberturas de vacunación.¹⁷ La evidencia actual informa que esta enfermedad causa muertes en neonatos vulnerables y lactantes con esquemas de vacunación incompletos.^{18,19} En la última década varios países han reportado un incremento en los casos de infección por *B. pertussis* asociada con cambios en la frecuencia reportada por grupos de edad, identificándose un mayor número de casos en adolescentes y adultos^{20,21} que a su vez, constituyen una fuente de infección en los lactantes vulnerables.

En México, la tos ferina es un problema de salud pública vigente y su control presenta algunos obstáculos, como la sospecha clínica fuera de la etapa del lactante, la confirmación del diagnóstico, los esquemas de vacunación tardía o incompleta y la dificultad para limitar su transmisibilidad. La introducción de nuevas estrategias de vacunación en adolescentes y adultos, así como en las

mujeres embarazadas, contribuiría al control de la enfermedad y limitaría sus complicaciones.

a. Diagnóstico

Las manifestaciones clínicas de la tos ferina no son patognomónicas y las definiciones de caso utilizadas no son lo suficientemente sensibles o específicas para capturar todos los casos en todos los grupos etarios.²²

Las definiciones existentes de caso de tos ferina son antiguas y se basan en gran parte en la presentación clínica de los lactantes y niños pequeños. Sin embargo, se ha reportado una creciente carga de la enfermedad en adolescentes y adultos que manifiestan signos más sutiles.¹² A continuación se nombras algunas definiciones operaciones de caso de tos ferina con base en criterios clínicos.

3.1.1 Definiciones de caso de Tos ferina

Tabla 3.1.1. Criterios para la definición de Tos ferina en diferentes organismos y países del mundo

Organización/país, año	Criterio clínico
OMS, 2000	Un caso diagnosticado como pertussis por un médico o una persona con tos ≥ 2 semanas con 1º más de los siguientes síntomas: <ul style="list-style-type: none"> • Tos paroxística • Estridor inspiratorio • Vómito posterior a la tos o sin otra causa aparente
CSTE/CDC, 2010.	Tos ≥ 2 semanas con 1 o más de los siguientes síntomas: <ul style="list-style-type: none"> • Tos paroxística • Estridor inspiratorio • Vómito posterior a la tos o sin otra causa aparente
Francia, 2009	Tos ≥ 2 semanas con 1 o más de los siguientes síntomas: <ul style="list-style-type: none"> • Estridor inspiratorio • Vómito • Cianosis • Apnea
Canadá, 2009	<p><i>Casos sospechoso:</i> Uno o más de los siguientes sin otra evidencia de causa conocida:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tos paroxística de cualquier duración • Tos con Estridor inspiratorio • Tos con vómito al final o náuseas o asociada con apnea <p><i>Caso Probable:</i> Tos en las últimas 2 semanas o más, en ausencia de pruebas de laboratorio y no relacionado epidemiológicamente a un confirmado por laboratorio, Y ≥ 1 de los siguientes síntomas, sin otra causa conocida:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Tos paroxística de cualquier duración • Tos con Estridor inspiratorio • Tos con vómito al final o náuseas o asociada con apnea

Fuente: Clin Infect Dis 2012;54(12):1756–64

Abreviaturas: OMS: Organización Mundial de la Salud. CSTE: Consejo de Epidemiólogos Estatales y Territoriales. CDC: Centros para el control y prevención de enfermedades.

Con la conciencia actual de que es común que se presenten casos de tos ferina en adolescentes y adultos, y que la enfermedad se manifiesta de diferente manera en las personas mayores, se han propuesto por parte de la

Iniciativa Global de tos ferina (Tabla 3.1.2), nuevas definiciones de caso de tos ferina, por grupo de edad. ¹²

Tabla 3.1.2. Criterios de la Iniciativa Global de tos ferina para la definición de caso de pertussis con propósitos de vigilancia.

Enfermedad tusiva en una persona sin fiebre o con fiebre de bajo grado		
Edad 0-3 meses	4 meses – 9 años	> 10 años
Tos y coriza sin fiebre o con fiebre mínima, MÁS: -Estridor, O -Apnea, O -Vómito posterior a la tos, O -cianosis, O -convulsiones -neumonía -Exposición estrecha a un adolescente o adulto (usualmente miembro de la familia) con tos prolongada sin fiebre	Tos paroxística sin fiebre o con mínima fiebre MÁS: -Estridor, O - Apnea, O - Vómito posterior al a tos -Convulsiones -Empeoramiento de la sintomatología durante la noche -Neumonía -Exposición estrecha a un adolescente o adulto (usualmente miembro de la familia) con tos prolongada sin fiebre	Tos paroxística, no productiva, de 2 semanas de duración, sin fiebre, MÁS: -Estridor, O -Apnea, O -Episodios de diaforesis entre los paroxismos O -Vómito posterior a la tos -Empeoramiento de los síntomas durante la noche

Fuente: Clin Infect Dis 2012;54(12):1756–64.

Finalmente, el diagnóstico de tos ferina se confirma mediante el aislamiento del agente etiológico en cultivo de Bordet-Gengou o la detección de antígenos o ácidos nucleicos producidos por el microorganismo.

3.1.2. Cultivo

La confirmación de *B. pertussis* por cultivo continua siendo difícil. El cultivo tomado de la nasofaringe de los pacientes sintomáticos es el estándar de oro para el diagnóstico de tos ferina. Se incrementa la posibilidad de aislar al microorganismo cuando se inocular inmediatamente una muestra de aspirado nasofaríngeo en un medio de cultivo fresco, el tiempo de incubación debe ser de 4 a 10 días. En la fase inicial de la enfermedad (cuando se presenta la tos

paroxística, el microorganismo ha disminuido en número considerablemente hasta desaparecer de la nasofaringe).²²

3.1.3. Pruebas de detección de antígenos

La utilidad de la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) como prueba diagnóstica se encuentra bien establecida. Los estudios basados en PCR han demostrado una alta sensibilidad, por lo que la han colocado actualmente como la prueba diagnóstica de elección.²²

La prueba de PCR ofrece la ventaja de que el microorganismo no requiere estar viable para su detección, además es rápida, sensible (61%) y específica (88%), para el diagnóstico de tos ferina.¹¹ El tiempo ideal para realizar esta prueba es dentro de las primeras 4 semanas después del inicio de la tos. La PCR puede permanecer positiva posterior a la administración de medicamentos hasta por una semana.

Hasta el momento las secuencias de iniciación más frecuentemente utilizadas son la IS481 y la IS1001.¹¹ La IS481 tiene la mayor sensibilidad diagnóstica pero no es específica de *B. pertussis* pues se han reportados casos de reacción cruzada con *B. holmesii* y *B. bronchiseptica* debido a que comparten cierto número de copias de genoma.²² La PCR es más sensible que el cultivo bacteriano y ofrece resultados en menor tiempo, sin embargo es importante seguir realizando el cultivo, para analizar la evolución de este patógeno y vigilar eventuales variantes que puedan ser antigénicamente diferentes a las cepas vacunales.

3.1.4. Diagnóstico serológico

Los métodos serológicos tradicionales para medir la respuesta inmune a *B. pertussis* incluyen: aglutinación, hemaglutinación indirecta, neutralización de

toxinas, inmuno-fluorescencia indirecta, fijación del complemento y ELISA. Sin embargo, estas pruebas no proveen de una alta sensibilidad o especificidad de la respuesta inmune a la infección por *B. pertussis* o vacunación. La prueba más utilizada es la determinación de anticuerpos IgG e IgA contra la toxina pertussis y FHA, ¹¹ por medio de la técnica de ELISA, siendo más sensibles y específicos los anti TP ya que este factor de virulencia no se expresa en otras especies del género *Bordetella*. La IgG se eleva tanto en infección natural como en reinfección y vacunación, de manera que su interpretación está sujeta a valores de corte. ²³

Las pruebas serológicas son útiles cuando se observa un incremento significativo del título de anticuerpos entre las muestras de la fase aguda y de convalecencia. Cuando se utiliza una prueba serológica única, el tiempo óptimo para la toma de la muestra es entre 2 y 8 semanas posterior al inicio de la tos, cuando los títulos de anticuerpos se encuentran en su nivel más alto. Cuando se realiza una prueba pareada la primera muestra debe tomarse al inicio de los síntomas y la segunda muestra 4 a 6 semanas después. Dado estos inconvenientes, esta prueba no se encuentra ampliamente difundida o estandarizada, en la población general.

Tabla 3.1.4.1 Pruebas diagnósticas para Tos Ferina

Prueba	Sensibilidad^{15,16}	Especificidad^{16,17}	Tiempo óptimo	Ventajas	Desventajas
Cultivo	53%	100%	<2 semanas desde el inicio de la tos	Muy específica (100%)	Baja sensibilidad, retraso 7-10 días entre la recolección de la muestra y el diagnóstico
PCR	61%	88%	<4 semanas desde el inicio de la tos	Prueba rápida. Más sensible que el cultivo. El organismo no requiere estar viable. Positiva después del inicio de antibióticos	Se debe realizar del inicio de la tos hasta 4 semanas después del inicio de los síntomas
Serología pareada ¹⁵	90-92%	72-100%	Al inicio de los síntomas y 4-6 semanas después	Efectiva para indicar que se montaron anticuerpos de respuesta	Diagnóstico tardío, no aprobada por la FDA. No está estandarizada.
Serología única ¹⁵	36-76%	99%	Por lo menos 2 semanas después del inicio de la tos, idealmente 4-8 semanas posterior al inicio de la tos	Útil para el diagnóstico tardío o posterior al uso de antibióticos	No estandarizada. Posiblemente puede confundir con una vacunación reciente. No hay valores de corte diagnósticos validados.

3.2. Definición operacional

Caso probable

- Persona de cualquier edad, con tos de 14 o más días de evolución y con dos o más de las siguientes características: paroxística, en accesos, espasmódica o estridor laríngeo inspiratorio y uno o más de los siguientes datos: cianosis, hemorragia (conjuntival, petequias, epistaxis), biometría hemática con leucocitosis con predominio de linfocitos o haber estado en contacto con casos similares en las últimas 2 a 4 semanas previas al inicio del padecimiento. Los menores de 3 meses pueden manifestarse sólo como episodios de apnea o cianosis.²⁴

Caso confirmado

- Todo caso probable que tenga aislamiento de *B. pertussis* (Bp) ya sea por cultivo o PCR, o si el contacto, conviviente o persona con asociación epidemiológica presenta aislamiento de *Bordetella pertussis*.²⁴

Caso de tos ferina clínica

- Todo caso probable que no cuenta con muestra, independientemente de sus cinco contactos.²⁴

Portador asintomático

- Toda persona sin signos o síntomas de enfermedad respiratoria a quien se tomó muestras por tener AE con un caso probable o confirmado y su resultado sea positiva a *Bordetella pertussis*.²⁴

3.3. Tratamiento

En 2005, el centro para la prevención de enfermedades, por sus siglas en inglés CDC, emitió directrices para agentes antimicrobianos recomendados para el tratamiento y profilaxis postexposición de la tos ferina. El macrólido eritromicina, claritromicina, y azitromicina son preferidos para el tratamiento de la tos ferina en personas 1 mes de edad y mayores. Para los bebés menores de 1 mes, azitromicina es preferido; eritromicina y claritromicina no se recomienda. Para la profilaxis de posexposición, un macrólido puede administrarse si la persona no tiene ninguna contraindicación para su uso.²³

La administración precoz (en fase catarral) de macrólidos puede reducir la intensidad y duración de la sintomatología, así como la contagiosidad. De todos modos, en el mejor de los casos, el efecto sobre la clínica es escaso, y es nulo si se inicia a partir del día 14-21 del inicio de la tos paroxística, ya que en las tres primeras semanas de esta etapa hay expulsión de *Bordetellas*.^{24,2}

3.4. Prevención

Las vacunas contra tos ferina han sido parte de la inmunización rutinaria pediátrica por más de 50 años, lo que ha dado por resultado una disminución importante en la incidencia de la enfermedad.

Las vacunas anti tosferina de células enteras consisten en suspensiones de *B. pertussis* inactivadas, fue la primera vacuna para tratar de erradicar la enfermedad, sin embargo esta vacuna presentaban infinidad de eventos adversos, tanto así que algunos países como Suecia prohibió su aplicación durante varios años.

En 1980 se introdujeron las vacunas acelulares, la cual muestra ser efectiva y con menos efectos adversos. Sin embargo estudios muestran que su duración es menor que la vacuna de células enteras. A pesar de eso, la vacunación, ni la infección natural inducen inmunidad a largo plazo, por lo que las reinfecciones son frecuentes. Múltiples estudios sugieren que la inmunidad después de la vacunación disminuye hasta desaparecer aproximadamente a los 10 años de edad, dando lugar a una creciente población de adolescentes y adulto susceptibles.²⁶ Estos adolescentes y adultos son a menudo fuente de infección para niños no inmunizados o parcialmente inmunizados, quienes tienen el mayor riesgo de complicaciones y mortalidad.²⁷

El esquema que se utiliza en México en lactantes a partir de los 2 meses de edad consta de 3 dosis como primovacunación (2, 4 y 6 meses de edad) y posteriormente una dosis de refuerzo un año después de la última dosis de la primovacunación. A los 4 años de edad se administra un refuerzo con DPT.²⁴

En la actualidad, únicamente Austria, Australia, Canadá, Alemania y EUA recomiendan la vacuna contra *pertussis* en adolescentes como quinta o sexta dosis. Este refuerzo ha sido recomendado en Austria y EUA para la población general y en Alemania para grupos de alto riesgo como parientes cercanos, cuidadores de lactantes y los trabajadores de la salud.²⁸

Existen diferentes recomendaciones para la aplicación de la vacuna compuesta por el toxoide tetánico, toxoide diftérico reducido y pertussis acelular (Tdpa) propuestas por el Comité Asesor de Prácticas en Vacunación (ACIP) de CDC, la Academia Americana de Pediatría y otros organismos no

oficiales, que incluyen la aplicación de la vacuna en adolescentes y adultos y otros grupos de alto riesgo como los trabajadores de la salud.

3.5. Manifestaciones clínicas de la enfermedad en niños

Las manifestaciones clínicas de la infección por *B. pertussis* varían dependiendo de la edad, la inmunización o infección previa, la presencia de inmunidad pasiva y otros factores como grado de exposición, la genética del hospedero, el genotipo del organismo y factores adquiridos. El periodo de incubación varía de 6 a 20 días, pero la mayoría de los casos se presentan entre los 7 a 10 días posteriores a la exposición.^{11,15, 29}

Las manifestaciones clínicas en lactantes y niños no inmunizados se agrupan en tres periodos: catarral, paroxística y convaleciente. La presencia de fiebre es rara durante el curso de la enfermedad, con excepción de la fase catarral, en que se puede presentar en bajo grado.¹⁵ El Periodo catarral dura desde pocos días hasta una semana. Las manifestaciones clínicas en esta fase son indistinguibles a las de una infección leve del tracto respiratorio alto (rinorrea, lagrimeo y tos seca moderada). Durante la transición a la fase paroxística, la tos incrementa en frecuencia y gravedad y ocurre en paroxismos. El periodo paroxístico puede durar entre 2 y 6 semanas y se caracteriza por 5 a 10 episodios de tos forzada durante una sola fase espiratoria. Se puede oír un estridor (*whoop*) al final de la tos paroxística, como un intento del niño de inspirar a través de una glotis estrechada y espasmódica. Estos accesos pueden ocurrir varias veces al día (docenas) y pueden ser más graves durante la noche. En el periodo de convalecencia la tos disminuye en frecuencia y gravedad. Este periodo dura alrededor de 2 semanas, pero puede tomar meses para que el lactante se restablezca por completo.

Pueden ocurrir exacerbaciones durante infecciones respiratorias virales subsecuentes.²¹

3.6. Manifestaciones de la enfermedad en adolescentes y adultos

Entre los pacientes que fueron vacunados en la infancia, especialmente los adolescentes y adultos, una tos persistente puede ser la única manifestación de tos ferina. Los síntomas comunes en adolescentes incluyen tos prolongada por más de 4 semanas, tos nocturna y tos que se agrava al comer o beber. La tos espasmódica, vómito posterior a la tos, estridor y cianosis ocurren con menor frecuencia.²⁹

Diversos estudios han documentado que entre el 13% y 32% de los adolescentes y adultos con una enfermedad que implica tos con una duración de 6 o más días, tienen evidencia serológica de infección con *B. pertussis*.²⁴

Los síntomas y complicaciones de la infección por pertussis reportados en dichos estudios son diferentes a los reportados en niños. Los síntomas faríngeos se reportaron en un tercio de los adultos con pertussis. Episodios de sudoración se reportaron en 40% a 50% de los adultos mayores de 30 años. Aunque en el 70% a 99% de los adolescentes y adultos con tos ferina se refiere una tos paroxística, la frecuencia de otros síntomas fue más variables: estridor en 8-82% y vómito posterior a la tos en 17-50%.¹³

Un estudio en Canadá reportó las características clínicas de tos ferina en 88 adultos con enfermedad confirmada por laboratorio. Una gran proporción de los casos (49%) se observaron en individuos entre 20 a 39 años de edad. Pertussis estuvo presente manifestándose como tos prolongada en 33% de los participantes entre 12 a 19 años de edad, 15% de los de 20 a 39 años, 19% de 40 a 59 años y en 16 en los mayores de 60 años de edad.

Debido a que la tos ferina se considera a menudo una enfermedad de la infancia, los síntomas de esta enfermedad pueden no ser reconocidos en los adultos durante días o semanas, lo que resulta en la transmisión a otras personas, tanto en la comunidad como en los centros de atención de la salud. Un estudio en estudiantes universitarios encontró que la mediana de duración de la tos antes del diagnóstico fue de 21 días entre los adolescentes con tos ferina.⁶ Otro estudio encontró que la duración media de la enfermedad antes del diagnóstico en 14 casos en adultos fue de 12 días, además fue frecuente que los pacientes acudieran varias veces a consulta antes de que se les hiciera el diagnóstico.⁷

El diagnóstico diferencial de la infección por pertussis en adolescentes y adultos incluye otras causas de tos crónica como: asma, enfermedad por reflujo gastroesofágico, broncoespasmo posterior a una infección viral, sinusitis crónica, tuberculosis, infección por *Chlamydia* o *Mycoplasma*, otras enfermedades pulmonares crónicas y enfermedades malignas.¹³ Por todo lo anterior, los adolescentes y adultos con síntomas leves o moderados de tos ferina rara vez son diagnosticados.

4. Epidemiología

En la era prevacunal el número de casos reportados de tos ferina alcanzaba proporciones epidémicas cada 2 a 5 años.^{15,31} La vacunación universal pediátrica contra tos ferina y la consecuente reducción en la incidencia de la enfermedad, no parecen alterar estos intervalos, sugiriendo que continúa la circulación endémica del microorganismo en la comunidad. No existe un patrón estacional consistente. Algunos estudios han reportado un pico

estacional en verano, otros han fallado en demostrar picos estacionales o han indicado que los picos son más probables en los meses de invierno.²¹

La tos ferina se adquiere a través de la transmisión directa por contacto respiratorio estrecho. La transmisión vía indirecta por gotas aerolizadas o por microorganismos en fómites o polvo, ocurre de manera extraordinaria. La tos ferina es altamente contagiosa, presenta una tasa de ataque de 90% para contactos domiciliarios susceptibles.²⁰ Las frecuencias de transmisión en centros escolares varía de 50% a 80%. Se puede presentar la enfermedad a cualquier edad. Los niños son susceptibles dentro del primer año de vida, en las primeras semanas o meses de vida, cuando la mortalidad por tos ferina es más alta. Anteriormente se creía que padecer la enfermedad confería inmunidad de por vida pero actualmente se sabe que no es así. Aunque la tos ferina no se ha percibido como un problema serio más allá de la infancia, los adolescentes y adultos experimenta una carga significativa de la enfermedad pero con manifestaciones atípicas.^{29,32}

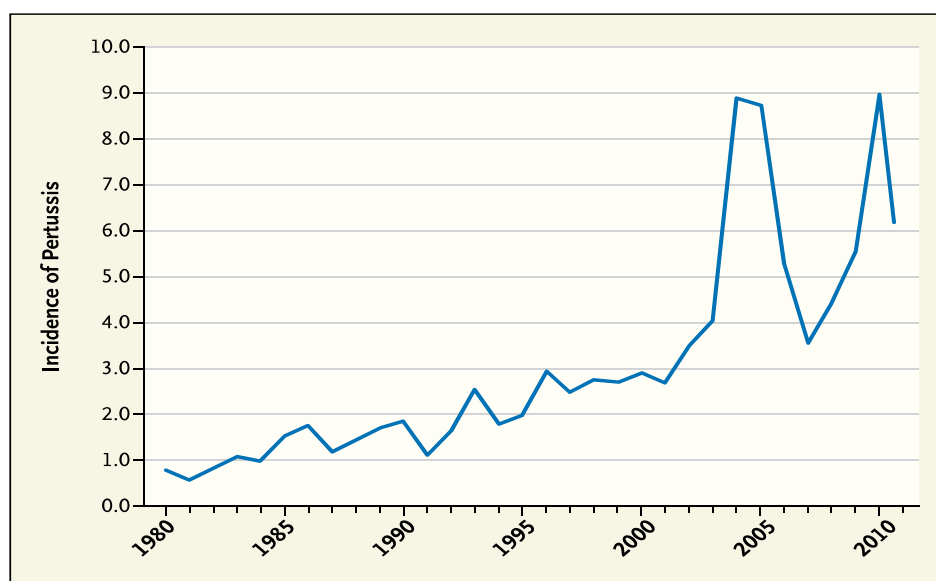
La vacuna confiere inmunidad aproximadamente 10 años, desde el primer año de aplicación, la inmunidad disminuye, por lo que los adolescentes que han perdido la inmunidad protectora contra *B. pertussis* se encuentran en riesgo de padecer la enfermedad, por lo tanto representan un importante reservorio de la infección para otros adolescentes y para lactantes no inmunizados o parcialmente inmunizados. Moore y Mathias encontraron que el pico de susceptibilidad para presentar tos ferina se produce durante la adolescencia temprana.³³

Tos Ferina como problema de salud pública mundial

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estima que anualmente ocurren de 20 y 40 millones de casos y 200 a 400 mil muertes debidas a tos ferina; 90% de ellas en países en vías de desarrollo. La tasa de letalidad en países en vías de desarrollo puede llegar hasta un 4% en los menores de 12 meses. En América, la Organización Panamericana de la Salud (OPS) estima la ocurrencia anual de 20 a 30 mil casos. En el periodo 2000-2010 se notificaron un total de 226,185 casos, los cuales, independientemente de la alerta emitida por la OPS, empezaron a incrementarse en la región a partir de 2007.³⁴

En Estados Unidos la vacunación contra tos ferina en la población infantil ha reducido la enfermedad en un 90% desde 1940. Sin embargo, el número de casos se ha incrementado a través del tiempo, principalmente en adolescentes entre 10 y 19 años de edad. Entre 1982 y 2002 se observó un incremento lineal en la tasa de infección por *B pertussis* que llegó hasta 3.1 casos por 100 000 habitantes. Esta tasa aumentó notablemente hasta 8.8 casos por 100 000 habitantes en 2004.³⁵ En 2005 y 2010 ocurrieron sustanciales epidemias en dicho país.³⁶ Durante el 2012 se incrementó el caso de brotes de tos ferina reportados en Estados Unidos (Figura 4.1). Para noviembre de 2012, 49 estados y Washington D.C. habían reportado un incremento en la enfermedad comparado con el mismo periodo de tiempo en 2011.³⁵ En abril del 2012 se declaró una epidemia de tos ferina en Washington. Durante el 2012, se reportaron 4,783 casos en todo el estado, en comparación con 965 casos reportados en el 2011 y 608 en el 2010.³⁶

Figura 4.1. Incidencia de Pertussis en Estados Unidos de 1980-2011



Incidence of Pertussis per 100,000 Population in the United States, 1980–2011.

Data are from the Centers for Disease Control and Prevention.

Fuente: N Engl J Med 2012; 367(9):785-787.

En los países en vías de desarrollo existe evidencia de una elevada carga de enfermedad por tos ferina, con cerca de 50 millones de casos anuales y 400 mil muertes, con una letalidad que puede ser tan alta como el 4% en niños menores de 12 meses de edad. La vigilancia en los países de Latinoamérica se basa en datos de archivos que documentan la tendencia de la enfermedad, con serias limitaciones en la identificación etiológica, reportes, definición de caso, diagnóstico específico de laboratorio, colección de información y análisis. Todos elementos claves para la implementación de medidas apropiadas de prevención y control.

Según estimaciones de la OMS, la región de América fue responsable de aproximadamente 7% de los casos de tos ferina en el mundo durante el año 2005. Excluyendo Canadá y EUA, un total de 6.936 casos fueron notificados en el año 2006, cuya distribución en orden decreciente fue la siguiente: Argentina (1.607), Chile (1.285), Venezuela (1.183), Costa Rica (1.037),

Brasil (797), Colombia (233), México (171), Nicaragua (148), Honduras (138) y Panamá (132), entre otros.^{29,37}

En Latinoamérica, de acuerdo a la información de la OPS, la vacunación contra *B. pertussis* estimada a través de las coberturas con 3 dosis de DPT ha tenido un fuerte impacto en la incidencia de la enfermedad. Para el 2007 la cobertura fue del 93%; sin embargo a pesar de estas altas coberturas de vacunación, el control de tos ferina se ve limitado por las epidemias recientes en Costa Rica (2006-2008), Argentina (2006-2007) e importantes incidencias en Colombia, Venezuela y Panamá, entre otros.

Costa Rica reportó 278 casos de tos ferina durante el 2007, con 46%, identificando en niños menores de 1 año y proporciones significativas en adolescentes y adultos, incluso en adultos mayores de 65 años. Argentina reportó, 1284 casos, con una mayor proporción en menores de 2 años y notorio incremento en adolescentes y adultos.³⁸

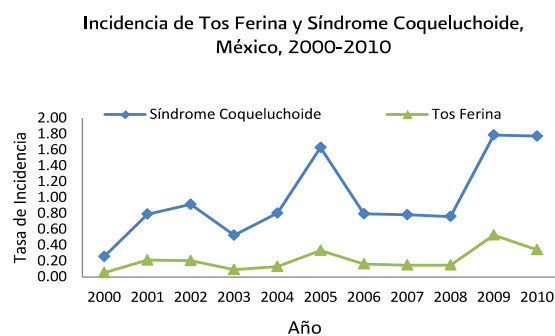
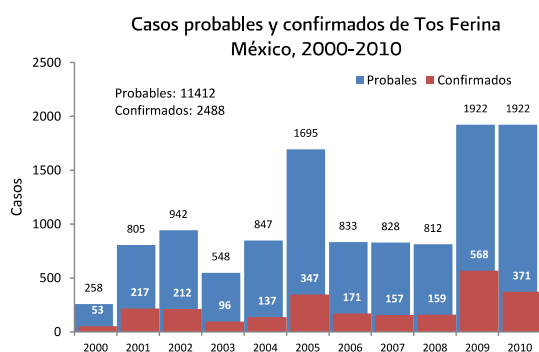
Vigilancia epidemiológica en México

La vigilancia epidemiológica de Tos Ferina se realiza a través de un Sistema Especial, creado para su efecto en 1990. Tos ferina es una de las enfermedades prevenibles por vacunación, de notificación obligatoria e inmediata y que requiere de estudio de caso o estudio de brote. En el Sistema Nacional para la Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) se concentraba hasta 1994 el registro por notificación de los casos de Tos Ferina 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 Tos Ferina, pero en las que no se puede demostrar la

presencia de *B. pertussis*. Al conjunto de estas enfermedades se les denominó síndrome coqueluchoide.³⁴

En México, en las últimas dos décadas se ha tenido un comportamiento irregular de la enfermedad, con presencia de brotes cada cinco años, los cuales han afectado a los diferentes grupos etarios. Sin embargo, la carga de enfermedad es mayor en los menores de cinco años de edad y en especial en los menores de un año.³⁴

La distribución de Tos Ferina en México muestra un cambio importante en la presencia de casos y en la incidencia a lo largo del periodo 1935-2010. Sin embargo, la frecuencia de brotes epidémicos ha respetado el rango de años que caracteriza esta enfermedad, cada 3 a 5 años. A partir de 1975, se advierte una reducción considerable de la tasa de incidencia siendo ésta del 90% en relación con la tasa estimada en 1971. En años subsecuentes los casos, han mantenido patrón oscilatorio similar al observado en otros países, con exacerbaciones cada tres a cinco años. En la década 2000-2010 se registraron en el Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de Tos Ferina 11,412 casos probables y 2 488 casos confirmados.³⁴



Fuente: Base de datos del Sistema Especial de Vigilancia Epidemiológica de Tos Ferina 2000-2010.

En México, para 2010 se registró una reducción de la infección por *Bordetella pertussis*, para posteriormente aumentar a 455 casos en 2011 (incremento de 19%). Este último aumento debe tomarse con reserva, ya que a diferencia de la primera medición, realizada por cultivo, en 2011 se implementó el diagnóstico mediante reacción en cadena de la polimerasa (PCR) que cuenta con una mayor sensibilidad y especificidad que el método tradicional (cultivo).³⁹

Durante el 2011 los estados más afectados fueron Sonora (61 casos y tasa de 2.39 por 100,000 habitantes), Nuevo León (75 e incidencia de 1.65), Tamaulipas (46 casos y tasa de 1.41), Chiapas (47 e incidencia de 1.02) y Jalisco (43 casos y tasa de 0.60). Estas entidades concentraron 60% de los casos del país.³⁹

En México se han realizado al menos cuatro encuestas seroepidemiológicas de detección de anticuerpos anti-pertussis en población menor de 15 años; la última fue hace 30 años, por lo que los datos con que se cuenta para calcular la seroprevalencia de la enfermedad no corresponden al estado actual de la tos ferina.^{27,40} En la última seroencuesta, llevada a cabo en México en 1987, se determinaron anticuerpos medidos por aglutinación que se correlacionan con el poder protector de la vacuna, en 25 666 muestras de sueros de niños de 1 a 15 años de edad. Se consideraron positivos los títulos iguales o mayores a 1:16 y 1:32 y se encontró un 65% y 40% de seropositividad respectiva para cada dilución. Se observaron títulos menores en los niños residentes en áreas rurales o los que fueron clasificados con nivel socioeconómico bajo.¹⁰

Entre 2002 y 2003 se realizó un estudio transversal para determinar la frecuencia de tos prolongada (>14 días) en 14 escuelas secundarias en la Ciudad de México, incluyendo 12,273 adolescentes fueron evaluados. Se documentaron 62 casos de tos prolongada (5 por cada 1,000), de los cuales 20 (32.8%) casos positivos para *B. pertussis* identificada mediante PCR. También fueron positivos 16 (10%) de 152 contactos escolares y 8 (27.6%) de 29 contactos familiares.²⁴

Bordetella pertussis en los trabajadores de la salud (TDS)

El aumento en incidencia de la tos ferina en los adultos tiene relación directa con la epidemiología de la tos ferina en los trabajadores de salud. En 1994, Wright y colaboradores estudiaron los niveles de anticuerpos contra pertussis en sangre, en una muestra por conveniencia de 73 empleados del servicio de urgencias⁴¹ 99% de los TDS refirieron haber recibido el esquema de vacunación completo contra pertussis en la infancia. Cuando se compararon los títulos geométricos contra la toxina pertussis y hemaglutinina filamentosa (expresados en unidades ELISA), se observó que los títulos de anticuerpos de los TDS eran similares a los obtenidos de adultos que no habían recibido la vacuna contra pertussis en la infancia y fueron considerablemente menores a los títulos de anticuerpos reportados en niños y adultos posterior a la vacunación. Esto demostró que los TDS tenían niveles de anticuerpos específicos contra pertussis bajos, poniéndolos en riesgo de adquirir la infección de niños y adultos, y subsecuentemente presentar el riesgo de transmitirla a pacientes susceptibles.⁴¹

En 1999 nuevamente Wright y colaboradores estudiaron la incidencia de infección por *B. pertussis* en TDS. Las tasas de incidencia anual de tos ferina

fueron de 1.3% (IC 95%, 0%-3.5%) entre 106 residentes y de 3.6% (IC 95%, 0%-9.6%) entre 39 enfermeros y médicos de un servicio de urgencias.³⁴

Dentro de estos TDS se documentaron casos sintomáticos y asintomáticos. Los residentes que presentaron infección por *B. pertussis* tenían el antecedente de haber recibido durante la infancia el esquema completo de vacunación contra pertussis.¹⁴

Otro estudio serológico en 51 trabajadores de la salud, encontró que 90% de los sujetos estudiados tuvieron un aumento significativo de los anticuerpos contra uno o más antígenos de pertussis durante un período de estudio de 5 años.⁴² En dicho estudio se calculó una tasa media anual de infección del 33%. Debido a que este fue un estudio serológico, no se contó con información clínica suficiente para describir y determinar la cantidad de TDS que habían presentado manifestaciones clínicas.

Es importante destacar que los trabajadores de salud pueden ser una fuente de infección para los lactantes. Varios estudios de brotes de tos ferina han documentado que los bebés pueden adquirir la tos ferina después de la exposición al personal de la salud que se encontraban infectados.^{4,43}

En 2008, Cramer y Heininger describieron un brote de tos ferina en un hospital pediátrico generado por una enfermera de 62 años de edad que presentaba tos paroxística y dificultades para dormir de 3 semanas de duración. El diagnóstico se realizó por PCR. Se identificaron 25 trabajadores de la salud expuestos al caso índice, de éstos 7 presentaban síntomas de una enfermedad tusiva en dicho momento. 2 de los pacientes sintomáticos fueron positivos para *B. pertussis* por medio de PCR y recibieron tratamiento.

El resto de TDS expuestos recibió profilaxis. Este ejemplo remarca la dificultad para la detección temprana de tos ferina en adultos.⁴⁴

También en 2008, Alexander y colaboradores describieron un brote de tos ferina en una unidad de cuidados intensivos neonatales en un hospital en Londres. 2 neonatos fueron diagnosticados con tos ferina a través de PCR. Una enfermera de 42 años de edad fue identificada como la fuente de la infección. Se administró profilaxis de manera masiva a 120 TDS y 27 neonatos que fueron catalogados como potencialmente expuestos.³

Los CDC analizaron en 2006 tres brotes de pertussis que se presentaron en los estados de Kentucky, Oregon y Pennsylvania en 2003.⁴ En esta ocasión los casos índice fueron 2 médicos y 1 enfermera que atendieron a 3 neonatos con cuadros incipientes de pertussis que no fueron diagnosticados en ese momento. Debido al retraso en la realización del diagnóstico, hubo diseminación de la infección, siendo un total de 577 contactos, entre pacientes, médicos, familiares y demás personal de salud, 17 de estos tuvieron una muestra positiva para pertussis, el resto tomaron profilaxis.

5. Planteamiento del Problema

La tos ferina es una enfermedad reemergente de la niñez, prevenible por vacunación, sin embargo estudios recientes muestran cambios epidemiológicos, con aumento de la enfermedad en adolescentes y adultos, siendo la disminución de la inmunidad por la vacuna o la enfermedad natural una de las principales causas.

Los estudios señalan que a partir de los 6 años, los anticuerpos proporcionados por la vacuna disminuyen, dejando susceptibles a la población alrededor de la adolescencia. Siendo una enfermedad considerada de la infancia, la falta de sospecha clínica y de síntomas típicos en los adultos hace difícil su diagnóstico. La tos de más de dos semanas de duración puede ser el único síntoma de la enfermedad en los adultos.

Los adultos que tiene mayor asociación con la enfermedad son aquellos que tienen contacto con niños como los padres, maestros y el personal de salud.

Estos últimos han sido relacionados con brotes de Tos Ferina a nivel hospitalario, que representa un peligro para los pacientes menores que no han terminado su esquema de vacunación, ya que la tos ferina puede ser mortal en los primeros años de vida.

En países desarrollados ha sido de suma importancia tener el panorama general de la enfermedad, por lo que realizan seroencuestas, a personas que presentan tos de más de dos semanas de duración así como a personas sanas. En México la última seroencuesta que se realizó fue en 1986, por lo que los datos que tenemos tienen aproximadamente 30 años.

Es necesario conocer los niveles de anticuerpos de la población para determinar la carga de la enfermedad y tomar medidas necesarias para reducir la incidencia de la misma. El estudiar la seroprevalencia en personal del hospital Infantil de México, es especialmente importante debido a que es un hospital de tercer nivel de atención donde se atiende población de todo el país, pacientes con diferentes enfermedades, con el sistema inmunológico deprimido, pacientes prematuros, los cuales son susceptibles a contraer enfermedad grave por *B. pertussis*.

6. Justificación

La tos ferina es un problema de salud pública mundial en la actualidad, afecta a adolescentes y adultos. En la última encuesta de seroprevalencia realizada en México en 1986 se reporta que los portadores de mayor frecuencia son las personas mayores de 15 años.

Es necesario realizar una seroencuesta reciente que permita valorar la situación actual de México con respecto a esta enfermedad, teniendo como resultado la detección de casos asintomáticos así como los casos de las personas con tos de varias semanas de duración que no han sido diagnosticadas. La cuantificación de los anticuerpos es una herramienta eficaz para tener una noción aproximada de la carga de la enfermedad y su distribución en la población.

La nueva evidencia daría la pauta para la valoración de aplicación de la vacuna en personas adultas. En algunos países Europeos así como en Estados Unidos, se han realizados cambios en los esquemas de vacunación agregando una quinta dosis en la adolescencia y una dosis adicional a los adultos en riesgo como el personal de salud.

El personal de salud médicos y enfermeras están en contacto con pacientes que aún no han completado su esquema de vacunación o son pacientes inmunocomprometidos, en los cuales la enfermedad puede ser mortal.

7. Pregunta de investigación

Se plantea la siguiente pregunta de investigación ¿Cuál es la Seroprevalencia de *Bordetella pertussis* en el personal de enfermería y médicos residentes del Hospital Infantil de México, Federico Gómez?

8. Hipótesis

El personal de enfermería y médicos residentes del Hospital Infantil de México, Federico Gómez tienen una Seroprevalencia de al menos 15% de anticuerpos anti-PT mayores a 4 UI/mL positivos para *Bordetella pertussis*

Hipótesis secundaria

Los factores que se asocian a la *Bordetella pertussis* positiva son: la edad, el sexo, ocupación, servicio, tiempo en el hospital y el servicio, tos de más de semanas de duración.

9. Objetivos

Objetivo general

Estimar la Seroprevalencia de *Bordetella pertussis* en el personal de Enfermería y Médicos Residentes del Hospital Infantil de México, Federico Gómez

Objetivo secundario

Identificar factores de riesgo que se asocian con *Bordetella pertussis*

Objetivos específicos

- Describir las características sociodemográficas de los médicos y enfermeras del Hospital Infantil de México
- Reportar la seroprevalencia anti PT
- Describir las características clínicas del personal de enfermería y médicos residentes con anticuerpos menores a 3 UI/mL (negativa) y los de más 4 UI/mL (positiva)
- Identificar la correlación de la serología positiva de anticuerpos personal de Enfermería y médicos residentes, con la edad, sexo, ocupación, tiempo en el hospital, servicio, presencia de tos de más de dos semanas de duración
- Identificar la correlación de la serología negativa de anticuerpos personal de Enfermería y médicos residentes con la edad, sexo, ocupación, tiempo en el hospital, servicio, presencia de tos de más de dos semanas de duración

10. Metodología

El presente estudio se llevó a cabo de Mayo a septiembre de 2015 en el Hospital Infantil de México Federico Gómez, en la Ciudad de México. Se incluyó personal de enfermería y médicos residentes de todos los años. De las áreas de hospitalización, terapia intensiva, urgencias y unidad de cuidados intensivos neonatales. Los participantes eran mayores de 24 años, con una estancia mínima en el hospital de 6 meses, de los tres turnos (matutino, vespertino y nocturno) y de ambos sexos. Se excluyó al personal que se hubiese vacunado recientemente contra pertussis.

Se recabaron datos sociodemográficos tales como edad, sexo, historia de tos de más de dos semanas de duración, tiempo en el servicio y tiempo en el hospital.

Se obtuvieron muestras de sangre de todos los participantes que aceptaron participar en el estudio. Las muestras se congelaron a menos 70°C, hasta que fueron procesadas en el Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán (INCMNSZ).

El participante se consideró seronegativo si el anti PT-IgG fue menor a 3 UI/ml, se definieron casos seropositivos cuando los niveles de anti PT-IgG fueron mayores a 4 UI/ml. Los niveles mayores de 50 UI/ml eran indicativos de una infección reciente o actual.

11. Consideraciones éticas

El presente estudio incluye la investigación en seres humanos por lo que las consideraciones éticas del estudio se encontrarán basadas por lo dispuesto en el Reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud y el código penal.

El presente estudio fue aprobado por el comité de ética del Hospital Infantil de México Federico Gómez. Se proporcionó consentimiento informado a todos los participantes y se incluyó únicamente a los que aceptaron firmarlo.

Ley General de Salud: Título V., artículo 100, fracciones I, II, III y IV, la investigación en seres humanos deberá adaptarse a los principios científicos y éticos que justifiquen la investigación, podrá efectuarse sólo cuando el conocimiento que se pretenda producir no pueda obtenerse por otro medio idóneo, podrá efectuarse sólo cuando exista una razonable seguridad de que no se expone a riesgos ni daños innecesarios al sujeto en experimentación y deberá contar con el consentimiento por escrito del sujeto en quien se realizará la investigación, o de su representante legal, una vez enterado de los objetivos de la experimentación y de las posibles consecuencias positivas o negativas para su salud (H. Congreso de la Unión 1984d).

Las consideraciones éticas del estudio en torno al Reglamento de la Ley General de Salud se encontrarán basadas por lo dispuesto en el Título Segundo del Capítulo I, artículo 13, del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud, en donde se establece que toda investigación en la que el ser humano sea sujeto de estudio, deberán prevalecer el criterio del respeto a su dignidad y la protección de sus derechos y bienestar (H. Congreso de la Unión 1984b) . De acuerdo a lo

establecido en el artículo 17 del Título Segundo del Capítulo I, el estudio se considera como una investigación con riesgo mínimo en donde se incluyen aquellos estudios prospectivos que emplean el riesgo de datos a través de procedimientos comunes en exámenes físicos o psicológicos de diagnósticos o tratamiento rutinarios (H. Congreso de la Unión 1984a), entre los que se consideran la extracción de sangre por punción venosa en adultos en buen estado de salud.

Por otro lado, a todos los sujetos se les informó verbalmente de los procedimientos a realizar y se solicitó su consentimiento por escrito para su participación en el estudio guardando su confidencialidad y aprobación para reportar los resultados (Anexo 1). El consentimiento informado estuvo basado por lo dispuesto en Título Segundo del Capítulo I, artículos 20, 21 y 22, del Reglamento de la Ley General de Salud en materia de Investigación para la Salud que estipulan el contenido del consentimiento informado así como las disposiciones relacionadas a los sujetos que lo deberán firmar (H. Congreso de la Unión 1984).

Las consideraciones éticas del estudio en torno al Código Penal estuvieron basadas por lo dispuesto en el Capítulo Único del Título Noveno del Código Penal, artículos 210, 211 y 211-bis, en donde se informa, penalización al que sin justa causa, con perjuicio de alguien y sin consentimiento del que pueda resultar perjudicado, revele algún secreto o comunicación reservada que conoce o ha recibido con motivo de su empleo, cargo o puesto; cuando la revelación punible sea hecha por personas que prestan servicios profesionales o técnicos; y cuando se revelen, divulguen o utilicen

indebidamente o en perjuicio de otro, información o imágenes obtenidas en una intervención de comunicación privada (H. Congreso de la Unión 1931).

12. Tamaño de la muestra

Para el cálculo de tamaño de muestra se utilizó la fórmula de una Proporción, con base en el estudio de Urbiztondo,⁴⁵ en donde mostró una prevalencia de 15% de títulos altos de anticuerpos anti-PT en trabajadores de la salud. Para el cálculo del tamaño muestra se consideraron intervalos de confianza el 95% (IC), con un poder estadístico de 80. Por lo tanto 197 participantes fueron necesarios para el estudio de Seroprevalencia.

13. Análisis estadístico

El análisis estadístico se realizó a los participante de cumplieron con los criterios de elegibilidad. Utilizando el programa SPSS 22, y STATASE-64. El tamaño de la muestra final fue de 93 trabajadores de la salud. Las variables cuantitativas como la edad, el tiempo en el servicio y tiempo en el hospital fueron analizadas con U Mann Whitney, ya que las variables no se comportaron de manera normal, las variables cualitativas, como el sexo, genero, categoría, servicio, tos de más de dos semanas de duración y turno, se analizaron con Chi cuadrada. Se estimó la prevalencia de Bordetella pertussis en el personal de enfermería y médicos residentes.

14. Logística del proyecto

- Se proporcionó información sobre el proyecto al personal de Enfermería y Médicos residentes.
- Se entregó consentimiento informado al personal interesado en participar en el proyecto.
- Los participantes interesados firmaron el consentimiento informado.
- Se aplicó una encuesta sociodemográfica.
- Se tomó muestra sanguínea.
- Las muestras sanguíneas se llevaron al laboratorio de Infectología para centrifugarlas.
- Se separaron los componentes sanguíneos, se tomó el suero para su almacenamiento.
- Se congeló el suero a $-70\text{ }^{\circ}\text{C}$
- Se enviaron las muestras (en hielo seco), al laboratorio de Infectología del Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán, para ser procesadas
- Se realizaron los procedimientos de cuantificación de anticuerpos anti-PT
- Los resultados se utilizaron para la realización de análisis estadístico

15. Resultados

Se incluyó una muestra de 93 sujetos (15% médicos residentes y 85%, personal de enfermería), de 35 años de edad (rango intercuartil (RI): 29-42-5) y predominio del sexo femenino (90.3%). El tiempo promedio de antigüedad de los sujetos en el hospital fue de 8 años (RI: 3-19) y el tiempo en su servicio de adscripción de 2 años (RI: 1-6). El 54.8% de los participantes pertenecía al turno matutino, 33.3% al turno vespertino, 3.2% al nocturno y el 8% fueron del turno mixto. Los servicios en donde se encontró la mayoría de los participantes fue hospitalización (63.4%), seguido de urgencias (21.5%), terapia intensiva (8.6%) y unidad de cuidados intensivos neonatales (6.5%). El 25.8% de los participantes tuvieron historia de tos de más de dos semanas de duración (Tabla 15.1)

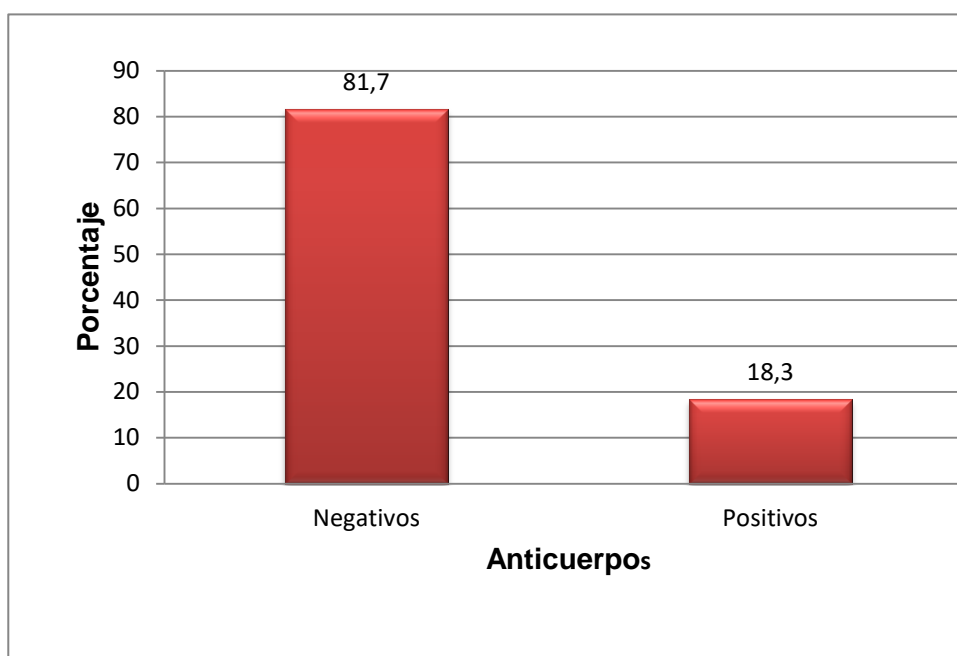
Tabla 15.1. Características sociodemográficas de la población

Variable	n= 93
Edad	35(29-42.5)
Sexo n (%)	
Femenino	84(90.3)
Cargo n (%)	
Personal de Enfermería	85(91,4)
Residentes	8(8.6)
Tiempo en el servicio	2(1-6)
Tiempo de ingreso	8(3-19)
Turno n (%)	
Matutino	51(54.8)
Vespertino	31(33.3)
Nocturno	3 (3.2)
Mixto	8(8.6)
Servicio n (%)	
Hospitalización	59(63.4)
Urgencias	20(21.5)
UTIP	8(8.6)
UCIN	6(6.5)
Historia de tos de más de dos semanas de duración	24(25.8)

Las variables expresan en mediana con rango intercuartil o en porcentaje. UTIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos, UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales.

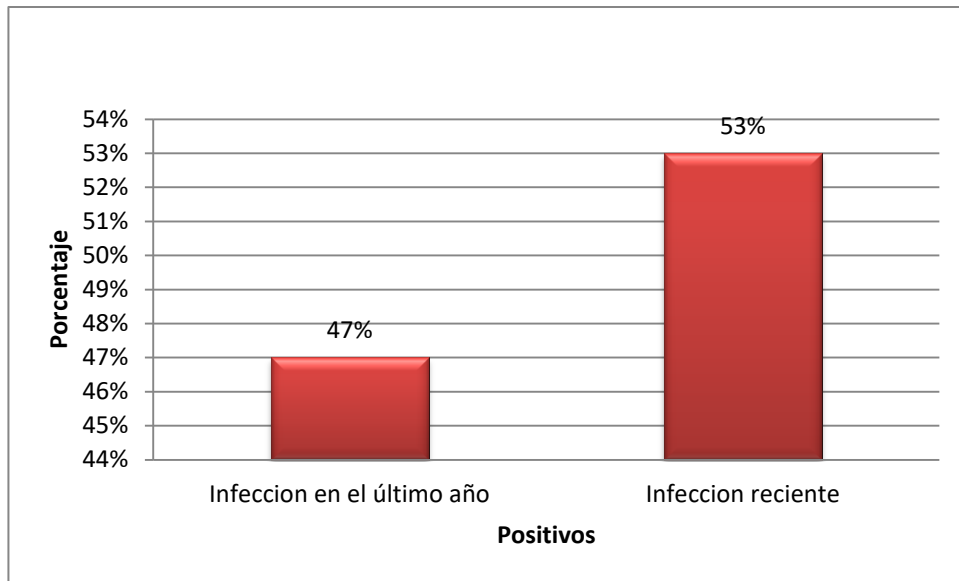
La figura 15.1 muestra la prevalencia de seropositividad para *B. pertussis*, definida como anticuerpos anti-PT ≥ 4 UI/mL. Se puede observar que casi una quinta parte de los participantes tuvo presencia de la bacteria y 81.7% fueron negativos. Al estratificar a los sujetos que dieron positivo para *Bordetella pertussis*, por la cantidad de anti-PT, se encontró que el 47% tuvieron títulos de anticuerpos entre 4-49 UI/mL y 53% tuvieron cifras mayores de 50 UI/mL (figura 15.2)

Figura 15.1. Prevalencia de *Bordetella pertussis* en médicos y personal de enfermería en el Hospital Infantil de México, Federico Gómez



Se consideró como positivo para *B. pertussis* cuando los títulos de anticuerpos anti-PT fueron ≥ 4 UI/mL y negativo cuando los anticuerpos anti-PT fueron < 4 UI/mL.

Figura 15.2. Prevalencia de títulos de anticuerpos anti-PT en sujetos positivos para *B. pertussis*



Los anti-PT entre 4-49 UI/mL corresponden a sujetos expuestos a *B. pertussis* en el último año antes del estudio; títulos mayores a 50 UI/mL corresponden a los sujetos con una infección activa o reciente.

La comparación de las características clínicas de los sujetos estudiados, estratificados por presencia o ausencia de *B. pertussis*, se muestra en la tabla 15.2. Como se puede observar, la única variable que mostro diferencias estadísticamente significativas fue el sexo siendo mayor la prevalencia de hombres entre los participantes que se clasificaron como seropositivos para *B. pertussis* (23,6% vs 6.6%; $p=0.033$). La edad tuvo una tendencia a ser menor entre los participantes seropositivos ($p=0.066$) y las prevalencias de trabajadores del turno matutino y vespertino, así como de personal de enfermería y de personal del área de la unidad de terapia intensiva pediátrica y de cuidados intensivos neonatales fue mayor entre los negativos para *Bordetella pertussis* ($p=NS$). Aunque el tiempo que los trabajadores llevaban en el servicio actual; así como el tiempo que tenían de haber ingresado a laborar en el hospital fue mayor entre los sujetos negativos para *B. pertussis*,

estos tampoco alcanzaron diferencias significativas al compararlos con los sujetos seropositivos.

Tabla 15. 2. Comparación de los sujetos con anticuerpos positivos y negativos

Variable n=93 (%)	Negativos (n=76)	Positivos (n=17)	P*
Edad (md)	36.5 (30-44)	32(29.5-36.5)	0.066
Sexo n (%)			
Femenino	71(93.4 %)	13(76.4 %)	0.033
Masculino	5(6.6 %)	4(23.6 %)	
Cargo n (%)			
Personal de Enfermería Residentes	70(92.1 %)	15(88.2 %)	0.632
	6(7.8 %)	2(11.8 %)	
Tiempo en el servicio			
Tiempo de ingreso	2.5(1-7)	2(1-4.5)	0.239
	8.5(3-21)	7(2.5-11)	0.182
Turno n (%)			
Matutino			
Vespertino	42(55.2 %)	9(52.9 %)	
Nocturno	26(34.2 %)	5(29.4 %)	0.722
Mixto	2(2.6 %)	1(5.8 %)	
Servicio n (%)	6(7.8 %)	2(11.7 %)	
Hospitalización			
Urgencias	48(63.1 %)	11(64.7 %)	0.664
UTIP	15(19.7 %)	5(29.4 %)	
UCIN	7(9.2 %)	1(5.8 %)	
Historia de tos de más de dos semanas de duración	6(7.8 %)	0	
	20(26.3 %)	4(23.5 %)	0.540

Las variables se expresan en mediana y rango intercuartil y en porcentaje. Para la comparación se utilizó U de Mann Whitney y χ^2 . UTIP: unidad de cuidados intensivos pediátricos. UCIN: unidad de cuidados intensivos neonatales. p* es significativa cuando los valores son <0.005 . Se considera como positivos resultados mayores o iguales a 4 UI/mL, negativos anticuerpos menores a 3 UI/mL.

16. Discusión

La infección por *Bordetella pertussis* es un problema de salud pública, que puede ser mortal en la edad infantil, se transmite de persona a persona y su principal reservorio son los adultos. La Organización Mundial de la Salud estima que la prevalencia anual de tos ferina en el mundo es de 20 a 40 millones de casos y es causante de 200,000 a 400,000 fallecimientos. Los reportes de brotes de tos ferina en hospitales, muestran que el caso índice de dichos brotes son personas adultas como médicos y enfermeras, que están en contacto directo con los pacientes. En México, existe muy poca información sobre la epidemiología de la tos ferina en adolescentes y adultos. Es especialmente preocupante la incidencia en el personal de salud quienes por contacto con los pacientes, pudieran llegar a convertirse en fuente potencial de contagio de tos ferina.

Los resultados de este estudio muestran que alrededor del 18.3% del personal de enfermería y médicos residentes son positivos con anticuerpos anti-PT, lo que se traduce que han estado en contacto con pacientes infectados con la bacteria *Bordetella pertussis* en el último año, de estos el 9.7% presenta altos títulos de anticuerpos los que indica que ellos tenían una infección reciente, esto que indica que se tiene que implementar estrategias para la prevención de la tos ferina, como la vacunación al personal de salud así como lo recomiendan países como Alemania y Estados Unidos.²⁸

Similar a lo reportado en otros estudios⁴² el primero, realizado en 1995 con 51 trabajadores de la salud reporto que en 90% de los sujetos tuvieron un

aumento significativo de anticuerpos durante un periodo de 5 años, con una tasa anual del 33%. En el 2015 Cunegundes ⁴⁶ y colaboradores realizaron un estudio en Brasil sobre prevalencia de infección por *Bordetella pertussis* y sus factores asociados, de los 388 trabajadores de la salud, entre médicos (n=201) y enfermeras (n=187). Los autores reportaron 6.4% títulos altos de anticuerpos, sugestivos de una infección reciente. Otro estudio realizado en 2016 en España ⁴⁷ muestran una seroprevalencia de *Bordetella pertussis* es de 31.2% de los sujetos estudiados. El 3.3% de los participantes tuvieron similar a lo reportado en el estudio español títulos altos para *B. pertussis*, indicativo de una infección reciente. Los datos del presente estudio, muestran que no existen asociaciones significativas de la presencia de *B. pertussis* con la edad, departamento o servicio, profesión, número de años de trabajo y número de horas trabajadas.

Datos de estudios previos ^{14,46} sugieren que los médicos residentes están mayor tiempo en el hospital y esto los hace más susceptibles a contraer la infección por *Bordetella pertussis*. Sin embargo, un reporte previo ⁴⁷ indico que del total de 219 médicos residentes solo el 3.3% tuvo seropositividad para la enfermedad. Estos datos contrastan con los hallazgos del presente trabajo en donde se encontró seropositividad del 11.8%. Sin embargo este porcentaje se obtuvo de un total de únicamente 8 médicos residentes incluidos.

El personal de hospitalización y el servicio de urgencias fueron los que presentaron mayor prevalencia de anticuerpos positivos con el 64.7% y 29.4%, respectivamente. Esto puede deberse a que el personal de hospitalización incluye a todos los pisos del hospital. El hecho de que el

servicio de urgencias ocupe el segundo lugar en la prevalencia de seropositividad para *Bordetella pertussis*, coincide con lo encontrado por otros autores. Urgencias es en todos los hospitales, el primer contacto que se tiene con el paciente. En este servicio se reciben pacientes con signos y síntomas que pueden ser o no sugestivos de la infección por *Bordetella pertussis* o de algún otro padecimiento respiratorio. La baja sospecha de que el paciente pueda tener tos ferina y la falta de precauciones para la atención como el uso de cubre bocas y el lavado de manos, facilita el contacto con la bacteria en el personal de salud, los familiares y los pacientes que se encuentran en el servicio. Diferente a lo encontrado por otros autores ⁴⁸, la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricas (UTIP) presentó una prevalencia baja de seropositivos (5.8%). En otro estudio se ha reportado una prevalencia mayor al 10%. Esta diferencia puede explicarse debido a que los pacientes del presente estudio pasan a terapia con un diagnóstico realizado y con ventilación mecánica, lo que dificulta el contagio por vía respiratoria. En la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales (UCIN) del presente estudio no se registran casos prevalentes de la infección por *Bordetella pertussis*, contrario a lo encontrado por otros autores que señalan que en estas unidades se encuentra un número considerable de casos. Sin embargo, al no tener seropositivos, es claro que el personal no tiene anticuerpos anti-PT, lo que puede provocar que el personal sea susceptible a contraer la enfermedad en cualquier momento. En general, la mayoría de los reportes de brotes se realiza en las unidades de cuidados intensivos neonatales, en donde el caso índice es el personal de salud. En estos casos se tiene que dar profilaxis a pacientes, familiares y personal sanitario (médicos, personal de enfermería,

personal de intendencia, personal de rayos X), lo implica altos costos para los hospitales debido a una enfermedad que es prevenible por vacunación.^{48, 49, 50, 51}

El turno laboral no es un factor de riesgo según lo encontrado en el presente estudio de susceptibilidad para ser seropositivos. Sin embargo, los turnos matutino y vespertino, presentan la mayor prevalencia con el 52.9% y el 29.4% de seropositivos, sin dejar de lado que son los turnos que más participación tuvieron. En contraste con lo señalado con otros artículos en donde pasar más de 40 horas a la semana en la atención del paciente (turno matutino y vespertino) es un factor de riesgo para la infección con un OR de 3.9 (IC 95% 1.17-9.26, $p= 0.024$).⁴⁶

La historia de tos de más de dos semana de evolución, con una prevalencia de 23.5% en los participantes que tuvieron resultado positivo, no fue significativamente asociada con la seropositividad por *B. pertussis*. Esto similar a lo encontrado en otros artículos en donde no se encontró relación entre la tos de más de dos semana y ser seropositivo. Esto puede ser debido a que aún no se ha establecido criterios clínicos indicativos para *Bordetella pertussis* en los adultos, puesto que se presenta de forma atípica y es por eso la baja sospecha de la infección y la falta de un diagnóstico oportuno.⁸

El tiempo en el hospital y el servicio no sugieren predisposición para ser seropositivos. Sin embargo, comparados con los sujetos negativos para *Bordetella pertussis* estos parámetros fueron menores en los que tuvieron un resultado positivo. Los participantes con mayor edad y mayor tiempo en el hospital tuvieron menor número de anticuerpos que los de menos edad y

menor tiempo en el hospital. Esto puede ser explicado por la inmunidad que disminuye con el paso de los años. Al ingresar al hospital donde se entra en contacto con personas enfermas, los jóvenes tienen susceptibilidad a infectarse y presentar o no síntomas. La infección por tos ferina no se presenta de manera típica como en los niños y puede pasar desapercibida por el portador o bien se puede ser un portador asintomático.^{8, 46}

17. Limitaciones

Entre las limitaciones de este estudio tenemos que mencionar la falta de tamaño de muestra ya que debido a falta de recursos no se pudo completar.

Sin embargo, tenemos resultados que arrojan la importancia de la vacunación en el personal de salud.

Las entrevistas de los participantes fue el método de recolección de datos, no se consultaron registros de vacunación y la memoria de los participantes fue la única fuente de información. Los sujetos recordaban que no habían sido vacunados contra *pertussis* en la edad adulta, pero no sabían con certeza la edad de su última dosis de vacunación, si estaban o no vacunados o si habían enfermado de tosferina, tampoco recordaron si tuvieron tos de más de dos semana de duración.

18. Conclusiones

La seroprevalencia de anticuerpos anti-PT en el personal de enfermería y médicos residentes del Hospital Infantil de México es de 18.7%. Los hallazgos dan pauta para que se lleven a cabo políticas de prevención a nivel institucional; como la implementación de la vacuna en el personal de salud en médicos residentes y personal de enfermería.

19. Bibliografía

1. Walter Ledermann D. Breve historia de la *Bordetella pertussis*, una elusiva damisela. Rev Chil Infect 2004;21:241-246
2. Formularios ENO (DEIS) y Depto. Epidemiología-DIPLAS/MINSAL
3. Alexander EM, Travis S, Booms C, Kaiser A, Fry NK, Harrison TG, Ganpot B, Klein JL. Pertussis outbreak on a neonatal unit: identification of a healthcare worker as the likely source. Journal of Hospital Infection. 2008;69(2):131-134.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Outbreaks of pertussis associated with hospitals—Kentucky, Pennsylvania, and Oregon, 2003. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 2005;54:67–71.
5. Calugar A, Ortega-Sanchez IR, Tiwari T, Oakes L, Jahre JA, Murphy TV. Nosocomial Pertussis: Costs of an Outbreak and Benefits of Vaccinating Health Care Workers. Clinical Infectious Diseases 2006;42:981–988.
6. Mink CM, Cherry JD, Christenson P, Lewis K, Pineda E, Shlian D, Dawson J, Blumberg DA.. A search for *Bordetella pertussis* infection in university students. Clin. Infect. Dis. 1992;14:464–471.
7. Pichichero, ME, Treanor J. Economic impact of pertussis. Arch. Pediatr. Adolesc. Med. 1997;151:35–40.
8. De Serres G, et al. Morbidity of Pertussis in adolescents and Adults. The Journal of Infectious Diseases Society of America. 2000;182:174-9
9. Gutierrez G, Ruiz-Gomez J. Seroepidemiology of 10 infectious diseases in children in Mexico City. Measles, rubella, parotitis, typhoid,

- whooping cough, amebiasis, influenza and adenovirus infections, *Mycoplasma pneumoniae* and herpes simplex. *Gac Med Mex* 1973;105:529-540.
10. Sapien-Lopez LA, Valdespino JL, Salvatierra B, Tapia-Conyer R, Gutierrez G, Macedo J, *et al.* Seroepidemiology of whooping cough in Mexico. *Salud Publica Mex* 1992;34:177-185.
 11. Cherry JD, Heininger U. Pertussis and other *Bordetella* Infections. In Feigin & Cherry's Textbook of Pediatrics Infectious Diseases. 6th edition. Philadelphia, PA. Ed. Saunders, Elsevier Inc. 2009; 2 :1683-1706.
 12. Cherry J, Tan T, Wirsing von König C, Forsyth K, Thisyakorn U, Greenberg D, *et al.* Clinical Definitions of Pertussis: Summary of a Global Pertussis Initiative Roundtable Meeting, February 2011. *Clinical Infectious Diseases* 2012;54(12):1756–64.
 13. Hewlett EL, Edwards KM. Pertussis - Not just for kids. *N Engl J Med* 2005;352:1215-22.
 14. Wright SW, Decker MD, Edwards KM. Incidence of pertussis infection in healthcare workers. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1999; 20:120–123.
 15. Mattoo S, Cherry J. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. *Clin Microbiol Rev* 2005;18:326.-382.
 16. Pertussis. *Pink Book* 2005;7: 81-100.
 17. World Health Organization. Dept. of Vaccines and Other Biologicals. Pertussis surveillance: a global meeting : Geneva, 16-18 October

2000. Geneva: World Health Organization, Dept. of Vaccines and Biologicals, 2001.
18. Murphy TV, Slade BA, Broder KR, Kretsinger K, Tiwari T, Joyce PM, *et al.* Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2008;57:1-51.
 19. Celentano LP, Massari M, Paramatti D, Salmaso S, Tozzi AE. Resurgence of pertussis in Europe. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24:761-765.
 20. Munoz FM. Pertussis in infants, children and Adolescents: diagnosis, treatment and prevention. *Semin Pediatr Infect Dis.* 2006;17:14-19.
 21. Grupo de expertos en vacunación contra tos ferina, Beltrán Silva S, Cervantes Apolinar Y, Cherry JD, Conde González C, Gentile A, *et al.* Consensus on the clinical and microbiologic diagnosis of *Bordetella pertussis*, and infection prevention. *Expert Group on Pertussis Vaccination. Salud Pública Mex.* 2011;53:57-65.
 22. Zouari A, Smaoui H, Kechrid A. The diagnosis of pertussis: which method to choose? *Critical Reviews in Microbiology*, 2012; 38(2): 111–121.
 23. Cofré J. Coqueluche en adultos y adolescents. *Rev Chil Inf*, 2003;20:52-88.
 24. Sandoval P, Torres-Arreola LP, Romero-Quechol G, Guiscafré-Gallardo H. *Bordetella pertussis* in adolescents students in Mexico City. *Rev Salud de Pública* 2008;42:679-683.

25. Dotres C, Vega D, Toraño G, et al. Síndrome coqueluchoide y tos ferina. *Revista Cubana* 2012;28:725-734.
26. Sandora TJ, Gidengil CA, Lee GM. Pertussis Vaccination for Health Care Workers. *Clinical Microbiology Reviews*. 2008; 21(3): 426–434.
27. Maciosek MV, Coffield AB, Edwards NM, Flottesmesch TJ, Goodman MJ, Solberg LI. Priorities among effective clinical preventive services: results of a systematic review and analysis. *Am J Prev Med* 2006;31:52-61.
28. Donoso A, Arriagada D, Cruces P, Díaz F. Coqueluche grave: Estado del arte. *Rev Chilena Infectol* 2012; 29 (3): 290-306.
29. Greenberg DP. Pertussis in Adolescents. Increasing Incidence Brings Attention to the Need for Booster Immunization of Adolescent. *Pediatr Infect Dis J* 2005;24: 721–728.
30. Cherry J. Epidemic Pertussis in 2012. The Resurgence of a Vaccine-Preventable Disease. *N Engl J Med* 2012; 367(9):785-787.
31. Cherry JD. Epidemiological, clinical, and laboratory aspects of pertussis in adults. *Clin Infect Dis* 1999;28 Suppl 2:S112-117.
32. Lee GM, Lett S, Schauer S, et al. Societal costs and morbidity of pertussis in adolescents and adults. *Clin Infect Dis*. 2004;39: 1572–1580.
33. Moore DM, Mathias RG. Patterns of susceptibility in an outbreak of *Bordetella pertussis*: evidence from a community-based study. *Can J Infect Dis*. 2002;13:305–310.
34. SINAVE/DGE/SALUD/Perfil Epidemiológico de las Enfermedades Prevenibles por Vacunación en México.

35. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis home page. Outbreaks. <http://www.cdc.gov/pertussis/outbreaks.html>
36. CDC. Pertussis Epidemic – Washington. MMWR 2012;61(28):517-522. 522.
37. World Health Organization. Disponible en: http://www.amro.who.int/english/ad/fch/im/Pertussis_NumberCases.pdf.
38. Ulloa-Gutierrez R, Avila-Arguero ML. Pertussis in Latin America: current situation and future vaccination challenges. *Expert Rev Vaccines*. 2008;7(10):1569-1580.
39. Comité Nacional de Vigilancia Epidemiológica. Aviso epidemiológico de Tos ferina: Incremento de casos de Tos ferina en América CoNaVe/2012/02/Tos ferina 06/julio/2012.
40. Gutierrez G, Kumate J, Mendia AM. Immunological survey of the infantile population of Mexico, D.F. II. Investigation of antibodies against *Hemophilus pertussis*. *Bol Med Hosp Infant Mex* 1965;22:833-836.
41. Wright SW, Edwards KM, Decker MD, Lamberth MM. Pertussis seroprevalence in emergency department staff. *Ann. Emerg. Med.* 1994;24:413–417.
42. Deville JG, Cherry JD, Christenson PD, Pineda E, Leach CT, Kuhls TL, Viker S. Frequency of unrecognized *Bordetella pertussis* infections in adults. *Clin. Infect. Dis.* 1995;21:639–642.
43. Nouvellon M, Gehanno JF, Pestel-Caron M, Weber C, Lemeland JF, Guiso N. Usefulness of pulsed-field gel electrophoresis in assessing

- nosocomial transmission of pertussis. *Infect. Control Hosp. Epidemiol.* 1999;20:758–760.
44. Cramer S, Heiniger U. Successful control of a pertussis outbreak in a university children's hospital. *International Journal of Infectious Diseases.* 2008;12: e85—e87.
45. Urbiztondo L. et al. Seroprevalence Study of *B. pertussis* Infection in Healthcare Workers in Catalonia, Spain. *Human Vaccines & Immunotherapeutics.* 2014;11; 293-297
46. Cunegundes K. *Bordetella pertussis* infection in pediatric healthcare workers. Elsevier, 2015;90:163-166
47. Rodriguez R.M. et. Al. seroprevalence of pertussis amongst healthcare professionals. Elsevier. 2016;34:1109-1114
48. Miyashita N, et al. Outbreak of pertussis in a University Laboratory. *Internal Medicine.*2011;50:879-885
49. Mc Call JB, et al. Infection control and public health aspects of a case of pertussis infection in a maternity health care worker. *Commun Dis Intell Q Rep,* 2002;4:584-6
50. Brayant KA, et al. Measures to control an outbreak of pertussis in a neonatal intermediate care nurse y after exposure to a healthcare worker. *Infect control hosp epidemiol,francia* 2006;6:541-5
51. Baugh V, McCarthy N. Outbreak of *Bordetella pertussis* among oncology nurse specialists. *Occupational Medicine.* 2010; 60:401-405

20. Anexos

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

(PERSONAL DE SALUD)

Seroprevalencia de *Bordetella pertussis* en personal de enfermería y médicos residentes del hospital infantil de México Federico Gómez

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

I. La justificación y los objetivos de la investigación.

La tos ferina es una enfermedad infecciosa, muy contagiosa, ocasionada por una bacteria llamada *Bordetella pertussis*.

Se considera que los niños menores de 12 meses de edad que aún no tienen esquemas completos de vacunación (por su propia edad) son susceptibles de infectarse y enfermar de tos ferina, siendo los trabajadores de la salud la principal fuente de contagio de los niños pequeños que se encuentran hospitalizados.

Por lo que este protocolo tiene por objetivo determinar la incidencia de portadores de *Bordetella pertussis* entre los trabajadores de la salud que laboran en el Hospital Infantil de México.

II. **Los procedimientos que vayan a usarse y su propósito, incluyendo la identificación de los procedimientos que son experimentales.**

Al ingresar a este protocolo de estudio, se tomarán muestras de sangre de la vena de su brazo para realizar pruebas de laboratorio que nos permitan buscar intencionadamente la bacteria *Bordetella pertussis*.

Posteriormente si presenta tos de más de dos semanas de evolución se tomara cultivo y PCR mediante hisopado. El procedimiento para obtener la muestra de exudado nasofaríngeo consiste en introducir un hisopo flexible a través de una narina lo suficiente para llegar a la nasofaringe y de esta manera colectar el moco que se encuentra en este sitio, el hisopo se colocará en un medio de transporte (tubo) y se enviará al laboratorio de Bacteriología Intestinal. Esta muestra será tomada por personal capacitado.

III. **Las molestias o los riesgos esperados, cómo y quién las resolverá.**

Durante la toma de la muestra de nasofaringe es muy probable que experimente molestia ya que se introducirá un objeto extraño por la nariz con el objeto de llegar hasta la nasofaringe, podría haber lesión de la mucosa de

las narinas y de manera poco frecuente desarrollar un sangrado discreto, o se podría desencadenar un acceso de tos o provocar náusea y/o vómito; sin embargo el personal que tomará esta muestra está capacitado para manejar cualquiera de estas situaciones. En cuanto a la toma de muestra de sangre venosa es muy posible que haya molestia por el dolor que causa la punción de su brazo. Sin embargo, el malestar es pasajero y no se considera que haya otro tipo de riesgo.

IV. Los beneficios que puedan observarse.

Los resultados que se obtengan de este estudio aportarán evidencia científica necesaria para implementar estrategias de salud para prevenir la infección con *Bordetella pertussis* en los niños pequeños que aún no completan esquemas de vacunación contra tos ferina, y que se encuentran hospitalizados en ese instituto de salud.

VI. La garantía de recibir respuesta a cualquier pregunta y aclaración.

Se me ha informado que puedo preguntar todo lo necesario para comprender los riesgos y beneficios de mi participación en este protocolo de estudio.

VII. La libertad de retirar su consentimiento en cualquier momento y dejar de participar en el estudio.

Entiendo que en cualquier momento puedo declinar mi participación del protocolo de estudio sin que esto afecte mi estancia laboral en el hospital

VIII. **Privacidad y Anonimato.** Autorizo la publicación de los resultados de mi estudio a condición de que en todo momento se mantenga el secreto profesional y que no se publicará ninguno de los nombres ni identidades de ninguno de los participantes.

IX. **El compromiso de proporcionarle información actualizada obtenida durante el estudio aunque ésta pudiera afectar la voluntad del sujeto para continuar participando.** En caso de que presente algún malestar debido a los procedimientos de toma de las muestras (exudado nasofaríngeo y sangre venosa) se me explicará la naturaleza del mismo, y que acciones se tomarán para su tratamiento.

Con fecha _____, habiendo comprendido lo anterior y una vez que se me aclararon todas las dudas que surgieron con respecto a mi participación en el proyecto, acepto participar en el estudio titulado:

Nombre y firma del participante _____

Nombre, y firma del testigo
1 _____

Nombre, y firma del testigo
2 _____

Nombre y firma del Investigador Responsable o
Principal _____

Seroprevalencia de *Bordetella pertussis* en el personal de Enfermería y Médicos residentes del Hospital Infantil de México.

Encuesta inicial

La siguiente encuesta está orientada a dar a conocer el comportamiento epidemiológico de la *Bordetella pertussis* bacteria causante de la tos ferina en trabajadores de la salud. La información recabada será utilizada de forma **confidencial** y para fines de investigación.

Folio _____

Fecha (DD/MM/AA) __/__/__

Identificación

1. Nombre:

2. Sexo: 1. Masculino 2. Femenino

3. Peso: _____ Kg Talla _____ Mts

4. Fecha de Nacimiento Fecha (DD/MM/AA) __/__/__

5. Cargo: Medico_____ Enfermera_____

6. Estatus: Medico 1. Residente de () año
Enfermera 1. Base 2. Contrato 3. Empresa

7. Turno Matutino (___) Vespertino (___) Nocturno (___) Mixto (___)

8. Servicio: _____

Extensión: _____

9. Tiempo en el servicio de adscripción: _____

10. Teléfono celular: _____ Teléfono particular : _____

11. E-mail: _____

12. Fecha de ingreso al HIM (DD/MM/AA) __/__/__

13. Empleos en los últimos 7 años o empleos simultáneos al HIM

Lugar	Fecha de inicio	Fecha de termino

14. Domicilio particular

Calle y número:

Colonia: _____

Delegación o municipio: _____

Estado: _____

15. Ha vivido en algún otro estado o país fuera de México en los últimos 7 años

Estado o País	Periodo de tiempo

16. Su domicilio se encuentra cerca alguna fabrica que emita contaminantes ambientales: Sí ___ No ___

17. ¿cuál? _____

18. Su domicilio se encuentra en una calle muy transitada o avenida: Sí ___ No ___

19. Se encuentra expuesto a: Polvos ___ Humo ___ Gases químicos ___

20. Su domicilio se ubica en zona: Urbana ___ Conurbada ___ Rural ___

21. Número de personas que habitan en su domicilio: _____

22. Edades de las personas que habitan en su domicilio:

23. ¿Tiene animales o mascotas en su domicilio? Sí ___ No ___

24. ¿cuáles? _____

25. ¿Algún miembro de los habitantes de su domicilio fuma en el domicilio? Sí ___ No ___

26. ¿Usted fuma? Sí ___ No ___ ¿Cuántos cigarrillos al día? _____

27. ¿Desde cuándo fuma? _____

28. ¿Usted fumo? Sí ___ No ___ ¿hace cuánto? _____

¿Cuántos años fumo? _____

29. Consume alguna droga: Sí ___ No ___ ¿Cuál? Marihuana ___ Cocaína ___ Cemento ___ Crack ___ otro _____

Enfermedad	Sí	No		Sí	No
------------	----	----	--	----	----

a)Diabetes			i)Fibrosis quística		
b)Hipertensión			j)Carcinoma pulmonar		
c)Asma			k)Insuficiencia cardiaca		
d)Rinitis			l)Pancreatitis		
e)Sinusitis			m)Cirrosis		
f)Bronquitis			n)Tuberculosis		
g)Enfisema pulmonar			o)VIH		
h)EPOC			p)ERGE		
q)Crisis convulsivas			r) Otras ¿cuáles? _____		

30. Padece alguna de estas enfermedades

31. ¿Toma algún(os) medicamento(s) de forma habitual? Sí ___ No ___

32. ¿Qué tipo de medicamentos, dosis, desde cuando lo toma?

33. ¿Requiere de oxígeno suplementario? Si ___ No ___

34. ¿Consumo bebidas alcohólicas? Sí ___ No ___

35. ¿Con qué frecuencia?

36. En el 2011 en el HIM aplicaron la vacuna acelular contra pertussis ¿a usted se la Aplicaron? Sí ___ No ___

37. ¿Ha padecido tos de más de dos semanas de duración? Sí ___ No ___

Fecha de inicio (DD/MM/AA) ___/___/___ Fecha de término (DD/MM/AA) ___/___/___

38. ¿Qué diagnóstico le dieron? _____

39. ¿Qué tipo de tratamiento tomó para ello?

40. ¿Qué evolución tuvo?

___ Mejoría

___ Requirió internamiento en hospital

___ Requirió internamiento en terapia intensiva

___ Requirió ventilación mecánica

41. ¿Ha padecido *Bordetella pertussis*? Si ___ No ___ No se ___

42. ¿Qué método utilizaron para el Dx de *B. pertussis*

___ Por clínica

___ PCR

Resultado: Negativo _____ Positivo _____

___ Serología

43. Resultado: Negativo _____ Positivo _____

Llenar por el investigador

Toma de serología, fecha (DD/MM/AA) ___/___/___

Resultado _____

Toma de PCR fecha (DD/MM/AA) ___/___/___

Resultado _____

Metodología de cuantificación de anticuerpos

Validación del Ensayo

- Antígeno. PT Antigen Lot: PDPT20063
- 1st estándar International (335 UI Anti-PT). WHO International Standard Pertussis Antiserum (Human) 1st IS; NIBSC code 06/140.
- Controles positivo y negativo.
- Control Positivo (103 UI Anti-PT).
- Microplacas NUNC Inmuno Plate,
- Conjugado Anti IgG-Fosfatasa. (Alkaline Phosphatase-Conjugated Rabbit Anti-Human IgG, Specific for Gamma-chains.

Procesamiento de muestras.

Análisis de las muestras de sangre

Medición de antitoxina por ELISA ¹⁹

La técnica de ELISA permitirá detectar anticuerpos antitoxina Pertussis (anti-TP) en el suero del paciente

Antígenos

- Toxina pertussis (Suministrado por Dr. Steve Hildreth de Sanofi Pasteur Inmunología clínica global, AS&AD, Sanofi Pasteur, Swifwater, PA U.S.A)

Calibradores

- Para el almacenaje de larga duración los sueros de los pacientes se almacenarán a -80°C y para los experimentos hasta una semana a 4°C

- Referencia del suero humano: Batch 3 FDA (200 EU/ml para TP y anticuerpos FHA) y batch 4 FDA (90 EU/ml para PRN) (Food and Drug Administration FDA.; 5600 Fishers Lane, Rockville, Maryland, 20857, USA)

Controles

Conjugado

- Anti IgG humana de cabra (1 mg) marcada con fosfatasa alcalina se suspenderá en 1 ml de glicerol al 50% y se diluirá 1:20000, se incubará en amortiguador antes de usarse.
- Sustrato de fosfatasa alcalina

Amortiguadores y soluciones

- Solución amortiguadora de carbonato: Na_2CO_3 0.05M, pH 9.6 (se preparará cada 2 semanas)

Na_2CO_3 0.795 g

NaHCO_3 1.465 g

H_2O destilada para hacer 300 ml

pH 9.6

H_2O destilada para hacer 500 ml

20 min a 120°C

- Solución amortiguadora salina de fosfato 10X: NaCl 1.45M, $\text{NaH}_2\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$ 0.085m, $\text{NaH}_2\text{PO}_4\text{-7H}_2\text{O}$ 0.015M, pH 6.8 (se preparará cada mes)

NaCl 85.00 g

$\text{Na}_2\text{HPO}_4\text{-2H}_2\text{O}$ 22.79 g

$\text{NaH}_2\text{PO}_4\text{-H}_2\text{O}$ 2.07 g

H₂O destilada 700 ml

pH 7.4 ó 6.8

Agua destilada para preparar 1000 ml

20 min a 120°C

- Solución amortiguadora para sustrato: Tris 1M, MgCl₂ 0.3mM, pH 9.8 (se preparará cada 2 semanas)

Tris 121.1 g

H₂O destilada 700 ml

MgCl₂ 1M (con MgCl₂ · 6H₂O) 0.3 ml

pH con HCl 6N 9.8

H₂O destilada para hacer 1000 ml

20 min a 120°C

- Solución amortiguadora para incubación: SAP 0.5%; Tween 20 0.5%; PPG 0.005%; PBS 1X (se preparará cada 2 semanas)

PBS 1X 1 litro

Suero de albúmina bovina 5 g

Tween-20 5 ml

Polietilen-glicol (PEG) 50 µl

- Solución amortiguadora para lavar 10X: NaCl 1.45 M, Tween-20 5% (se preparará cada mes)

NaCl 85 g

Tween 20 50 ml

Agua destilada para preparar 1000 ml

- Protocolo

1. Sensibilización de las placas

- Se Agregarán 100 μ l de antígeno diluido (1 μ g/ml de solución de antígeno; la concentración depende del antígeno utilizado) a las 96 celdillas de la placa de microtitulación
- Sellará para prevenir la evaporación
- Se incubará a +28°C toda la noche (16-24 hrs)

2. Agregar a la muestra

NaCl	85.00 g
Na ₂ HPO ₄ -2H ₂ O	22.79 g
NaCl	85.00 g
Na ₂ HPO ₄ -2H ₂ O	22.79 g

REGISTROS: un set de diluciones se hace para el suero de referencia. Este set de diluciones se utilizará para todos los ensayos de las placas.

3. Agregar la anti-IgG humana de cabra

- El antisuero anti-IgG humano de cabra se diluirá en la solución amortiguadora para incubación (alrededor de 1:20000; esto depende del lote y se debe probar antes)
- Las placas se lavarán con 250 μ l de solución amortiguadora de lavado. Las placas se voltearán y se escurrirán en toallas absorbentes para eliminar la solución amortiguadora de lavado.
- Se agregarán 100 μ l de antisuero diluido marcado de cabra a las 96 celdillas de la placa de microtitulación. Se sellará y se incubará a

+28°C toda la noche (16-24 hrs)

4. Agregar el sustrato

- La solución amortiguadora para el sustrato se llevará a temperatura ambiente antes de utilizarse
- Se preparará un 1 mg/ml de solución de PNPP (sustrato alcalino de fosfatasa) en la solución amortiguadora para sustrato, justo antes de utilizarse
- Las placas se lavarán con 250 µl de solución amortiguadora para lavado
- Las placas se voltearán y se escurrirán en toallas limpias absorbentes para eliminar toda la solución amortiguadora de lavado
- Inmediatamente después se les agregarán 100 µl de solución de sustrato de PNPP
- Se tomará el tiempo de adición del sustrato. Se incubarán a temperatura (20-25°C) por exactamente 60 minutos
- Si se desea, se podrá detener la reacción de colorimetría agregando 50 µl de 5N NaOH para cada celdilla

5. Medición de la absorbancia

- Se utilizará un espectrofotómetro a una longitud de onda de 405 nm para leer la absorbancia
- El rango lineal del instrumento es entre 0.1 y 2

6. Cuantificación de los resultados

- Las unidades de ELISA para cada muestra se computarizarán, basándose en la comparación de la curva de respuesta del suero probado contra el suero de referencia

7. Criterios para aprobar el resultado del ELISA

- Las unidades se calcularán cuando se cumplan los siguientes criterios:
- Se puede obtener una línea de la curva dosis respuesta utilizando al menos 4 puntos de la dilución
- El coeficiente de regresión obtenido no debe ser menor de 0.95
- La inclinación de la línea del suero probado no es menor de 0.5 o mayor que dos veces la inclinación de la línea del suero de referencia
- Cuando las curvas no cumplan los criterios antes mencionados (como con mucho suero negativo), la computadora enviará un mensaje
- Además también la computadora alertará si una dilución de suero mayor genera un valor de absorbancia mayor que las diluciones previas. En estos casos, los puntos se pueden excluir manualmente, posteriormente hacer nuevos cálculos

8. Criterios para repetir la prueba del suero

- La curva control es una réplica del suero de referencia y el suero control
- Los puntos de corte son determinados como la media total ± 2 DS de los valores medios de cada suero después de 15 experimentos consecutivos
 - Si la media de los controles sobrepasa los puntos de corte se repite la prueba
 - Sin embargo, si uno de los controles difiere de los otros, la

forma es calcular la media sin él, si está dentro de límites solamente el suero paralelo a la placa divergente se repetirá

- Si el control de una placa sola sobrepasa el punto de corte, se repetirá el suero paralelo
- Sin embargo, si los controles se agrupan cerca del límite, y la media se ubica dentro de límites, se aceptan todas las placas
- Si las referencias están fuera de los límites especificados, el plaqueamiento se repite
- Si ocurrió un error técnico evidente, se repite el plaqueamiento
- Si el fondo es mayor de 0.15, se repite el plaqueamiento

9. La determinación del nivel mínimo de detección (NMD) se hace con la curva de los datos individuales provenientes de 20 ensayos separados

- Un suero positivo es el que contiene al menos 4 veces el NMD en vista del hecho de que para dichas muestras el coeficiente de variación es menor a 25%

10. Interpretación de los resultados para el diagnóstico

- Cantidades muy pequeñas de anticuerpos (< 5 EU o incalculable por la computadora) son consideradas como 2 EU
- Cantidades muy altas de anticuerpos se deben redeterminar con una dilución de 10 veces