



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

**FACULTAD DE MEDICINA
DIVISIÓN DE ESTUDIOS DE POSGRADO**

**SECRETARÍA DE SALUD
SUBSECRETARÍA DE PREVENCIÓN Y PROMOCIÓN A LA
SALUD
DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA**

**FACTORES DE RIESGO PARA LA MORTALIDAD
POR TOS FERINA, EN MENORES DE UN AÑO,
MÉXICO 2000-2018.**

T E S I S

**QUE PARA OBTENER EL GRADO DE MÉDICO
ESPECIALISTA EN EPIDEMIOLOGÍA**

P R E S E N T A:

DRA. JESSICA MACEDONIO MARTÍNEZ

**DIRECTOR DE TESIS:
DR. MARCELINO ESPARZA AGUILAR**

Facultad de Medicina



CIUDAD DE MÉXICO, 2019



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.



Universidad Nacional Autónoma de México
Facultad de Medicina

México, Cd. Mx. a 15 de Agosto de 2019

DR. JOSÉ HALABE CHEREM

Jefe de la División de Estudios de Posgrado

Presente

LIBERACIÓN DE TESIS

Por medio de la presente me permito certificar que la tesis del (la) Dr.(a.):

JESSICA MACEDONIO MARTINEZ que lleva como título:

FACTORES DE RIESGO PARA LA MORTALIDAD POR TOS FERINA, EN MENORES DE UN AÑO, MÉXICO

2000-2018

cumple con los requisitos establecidos para poder presentar el Examen Final de
Especialización en: EPIDEMIOLOGÍA

De resultar aprobado(a), podrá efectuar el trámite para la obtención del
Grado de Especialista.

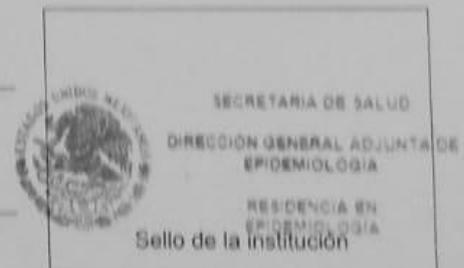
Atentamente:

Dr.(a) MARCELINO ESPARZA AGUILAR

Asesor de Tesis

Dr.(a) ANA LUCIA DE LA GARZA BARROSO

Jefe de Enseñanza



AGRADECIMIENTOS

Gracias a mis padres Alfredo y Anita, sin ustedes nada de esto hubiera sido posible, gracias por apoyarme en cada momento, por enseñarme a siempre ser mejor y superarme cada día, algo de todo esto es seguro, continuaré esforzándome por ser mejor profesionalista, mejor persona, mejor hijo; siempre con la humildad que ustedes me enseñaron, siempre con el respeto que cada una de las personas se merece, por estar a mi lado siempre y ser un ejemplo de calidad humana.

Gracias a mis hermanos mi Alonso, Karent y Fredy, por confiar en mí, por motivarme a seguir, por ser ejemplo, sólo ustedes saben lo mucho que sufrí durante este camino, por comprender que a veces no podía estar con ustedes. Gracias por estar al pendiente de mí cuando estuve fuera, cuando estuve en lugares incluso de riesgo, siempre preocupados por mi bienestar.

Gracias a mi novio Alejandro, por su cariño, su comprensión a lo largo de estos tres años de especialidad, cada que me ausenté, a veces por tiempo indefinido, y aun así en la distancia me demostró su incondicionalidad, su amor; gracias por apoyarme y motivarme a seguir aun cuando yo no podía más, por confiar en mí aun cuando yo no creí en mí.

Gracias infinitas al Dr. Marcelino Esparza, mi director de tesis, por todo el tiempo y dedicación, por tenerme toda la paciencia del mundo, por ser un excelente maestro y ejemplo de médico e investigador.

Gracias a mis profesores y cada uno de los epidemiólogos que me permitieron aprender de ellos, durante las supervisiones o durante los operativos, por su contribución en mi formación académica, y otros más, en mi formación humana, con consejos y palabras de apoyo.

Gracias a mis compañeros de residencia, en especial a aquellos con los que pude consolidar una excelente amistad y los que ya eran mis amigos antes de iniciar este camino, yo sé que, como profesionales, son los mejores, pero como amigos lo son aún más. Haciendo que estos tres años fueran más divertidos. A veces con diferencias, pero siempre en equipo por el bien de todos.

Resumen

Título: Factores de riesgo para la mortalidad por tos ferina, en menores de un año, México 2000-2018

Introducción. La mortalidad infantil constituye un serio problema de Salud Pública, y de todas las causas, las enfermedades prevenibles por vacunación son las que representaron una disminución importante, sin embargo, la tos ferina se ha comportado como una enfermedad reemergente.

La tos ferina o pertussis es una enfermedad respiratoria aguda, también llamada “tos quintosa o canto de gallo (whooping cough)”, causada por una bacteria del género *Bordetella*.

De acuerdo con la Organización Panamericana de la Salud (OPS), se ha observado un incremento en la frecuencia de tos ferina en los últimos años en países latinoamericanos y en algunos europeos. La mayor morbilidad y mortalidad por tos ferina se presenta durante la infancia, sobre todo en menores de 5 años que no han sido vacunados, sin embargo, la mayor mortalidad se concentra en los menores de 1 año, y de éstos, los menores de 6 meses.

Se estiman 50 millones de casos y 300,000 defunciones anuales a nivel mundial. La tasa de letalidad en países en desarrollo puede llegar hasta un 4% especialmente en aquellos que no tienen edad para que se les aplique la vacuna o contar con un esquema de tres dosis.

Objetivo. Identificar los factores de riesgo asociados a la mortalidad en niños menores de un año con tos ferina en México durante 2000 a 2018.

Material y métodos. Diseño de estudio casos y controles, observacional, analítico. Se utilizará como fuente de estudio la base de datos de tos ferina y síndrome coqueluchoide de la Dirección General de Epidemiología (DGE). La unidad de análisis serán los registros de los casos confirmados por tos ferina, a nivel nacional durante 2000 a 2018. Excel y Open Epi, EpiInfo™ versión 7.2.3.1, para calcular promedios, desviaciones estándar, proporciones, además de regresión logística multivariable para estimar asociaciones y sus respectivos intervalos de confianza, para determinar la significancia estadística.

Resultados: Se obtuvieron un total de 8,787 registros, de los cuales, posterior a aplicar los criterios de inclusión, exclusión y eliminación, se obtuvieron un total de 7,777 registros de menores con tos ferina, de éstos, se registraron 186 (2.4%) defunciones. Se realizó un modelo de regresión logística, en donde se incluyeron aquellas variables que en el análisis bivariado, resultaron estadísticamente significativas ($p < 0.05$) o tendientes a la significancia ($p < 0.10$). Las variables que conservaron un efecto significativo, una vez que se ajustaron por la presencia de las demás, fueron: la cuenta leucocitaria, con un incremento del riesgo de defunción de 19% (IC 95%=12%-27%) más por cada 10 mil leucocitos adicionales ($p < 0.0001$); el antecedente de vacunación con al menos una dosis mostró una reducción del 75% (IC95%=47%-88%) en el riesgo de morir ($p < 0.0001$); aquellos que recibieron como primer esquema antibiótico el tratamiento de elección con macrólidos o sulfonamidas, mostraron una reducción significativa del riesgo de morir del 50% (IC95%=15%-71%, $p = 0.0110$). Finalmente, en comparación con aquellos en los que no se presentaron complicaciones, hubo mayor riesgo de morir en quienes tuvieron alguna complicación.

Conclusiones: Por la frecuencia de tos ferina a lo largo de los últimos años, se puede asegurar que la enfermedad sigue siendo endémica en el país. Si bien la incidencia es relativamente baja con toda probabilidad debida a la vacunación, su letalidad en los últimos 18 años resulta del 2.4%.

Palabras clave. Tos ferina, whooping cough, Pertussis, coqueluche, mortalidad, vacunación, factores de riesgo.

Abreviaturas

AFR: Región de África de la OMS.

AMR: Región de América.

CDC: Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention por sus siglas en inglés)

DGE: Dirección General de Epidemiología.

DPT: Vacuna contra la difteria, tosferina y tétanos

EMR: Región del Mediterráneo Oriental.

EPV: Enfermedades prevenibles por vacunación.

EUR: Región de Europa.

InDRE: Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos.

IRAB: Laboratorio de Infecciones Respiratorias Agudas Bacterianas.

LESP: Laboratorios Estatales de Salud Pública.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OPS: Organización Panamericana de la Salud.

PCR-RT: Reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.

RNLSP: Red Nacional de Laboratorios de Salud Pública.

SEAR: Región de Asia Sudoriental.

SEED: Subsistema Epidemiológico y Estadístico de Defunciones.

WPR: Región del Pacífico Occidental.

Contenido

1	Introducción	8
2	Antecedentes	9
2.1	Historia natural de la enfermedad	9
2.1.1	Agente etiológico	10
2.1.2	Clínica	10
2.1.3	Diagnóstico	11
2.1.4	Tratamiento	13
2.2	Panorama internacional.....	14
2.3	Panorama en México	16
2.3.1	Mortalidad.....	16
2.4	Factores de riesgo para la mortalidad por tos ferina.	18
2.4.1	Sexo.....	18
2.4.2	Edad	18
2.4.3	Inmunización	18
2.4.4	Características clínicas	19
2.4.5	Hiperleucocitosis.....	19
2.4.6	Neumonía	19
2.4.7	Tratamiento.....	19
2.4.8	Entidad	19
2.5	Vacuna contra tos ferina.....	19
2.5.1	Esquema de vacunación en México contra tos ferina.	19
2.6	Sistema de vigilancia de tos ferina y Síndrome Coqueluchoide en México	21
2.6.1	Definiciones operacionales	21
2.6.2	Definiciones operativas:.....	21
3	Planteamiento del problema	22
3.1	Pregunta de Investigación.....	22
4	Justificación.....	23
5	Objetivos.....	23
5.1	Objetivo general:.....	23
5.2	Objetivos específicos:	23
6	Hipótesis	23
7	Material y métodos	24
7.1	Diseño del estudio casos y controles.....	24

7.2	Fuentes de información	24
7.3	Población de estudio	24
7.3.1	Universo de estudio, selección y tamaño de muestra	24
7.3.2	Criterios de inclusión y exclusión para casos.....	25
7.3.3	Criterios de inclusión y exclusión para controles	26
7.4	Variables	26
7.4.1	Variables independientes:.....	26
7.4.2	Variable dependiente.....	26
7.5	Análisis de los resultados	27
8	<i>Limitaciones del estudio</i>	27
9	<i>Cronograma</i>	28
10	<i>Consideraciones éticas y de bioseguridad</i>	29
11	<i>Recursos humanos, materiales y económicos</i>	30
11.1	Recursos humanos.....	30
11.2	Recursos materiales.....	30
11.3	Recursos económicos	30
12	<i>Resultados</i>	31
12.1	Descripción de la población de estudio	31
12.2	Análisis bivariado.....	39
12.3	Análisis multivariable.....	43
13	<i>Discusión</i>	44
14	<i>Conclusiones</i>	45
15	<i>Referencias</i>	47
16	<i>Anexos</i>	51

1 Introducción

La mortalidad infantil constituye un problema de Salud Pública. A nivel mundial las defunciones debidas a las enfermedades prevenibles por vacunación (EPV) (difteria, sarampión, tétanos neonatal, tos ferina y poliomielitis) han disminuido significativamente, pasando de 0,9 millones en el 2000 a 0,4 millones en el 2010. [1]

Sin embargo, la tos ferina se ha comportado como una enfermedad reemergente. [2, 3]

De acuerdo con la alerta epidemiológica emitida por la OPS, durante 2012 se observó un incrementado en la frecuencia de casos de tos ferina en países latinoamericanos, como Argentina, Brasil, Colombia, Chile, Guatemala, México, Paraguay, Venezuela y Estados Unidos de América, además de Australia, y Reino Unido. [4]

La mayor morbilidad y mortalidad por tos ferina se presenta durante la infancia, sobre todo en menores de 5 años que no han sido vacunados, sin embargo, la mayor mortalidad se concentra en los menores de 1 año, y de éstos los menores de 6 meses, quienes no tienen edad para que se les aplique la vacuna o contar con un esquema de tres dosis. [4,5]

Se estiman 50 millones de casos y 300,000 defunciones anuales a nivel mundial. Sin embargo, la tasa de letalidad en países en desarrollo puede llegar hasta un 4% en los lactantes menores de 12 meses. [6]

En este proyecto se caracterizarán los principales factores de riesgo que han sido considerados en el estudio epidemiológico de caso para la mortalidad por tos ferina.

2 Antecedentes

La tos ferina es una enfermedad exclusiva de los seres humanos. A pesar de ser reconocida como una enfermedad de la niñez, puede presentarse en cualquier edad, aunque la presentación clínica no es similar. [7]

2.1 Historia natural de la enfermedad

La historia natural de una enfermedad, se refiere a la serie de acontecimientos que le ocurren al ser humano desde que se expone al agente etiológico hasta que se desarrolla la enfermedad y posteriormente ocurre su desenlace (curación, estado crónico o muerte), sin recibir tratamiento.

En el siguiente esquema (Tabla 1) se ejemplifica la historia natural de la enfermedad de la tos ferina, que sigue el modelo de Leavell y Clark, en el cual podemos correlacionar el periodo pre-patogénico y patogénico con los niveles de prevención.

Tabla 1. Esquema de la historia natural de la enfermedad de tos ferina

Periodo pre patogénico		Periodo patogénico			
Característica: El individuo está sano. Hay un equilibrio entre agente, hospedero y su ambiente.		Característica: El individuo está enfermo. Existe desequilibrio entre agente, hospedero y su ambiente			
Factores del agente: <i>Bordetella pertussis</i> Produce inmunidad Producción de toxinas Factores del huésped: Humano único reservorio Más frecuente durante los primeros 4 años de vida (68.8%) Falta de protección específica Factores del ambiente: Presencia de miembros de la familia enfermos o en grupo de contacto Época del año (más frecuente en invierno) Condiciones de falta de higiene y Hacinamiento			Rehabilitación	Muerte	Clínico
		Cronicidad	<i>Período de convalecencia:</i> semanas a meses. Disminución de la frecuencia e intensidad de los accesos. Recaídas.		
		Complicaciones	Neumonía, insuficiencia cardíaca, encefalopatía, hemorragia, otitis media prolapsos rectal, hernia inguinal y umbilical.		
		Síntomas específicos	<i>Período paroxístico:</i> 4 a 6 semanas Accesos de tos fáciles de desencadenar (20 a 30 en 24 horas). Vómito, cianosis, epistaxis, facies edematosa.		
Exposición → Contacto directo con las secreciones de las mucosas de las vías respiratorias de las personas infectadas, y probablemente por las gotitas suspendidas en el aire.		Periodo de incubación (1 a 3 semanas)			Sub clínico
Prevención Primaria		Prevención Secundaria			Prevención Terciaria
Promoción de la Salud	Protección específica	Detección precoz	Tratamiento oportuno	Limitación del daño	Rehabilitación
Educación sanitaria Orientación higiénica para evitar contagios Provisión de condiciones adecuadas en casa Campañas de vacunación	Aplicación de la vacuna anti <i>Pertussis</i> a grupos susceptibles Aislamiento de enfermos	Detección de contactos Determinación de anticuerpos específicos Aislamiento por cultivo y biología molecular de <i>Bordetella pertussis</i> Diagnóstico diferencial con otras entidades	Eritromicina Control de accesos tusígenos Hidratación Alimentación en pequeñas cantidades Tratamiento de complicaciones	Evitar al máximo los accesos de tos Evitar complicaciones	En pacientes con secuelas de edema cerebral y neumonías bacterianas

Adaptado de: Perfil epidemiológico de las enfermedades prevenibles por vacunación. [8]

2.1.1 Agente etiológico

La tos ferina o pertussis es una enfermedad respiratoria aguda, que también se conoce como “tos quintosa o canto de gallo (*whooping cough*)”, causada por una bacteria perteneciente al género *Bordetella*. [7]

Bordetella pertussis

Los miembros del género *Bordetella* son cocobacilos gramnegativos, con un tamaño promedio de 0.5 μm de diámetro por 2 μm de longitud, se pueden observar como bacterias aisladas o en pares. Algunos son móviles, con flagelos peritricos. Son bacterias aerobias estrictas. Todas poseen actividad catalasa y oxidan aminoácidos, pero no fermentan carbohidratos. Requieren nicotinamida y aminoácidos (ácidos glutámico y aspártico, prolina, alanina, cisteína y serina). Crecen bien en los medios de cultivo Bordet-Gengou y Regan-Lowe, a una temperatura de 35 a 37°C. Su crecimiento se inhibe con ácidos grasos, sulfuros y peróxidos [7,10]

2.1.2 Clínica

Tras un periodo de incubación de 7 a 10 días (intervalo de 5 a 21 días), los individuos infectados pueden desarrollar una amplia gama de manifestaciones clínicas. El cuadro clínico puede durar entre siete días hasta seis u ocho semanas.

Las manifestaciones clínicas clásicas, presentes en los niños, fueron descritas en 1943 por Joseph Lapin, en la que describió tres fases con respecto al tiempo de la enfermedad: catarral o prodrómica, paroxística y convalecencia [10, 11, 12]:

- Fase catarral: coriza, lagrimeo, tos leve, febrícula y malestar general. Con una duración de 1 a 2 semanas.
- Fase paroxística: la tos se hace más frecuente y espasmódica, con accesos repetidos de cinco a 10 golpes de tos (paroxismos), a veces en el transcurso de una sola respiración. Dichos accesos pueden terminar con un estridor o “gallo”, producido por una inspiración rápida con la glotis cerrada, frecuentemente ocasionan vómito. Durante el espasmo se puede observar distensión de las venas del cuello, ojos saltones, protrusión lingual y cianosis. Durante esta fase es más común la presencia de complicaciones. Suele durar de una a seis semanas, aunque puede durar más.
- Fase de convalecencia: los episodios de tos son menos frecuentes e intensos. Con una desaparición gradual de la misma. Con una duración de uno a tres meses.

Es importante recalcar que no todos los casos presentan una enfermedad clásica, los menores de tres meses presentan apneas, cianosis acentuada, que puede llegar a paro cardio-respiratorio o crisis convulsivas por la hipoxia prolongada, y el estridor es ocasional. [13]

Por otra parte, los adolescentes y adultos, presentan en su mayoría cuadros atípicos. Es más común la tos intensa y prolongada, y con menor frecuencia

aparecen paroxismos y estridor. Sin embargo, el vómito posterior a la tos prolongada, puede estar presente, y la presencia de ésta es muy sugerente de tos ferina. En adultos, la duración media de la tos es de 36 a 48 días. [10, 11, 14]

Se transmite por contacto directo con las secreciones de las mucosas de las vías respiratorias. Durante la fase catarral temprana es especialmente transmisible. A partir de entonces, la transmisibilidad disminuye poco a poco y llega a niveles mínimos en unas tres semanas para los contactos no familiares. Con fines de control, la fase de transmisibilidad se extiende desde la etapa catarral temprana hasta tres semanas después de comenzar los paroxismos típicos en los pacientes que no han recibido antibióticos.

2.1.2.1 Complicaciones

De no recibir tratamiento temprano, puede desarrollar complicaciones, las cuales son más frecuentes en lactantes. [11, 14]

La aparición de las complicaciones puede deberse a la propia infección por *B. pertussis*, o a la coinfección por otros patógenos respiratorios, de los cuales el virus sincitial respiratorio es el que se asocia con mayor frecuencia. [10]

Las complicaciones se engloban en cinco grupos, de las cuales destacan las pulmonares y las cardiovasculares. [10,15]

- Pulmonares: neumonía, leucoestasia pulmonar, hipertensión pulmonar. De estas, la neumonía es la complicación más frecuente en los pacientes hospitalizados.
- Cardiovasculares: insuficiencia cardíaca, choque cardiogénico.
- Neurológicas: crisis convulsivas son la complicación neurológica más frecuente. La encefalopatía se presenta en el 1.4% de los menores de 2 meses. Otras manifestaciones neurológicas incluyen: paresia y paraplejía, ataxia, asfixia, ceguera, sordera y postura de descerebración.

Se estima que las complicaciones son cuatro veces mayores en países en desarrollo. [15]

2.1.3 Diagnóstico

Si bien, el diagnóstico de la tos ferina se basa, en las manifestaciones clínicas, la sensibilidad de éstas es baja en adolescentes y adultos, debido a la presentación atípica de la enfermedad. [7]

El estándar de oro continúa siendo el cultivo, sin embargo, su sensibilidad depende de la etapa de la enfermedad en la que se toma la muestra, el estado de vacunación del paciente, la edad del paciente. No obstante, ante el resurgimiento de la tos ferina se evidenció la necesidad de métodos diagnósticos por laboratorio estandarizados, sensibles y específicos. (Tabla 2).

- Cultivo: Es lento, ya que para que la sensibilidad sea óptima se recomiendan períodos de incubación de hasta 12 días. Los medios de elección para el cultivo de muestras clínicas para detectar *B. pertussis*, son Bordet-Gengou y

Regan-Lowe, este último se prefiere cuando es necesario transportar la muestra.

- PCR: Esta técnica de diagnóstico ha evolucionado, desde la PCR convencional o basada en bloques a la PCR en tiempo real y desde la PCR monoplex a la PCR múltiple.
- Serología: la medición de los anticuerpos IgG contra los antígenos de *B. pertussis* ofrece los mejores resultados en términos de sensibilidad para todos los grupos de edad. La medición de la IgA puede ser útil para distinguir entre la vacunación reciente y la infección reciente. [16]

Tabla 2. Métodos de diagnóstico de laboratorio de la tos ferina. [15,17, 18]

Prueba	Cultivo	PCR-RT	Serología (IgG)
Sensibilidad	12-60%	76-99%	36-76%
Especificidad	~100%	86-100%	99%
Tiempo	<2 semanas posterior al inicio de la tos	<4 semanas posterior al inicio de la tos	>2 semanas
Ventajas	Muy específico Útil en fase catarral	Diagnóstico rápido Altamente sensible Altamente específico Muy útil en fase catarral y paroxística	Útil en fase paroxística y sobretodo convalescencia Útil posterior a uso de antibióticos
Desventajas	Muy baja sensibilidad Poco útil en fase paroxística Resultados en 7-10 días	Requiere equipo y personal capacitado Costo Aún no está estandarizado	No forma parte de la definición de caso
Muestra	Exudado nasofaríngeo Hisopos de alginato de calcio, rayón o dacrón	Exudado nasofaríngeo Hisopos de rayón o dacrón, poliéster, nunca alginato de calcio.	Venopunción
Medio	Medio Regan Lowe	Medio de transporte solución salina con Cefalexina	Tubos sin anticoagulante

En México, en la década de los 80, dio inicio la vigilancia por laboratorio de la tos ferina, a través del Laboratorio de Infecciones Respiratorias Agudas Bacterianas (IRAB) y Pertussis, concentradas en el área metropolitana. No fue hasta 2001, que comenzó la descentralización de la toma y manejo de muestras para el diagnóstico de tos ferina, capacitando a los Laboratorios Estatales de Salud Pública (LESP) en la técnica de cultivo.

Por otro lado, en 2007 se implementó la técnica de PCR y en 2010 la de Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real (PCR-RT) empleada por la OMS y los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (Centers for Disease Control and Prevention (CDC), por sus siglas en inglés). En 2011 comenzó a usarse la técnica de PCR-RT múltiple.

Actualmente 26 LESP¹ están capacitados por el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE) para realizar el diagnóstico de la tos ferina por cultivo y PCR-RT. Sin embargo, solo cuatro estados tienen la infraestructura y los insumos necesarios para la realización de la PCR. [17].

2.1.4 Tratamiento

Los CDC recomiendan el inicio del tratamiento dentro de las primeras dos semanas del inicio de los síntomas, con macrólidos (azitromicina, claritromicina o eritromicina) o, como alternativa, trimetoprim-sulfametoxazol.

El tratamiento depende del grupo de edad: [10, 19]

- Para menores de un mes se prefiere azitromicina 10mg/kg/día al día durante cinco días.
- Para menores de 12 años puede ser azitromicina 10mg/kg/día (máximo 500 mg) en el primer día, después azitromicina 5mg/kg/día (máximo 250mg/día) al día durante los 4 días posteriores. O valorar el uso de Eritromicina 40-50mg/kg/día en cuatro dosis divididas (máximo 1-2g) durante 7-14 días. También se puede usar Claritromicina 15mg/kg/día en dos dosis divididas (máximo 7-14 días) durante 7 días.
- Para adultos y adolescentes: Eritromicina 2gr en 4 dosis divididas durante 7-14 días. O claritromicina 1g en dos dosis divididas durante 7 días. O azitromicina 500mg en el primer día, luego 250mg al día en los 4 días siguientes.

¹ Los LESP de los estados de Campeche, Durango, Nayarit, Tamaulipas y Yucatán no están incorporados a la red

2.2 Panorama internacional

La OMS refiere que la mayor morbilidad y mortalidad por tos ferina se presenta durante la infancia. Anualmente se estima que a nivel mundial se presentan de 20 a 50 millones de casos y de 200 a 400 mil muertes, el 90% de ellas en países en desarrollo donde la tasa de letalidad puede llegar hasta un 4% en los menores de 12 meses.

El 25% de las personas infectadas son asintomáticas y pueden transmitir la enfermedad. [15]

En 2016 la región europea (EMR) registró el 44.48% de los casos registrados a nivel mundial (Figura 1).

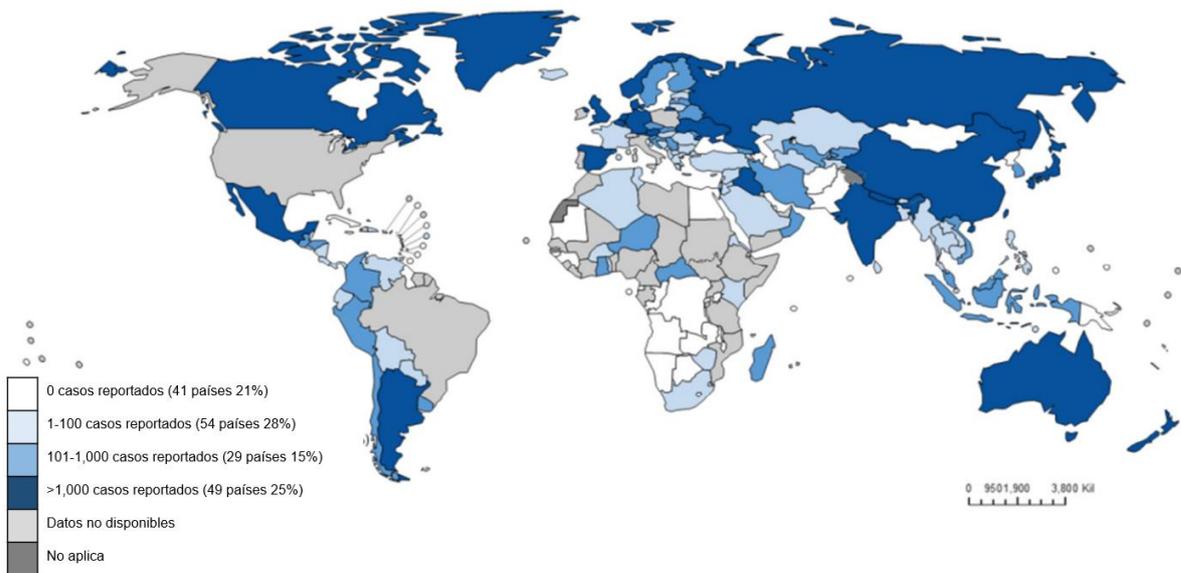
Figura 1. Casos de tos ferina, en las Regiones de la OMS, 2002-2017.



Fuente: Elaboración propia con base en: WHO. Immunization, Vaccines and Biologicals. Data, statistics and graphics. [20]

Seis países reportaron el 60.5% de los casos, entre ellos India con 37,274 casos, Australia con 20,037, Alemania con 13,809 y Rusia con 8,232 (Figura 2).

Figura 2. Distribución de casos de Pertussis a nivel mundial reportados en 2016.

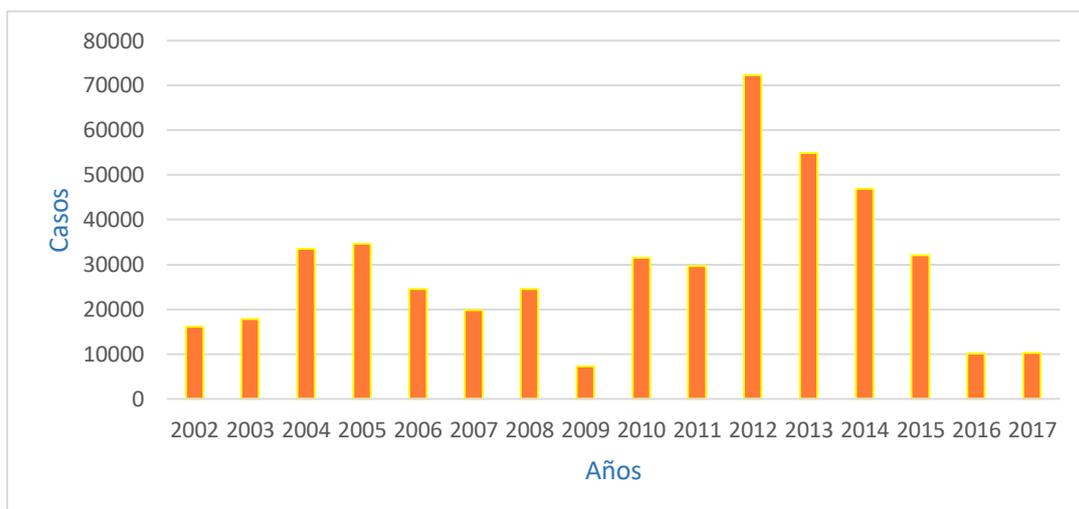


Fuente: WHO. Immunization, Vaccines and Biologicals. Data, statistics and graphics. [20]

En la Región de las Américas (AMR) la OPS estima la ocurrencia anual de 20 a 30 mil casos, reportando a partir de 2007 un incremento. En el año 2009 los países de Argentina, Chile, Colombia, Panamá, México y Estados Unidos de América reportaron un incremento del 50 al 100% de casos de tos ferina en comparación con lo notificado en el año anterior. [6]

En 2012, la OPS informó un aumento en el número de casos de tos ferina en Argentina, Brasil, Colombia, Chile, Guatemala, México, Paraguay, Venezuela y los Estados Unidos de América. [4] [Figura 3].

Figura 3. Casos de tos ferina, Región de las Américas OMS, 2002-2012.



Fuente: Elaboración propia con base en: WHO. Immunization, Vaccines and Biologicals. Data, statistics and graphics. [20]

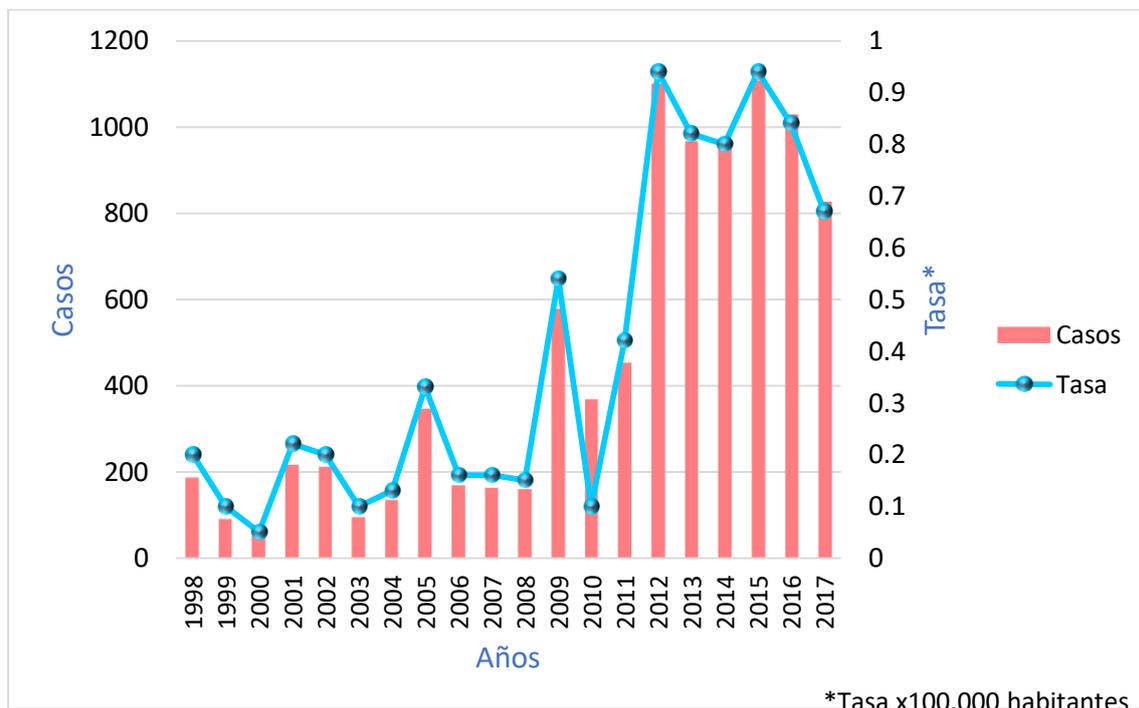
En el intervalo del 2011-2012 los Estados Unidos de América reportaron más de 15 mil casos de tos ferina. A nivel mundial grandes brotes y epidemias de tos ferina se presentan en ciclos de cada 3 a 4 años. [21]

2.3 Panorama en México

En México durante el periodo 2000 al 2009 la tendencia de la tos ferina fue ascendente, debido en gran parte a un aumento en la sensibilidad de la vigilancia epidemiológica. [22]

En el año 2000 se confirmaron 53 casos de tos ferina y en el 2009 el número de casos ascendió a 579, con una tasa de incidencia nacional de 0.1 por 100,000 habitantes para el año 2000 y de 0.5 por 100,000 habitantes para 2009. En este último año, 2009, el grupo de edad más afectado fue el de menores de un año de edad (85 % de los casos). [8, 9] [Figura 4]

Figura 4. Casos e incidencia* de tos ferina, México, 1998-2017.



Fuente: SUIVE/DGE/SS. Anuarios de morbilidad. [8,9]

*Tasa x100.000 habitantes

En el periodo de 2009 a 2012 se tiene un incremento en el número de casos y tasa de incidencia al registrarse 1,100 casos y una tasa de 0.94 por 100 mil habitantes durante 2012, en comparación con los 579 y 0.54 del 2009, representando incrementos de 89 y 74% respectivamente. [15]

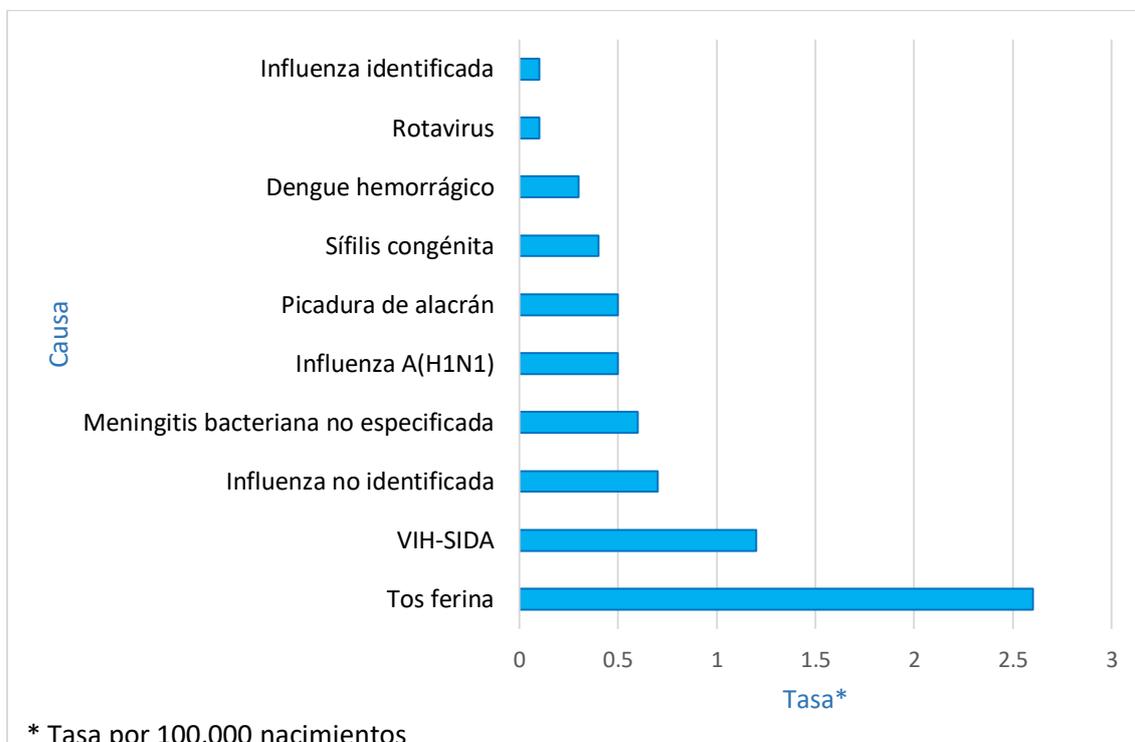
Entre el 2012 y el 2015 se observa el comportamiento cíclico descrito en la tos ferina de decremento e incrementos de casos. Durante el 2016 se observa un decremento con respecto a lo observado al mismo periodo del 2015, con afectación principal, como se ha descrito, en los menores de un año de edad (71% de los casos). [15]

2.3.1 Mortalidad

De acuerdo con el Panorama Epidemiológico y Estadístico de la Mortalidad en México, para el grupo de menores de 1 año, la tos ferina en 2012 fue la 1ª causa de mortalidad sujeta a vigilancia epidemiológica con una tasa de 2.6 defunciones

por cada mil nacimientos estimados, seguida de VIH-SIDA (1.2), influenza no identificada (0.7), meningitis bacteriana no especificada (0.6) e Influenza A(H1N1) (0.5). [23] [Figura 5]

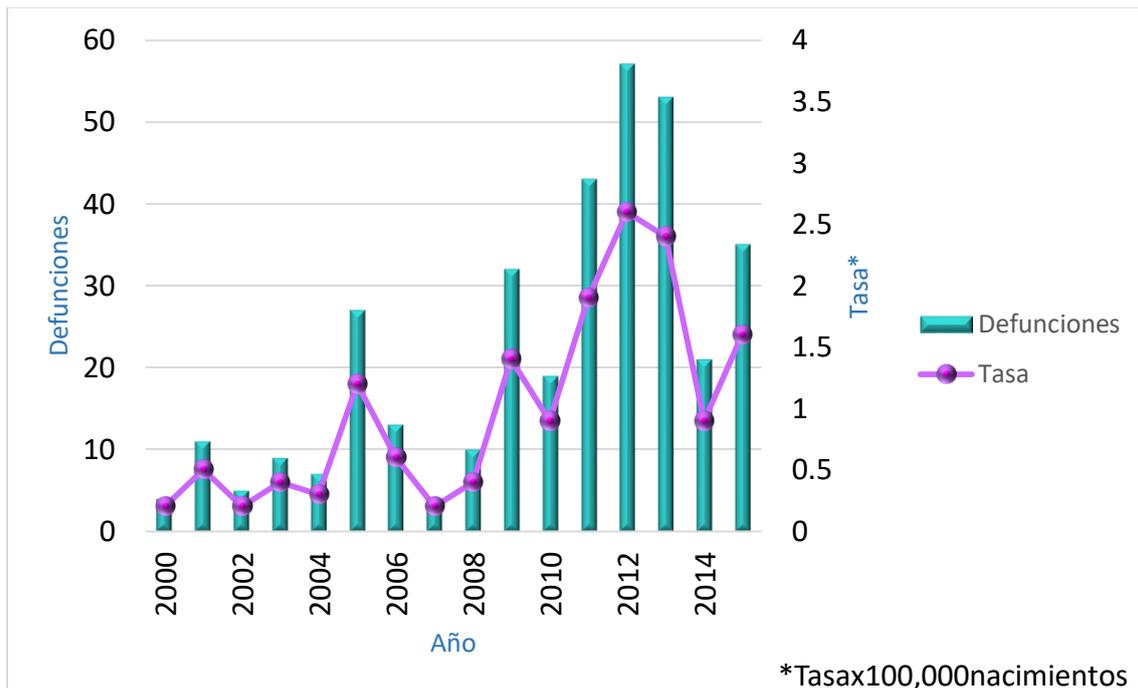
Figura 5. Principales causas de mortalidad sujetas a vigilancia epidemiológica en el grupo de <1 año, 2012



Fuente: SINAVE/DGE/SALUD/Panorama Epidemiológico y Estadístico de la Mortalidad por Causas Sujetas a Vigilancia Epidemiológica en México 2012. [23]

Durante 2013 fue la 8ª causa, con una tasa de 2.4 por 100 mil nacimientos (53 defunciones). [24] Mientras que para 2014 bajó a la 10ª causa, con 21 defunciones y una tasa de 0.9 por 100 mil nacimientos. [25] [Figura 6]

Figura 6. Defunciones por tos ferina en menores de un año de edad, México, 2000-2015.



Fuente: SUIVE/DGE/SS. Anuarios de morbilidad. [8,9]

2.4 Factores de riesgo para la mortalidad por tos ferina.

Si bien, algunos de los factores de riesgo para las complicaciones por tos ferina están ya definidos, muchos de éstos no están descritos en población mexicana. Y en este estudio se tomará en cuenta los factores enunciados en el estudio epidemiológico de caso.

2.4.1 Sexo

De acuerdo con el estudio seroepidemiológico de tos ferina en México de 1987, las mujeres mostraron una respuesta de aglutininas más alta, tanto en la prevalencia como en la media geométrica de los títulos. Sin embargo dentro de su discusión encontraron evidencia que sugiere una mayor susceptibilidad del sexo femenino a la tos ferina, incluso con una mayor severidad del cuadro clínico y tasa de letalidad. [26]

2.4.2 Edad

De acuerdo con la OMS, la mayor morbilidad y mortalidad por tos ferina se presenta durante la infancia, sobre todo en menores de 5 años que no han sido vacunados, sin embargo, la mayor mortalidad se concentra en los menores de un año, y de éstos los menores de 6 meses. [4]

2.4.3 Inmunización

Aquellos menores que fueron vacunados tenían menos probabilidades de morir y también tenían recuentos más bajos de leucocitos. Sin embargo, la mayoría de los casos fatales no tenían edad para recibir su primera dosis de vacuna. [27]

2.4.4 Características clínicas

Algunas características clínicas se han visto asociadas a enfermedad grave, por ejemplo, la apnea por sí sola no se relaciona con el desenlace de la muerte, sin embargo, las convulsiones por sí solas son fuertes predictores de mortalidad. La tos paroxística fue significativamente más común en casos no fatales. [27,28]

2.4.5 Hiperleucocitosis

La linfocitosis se ha descrito como parte de la tos ferina maligna y como un factor de riesgo para complicación. Los menores son los que presentan una leucocitosis más pronunciada. [29,30]

El 98% de los casos fatales presentaron leucocitosis extrema. [27]

La hiperleucocitosis es el recuento de glóbulos blancos en sangre periférica $>100 \times 10^9 / L$. [31]

2.4.6 Neumonía

De acuerdo con Mikelova y colaboradores, el recuento de glóbulos blancos y la neumonía fueron factores predictivos independientes de desenlace fatal, usando un modelo multivariado. [32]

2.4.7 Tratamiento

Las defunciones tuvieron menor probabilidad de haber recibido tratamiento con macrólidos y mayor probabilidad de haber recibido esteroides u óxido nítrico, esto debido a la falta de manifestaciones clínicas clásicas de tos ferina. Este mismo estudio encontró asociación que entre el uso de esteroides y la mortalidad. [27]

2.4.8 Entidad

De acuerdo con el estudio seroepidemiológico de tos ferina en México de 1987, antes mencionado, se encontró que la vacunación es más efectiva en las áreas urbanas que en las rurales, además se pudo observar que algunas de las entidades que mostraron una menor frecuencia de positividad de anticuerpos antipertusis son aquellas que han notificado en años previos al estudio las tasas de morbilidad y mortalidad más altas para la tos ferina. [26]

2.5 Vacuna contra tos ferina.

Se estima que la duración de la inmunidad adquirida por la infección oscila entre los 4 y 20 años, mientras que la inmunidad posterior a la vacunación disminuye luego de 4 a 12 años. [33]

La pérdida de inmunidad en pacientes vacunados con DTPw está bien documentada. Un estudio mostró que la efectividad de la vacuna DTPw disminuye progresivamente, alcanzando una efectividad del 84% en el 4º año posterior a la aplicación, 52% después del 5º año y del 46% en el 7º año. [34]

2.5.1 Esquema de vacunación en México contra tos ferina.

En Estados Unidos en 1914, se desarrolló a partir de suspensiones de bacilos muertos enteros. No fue hasta 1934–1935, que las Dras. Pearl Kendrick y Grace Eldering, realizaron un ensayo clínico diseñado para verificar la eficacia de la

vacuna en niños. Fue aprobada por la Academia Estadounidense de Pediatría para uso rutinario a partir de 1943. [35]

En 1948, la vacuna contra la tos ferina se combinó con toxoides contra la difteria y el tétanos y se convirtió en una vacuna contra la tos ferina de células enteras y la toxina del tétanos (DPT). Sin embargo, en 1954 es cuando se inicia la vacunación anti tos ferina con vacuna DPT producida en México. Pero, las vacunas DTP fueron muy reactogénicas. Por ello en la década de 1980, se comenzaron a producir vacunas acelulares, las cuales fueron mejor toleradas. [35, 36]

Los principales avances en vacunación referentes a tos ferina se resumen en la Tabla 3.

Tabla 3. Resumen historia y avances de la vacunación anti tosferina en México.

Año	Acciones y avances
1954	Inician vacunación anti tosferina con vacuna DPT producida en México.
1996	Se aprueba vacuna acelular en niños (PVa)
1998	Inicia el cambio de vacuna DPT por vacuna pentavalente de células completas (PVcc)
1999	Incorporación de la vacuna pentavalente de células completas (PVcc) que incluye (DPT+HB+Hib) contra la difteria, tos ferina, tétanos, hepatitis B y enfermedades invasiva por <i>Haemophilus influenzae</i> del tipo b.
2000	Año en el que se consolidó el cambio de vacuna DTP en el esquema rutinario por vacuna pentavalente de células completas (PVcc)
2007	Inicia el cambio de vacuna pentavalente de células completas (PVcc), en el esquema rutinario de tres dosis, por la vacuna pentavalente a celular DTaP agregando un refuerzo de DPT a los 18 meses de edad.
2008	Año en el que se consolidó el cambio de vacuna pentavalente de células completas (PVcc) por pentavalente a celular (PVa)
2012	Se inició la aplicación de Tdap en embarazadas en la semana 20 a 32 de gestación

Fuente: Adaptado de CeNSIA Manual de Vacunación, 2008. [36]

2.6 Sistema de vigilancia de tos ferina y Síndrome Coqueluchoide en México

De acuerdo con el apéndice informativo A, de la NORMA Oficial Mexicana NOM-017-SSA2-2012, Para la vigilancia epidemiológica, la tos ferina (CIE A37), pertenece al sistema de vigilancia epidemiológica especial y es de notificación inmediata.

Es por ello que, el sistema de vigilancia de tos ferina y Síndrome Coqueluchoide está enfocado a alcanzar una mayor sensibilidad en el diagnóstico sindromático para detectar casos que pueden encubrirse en otros diagnósticos clínicos como: bronquiolitis, bronquitis, neumonía, bronconeumonía, laringotraqueítis, laringotraqueobronquitis, menos frecuente asma bronquial y cuerpos extraños en tracto respiratorio. [15]

2.6.1 Definiciones operacionales

El Manual para la Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades Prevenibles por Vacunación de 2018, menciona las siguientes definiciones operacionales:

- **Caso de Síndrome Coqueluchoide:** Todo caso con tos paroxística o en accesos, sin importar la duración.
- **Caso probable de tos ferina:** Toda persona con tos paroxística con siete o más días de evolución con al menos uno o más de los siguientes signos o síntomas: tos en accesos, cianosante, emetizante, apnea o estridor laríngeo inspiratorio.
 - En los menores de 6 meses los únicos signos pueden ser apnea-cianosis, sin importar los días de evolución.
- **Caso confirmado por laboratorio de tos ferina:** Caso probable en quien se identifique la presencia de *B. pertussis* mediante técnicas de laboratorio reconocidas por el InDRE o, con asociación epidemiológica a otro caso confirmado por laboratorio o a contacto conviviente positivo a *B. pertussis* (portador).
- **Caso confirmado por clínica de tos ferina:** Caso probable sin resultado de laboratorio o negativo a cultivo para *B. pertussis* y con aumento en la cuenta leucocitaria con predominio de linfocitos ($\geq 25,000$ leucocitos/ μl , con $\geq 60\%$ de linfocitos).
- **Caso descartado de tos ferina:** Caso probable en quien no se demuestre la presencia de *B. pertussis* mediante pruebas reconocidas por el InDRE y/o sin elevación de la cuenta leucocitaria con predominio de linfocitos y/o sin asociación epidemiológica a otro caso o contacto confirmado a *B. pertussis*.

2.6.2 Definiciones operativas:

- **Contacto:** Cualquier persona que se exponga a secreciones respiratorias de casos probables o confirmados de tos ferina.
- **Portador:** Persona asintomática respiratoria en la cual se aísla *B. pertussis*.

3 Planteamiento del problema

A pesar de la vacunación, la tos ferina continúa siendo un problema de salud pública, esto debido a la morbilidad y mortalidad observada, así como las diversas complicaciones asociadas. Aunado al incremento en el número de casos que se ha observado en los últimos años.

Magnitud

Con información del panorama de las EPV de 2010, se pueden observar picos en 1994, 1997, 2002, 2005 y 2009; es decir, es congruente con lo reportado en otros países, en los que describen ciclos de cada 3 o 4 años. [37, 38]

En nuestro país, durante el periodo de 2009 a 2012 se observó un incremento en el número de casos y en la tasa de incidencia al registrarse 1,100 casos y una tasa de 0.94 por cada 100 mil habitantes, que en comparación con los 579 casos y la tasa de 0.54 registrada en 2009, representó incrementos de 89 y 74%, respectivamente. Para 2016 se registraron 1,029 casos. [8, 9, 15]

Trascendencia

La mortalidad ha sido aceptada como un indicador sensible de las condiciones de salud de un país. [38]

Cada año las EPV muestran una tendencia descendente, no obstante, durante 2011, a pesar de las campañas intensivas y permanentes de vacunación, se presentaron brotes de tos ferina en Sonora, Chiapas, Tamaulipas, Jalisco y Nuevo León; donde el 85% fueron en menores de un año de edad. [8, 9, 39]

De acuerdo con el Subsistema Epidemiológico y Estadístico de Defunciones (SEED), en 2012 fue la 1ª causa de mortalidad sujeta a vigilancia epidemiológica en los menores de un año, le siguieron VIH-SIDA, Influenza y meningitis bacteriana no especificada. Durante 2013 fue la 8ª, con una tasa de 2.4 por 100 mil nacimientos (53 defunciones), sin embargo, las primeras causas fueron neumonía, bronconeumonía y bronquitis no especificadas, mismas que son uno de los principales diagnósticos diferenciales. Mientras que para 2014 bajó a la 10ª causa, con 21 defunciones y una tasa de 0.9 por 100 mil nacimientos. [23, 24, 25]

Es evidente que las defunciones por tos ferina han mostrado un decremento, pero, a pesar de los logros en vacunación, continúan ocurriendo. Puesto, que se trata de una enfermedad prevenible, no deberían ocurrir defunciones por esta causa.

Debido a esto, es necesaria la identificación de los factores asociados a la mortalidad por este padecimiento, en los menores de un año de edad.

3.1 Pregunta de Investigación.

¿Cuáles son los factores de riesgo asociados a la mortalidad por tos ferina en menores de 1 año en México, durante 2000 a 2018?

4 Justificación

Existen caracterizaciones de algunos factores asociados a la mortalidad por tos ferina, sin embargo, no hay estudios que evalúen la magnitud de dicha asociación.

El presente estudio brindará información para ampliar el conocimiento acerca de los factores de riesgo para la mortalidad por tos ferina en nuestro país, específicamente en los menores de un año, esta información podrá ser clave para que nuestras autoridades de salud generen nuevas estrategias o mejoren las actuales, con el fin de que el personal de primer contacto reconozca de manera oportuna dichos factores.

Al identificar estos factores que afectan a nuestra población mexicana, se pretende disminuir las defunciones por tos ferina en menores de un año, e incluso otras complicaciones.

5 Objetivos

5.1 Objetivo general

Identificar los factores de riesgo asociados a la mortalidad en niños menores de un año con tos ferina en México durante 2000 a 2018.

5.2 Objetivos específicos

- i. Caracterizar de manera clínico-epidemiológica las defunciones por tos ferina en México durante 2000 a 2018.
 - I. Describir la distribución de casos y la estimación de tasas por año.
 - II. Describir la distribución de casos por entidades federativas y regiones.
 - III. Describir la distribución de sexo, edad, hallazgos clínicos y de laboratorio, tiempo de contacto con servicios de salud, complicaciones, tratamiento inicial y de defunciones.
- ii. Determinar la asociación entre las características clínicas y los antecedentes epidemiológicos con la mortalidad por tos ferina.
 - I. Estimar razones de momios bivariadas con los factores de riesgo tentativos.
 - II. Estratificar por edad, y cuenta leucocitaria y linfocitaria.
 - III. Ajustar las asociaciones por la presencia de los factores asociados mediante análisis multivariable.

6 Hipótesis

- Existe asociación entre los factores sociodemográficos (edad, sexo, lugar de residencia), sanitarios (fecha de primer contacto con los servicios de salud, ingreso al hospital, diagnóstico inicial, primer antibiótico usado y la fecha de inicio, antecedente de vacunación y tipo de vacuna), características clínicas y de laboratorio (presencia de tos y sus características, apnea, cianosis, presencia de complicaciones, leucocitosis, linfocitosis) y antecedentes de contacto (número de contactos, parentesco) con la ocurrencia de defunciones por tos ferina en menores de 1 año de edad, en México, durante 2000 a 2018.

7 Material y métodos

7.1 Diseño del estudio casos y controles.

Se realizó un estudio de casos y controles.

- Tiempo en el que se estudia el evento: retrospectivo.
- Control de las variables: observacional.
- Fin o propósito: analítico.

7.2 Fuentes de información

Fuente de datos secundaria, se utilizó la base de datos del sistema de vigilancia epidemiológica de tos ferina y síndrome coqueluchoide de la Dirección General de Epidemiología (DGE), de la Secretaría de Salud.

7.3 Población de estudio

Se utilizó la totalidad de los registros de menores de un año, con diagnóstico confirmado, por laboratorio, por clínica o por asociación epidemiológica, de tos ferina, en México durante 2000 a 2018. Los cuales se seleccionaron dos grupos, de acuerdo a su evolución:

- Casos: defunciones en menores de un año, con diagnóstico final de tos ferina, durante 2000 a 2018
- Controles: menores de un año que sobrevivieron con diagnóstico final confirmatorio para tos ferina, durante 2000 a 2018.

7.3.1 Universo de estudio, selección y tamaño de muestra

Universo de estudio fueron todos los registros de los casos y defunciones por tos ferina, en menores de un año, a nivel nacional, ocurridas durante 2000 a 2018.

Si bien se utilizó la totalidad de los registros las defunciones con diagnóstico final de tos ferina ocurridos de 2000 a 2018, con fines académicos se realizó el cálculo de tamaño de muestra, mediante el método de Fleiss, para lo cual se consideró: [40]

- Frecuencia relativa de la exposición entre los controles: (P_0) = 36%, considerando el factor más frecuente la presencia de neumonía como complicación asociada. [29]

$$n = \frac{\left(Z_{\alpha/2} \times \sqrt{2 \times \bar{p} \times \bar{q}} + Z_{\beta} \times \sqrt{(p_1 \times q_1) + (p_0 \times q_0)} \right)^2}{(p_1 - p_0)^2}$$

En donde:

\bar{p} = Promedio de exposición de los casos y de los controles. Se estima mediante la siguiente fórmula:

$$\bar{p} = \frac{p_1 + p_0}{2}$$

$$\bar{q} = 1 - \bar{p}$$

p_1 = Se considera la proporción aproximada de exposición, al factor que se está considerando, entre los casos. Se estima mediante la siguiente fórmula:

$$p_1 = \frac{p_0 \times R}{1 + p_0(R-1)}$$

Considerando:

Un nivel de significancia estadística de 0.05 a dos colas, el valor de Z es:

$$Z_{1-\frac{\alpha}{2}} \rightarrow Z_{1-\frac{0.05}{2}} = Z_{1-0.0250} = Z_{0.9750} = 1.96$$

La probabilidad de cometer el error tipo II, esto es, no rechazar la H_0 cuando esta es falsa, se consideró de 0.20. Por tanto:

$$\beta = 0.20$$

La potencia, o la probabilidad de encontrar diferencias significativas entre los grupos a comparar (los casos y los controles), si en realidad existen tales diferencias en las poblaciones de donde se tomaron las muestras es:

$$1 - \beta \rightarrow 1 - 0.20 = 0.80$$

El valor de Z que se asocia con esta probabilidad de 0.80 es:

$$Z_{0.80} = 0.84$$

Sustituyendo la fórmula:

$$n = \frac{[1.96 \times \sqrt{2 \times 0.4447 \times 0.5552} + 0.84 \times \sqrt{(0.5294 \times 0.4705) + (0.36 \times 0.64)}]^2}{(0.5294 - 0.36)^2}$$

$$n = \frac{[1.96 \times \sqrt{0.4938} + 0.84 \times \sqrt{(0.2491) + (0.2304)}]^2}{(0.1694)^2} = \frac{[1.96 \times 0.7027 + 0.84 \times \sqrt{0.4795}]^2}{0.0287} =$$

$$n = \frac{[1.96 \times 0.7027 + 0.84 \times 0.6924]^2}{0.0287} = \frac{[1.3774 + 0.5828]^2}{0.0287} = \frac{[1.9602]^2}{0.0287} = \frac{3.8424}{0.0287} = 133.88 \cong 133$$

Se necesitaron como mínimo 133 defunciones en menores de un año en los casos y al menos 133 controles, para poder detectar un riesgo (por razón de momios, RM) mínimo de 2, con una potencia del 80% y una confianza del 95%. Por otra parte, con 53 defunciones en menores de un año (casos) y 53 controles se puede detectar una RM de 3 o más, y con 34 casos y 34 controles una RM de 4 o más, con una potencia del 80% y una confianza del 95%. Sin embargo, se utilizaron el total de las defunciones registradas en el periodo de 2000 a 2018.

7.3.2 Criterios de inclusión y exclusión para casos

Criterios de inclusión: Defunciones ocurridas, en menores de un año, cuya clasificación final fue "confirmatoria para tos ferina" dentro del periodo 2000-2018.

Criterios de exclusión: Defunciones con registros de variables incompletas, mal llenadas o duplicados. Registros de pacientes en cuyo apartado de observaciones se especifiquen alteraciones o comorbilidades que a juicio y bajo consenso del equipo de investigación puedan modificar el riesgo del desenlace, como son, pero no exhaustivamente: inmunodeficiencias primarias, infección por VIH, malformaciones congénitas y síndromes genéticos, y prematuridad o bajo peso al nacer en el caso de los neonatos.

7.3.3 Criterios de inclusión y exclusión para controles

Criterios de inclusión: Casos notificados, en menores de un año, cuya clasificación final fue “confirmatoria para tos ferina” dentro del periodo 2000 - 2018.

Criterios de exclusión. Casos con registros de variables incompletas, mal llenadas o duplicados. Registros de pacientes en cuyo apartado de observaciones se especifiquen alteraciones o comorbilidades que a juicio y bajo consenso del equipo de investigación puedan modificar el riesgo del desenlace, como son, pero no exhaustivamente: inmunodeficiencias primarias, infección por VIH, malformaciones congénitas y síndromes genéticos, y prematuridad o bajo peso al nacer en el caso de los neonatos.

No se excluyeron casos y defunciones con las condiciones antes mencionadas, debido a que no se encontró registro de dichas comorbilidades.

7.4 Variables

Conceptualización y operacionalización de las variables. (*Ver anexo 1*)

7.4.1 Variables independientes:

- Variables sociodemográficas: edad, sexo, lugar de residencia.
- Variables sanitarias: tiempo de atención, requirió hospitalización, diagnóstico inicial, primer antibiótico usado, antecedente de vacunación dosis y tipo de vacuna.
- Variables clínicas y de laboratorio: presencia de tos y sus características, presencia de estridor laríngeo, apnea o cianosis, presencia de complicaciones, leucocitosis y linfocitosis.
- Variables de antecedentes de contacto: número de contactos, edad del contacto, parentesco.

7.4.2 Variable dependiente

- Evolución a defunción del caso confirmado a tos ferina.

7.5 Análisis de los resultados

a) Análisis univariado

Se realizó un análisis descriptivo en dos categorías, las defunciones (casos) y otra para los que sobrevivieron (controles).

Para las variables sociodemográficas, sanitarias y clínicas se obtuvieron frecuencias simples y proporciones.

Para las variables de laboratorio se obtuvieron medidas de tendencia central (media y mediana) y de dispersión (rango y desviación estándar).

b) Análisis bivariado

Se realizó un análisis de asociación entre los factores de interés (sociodemográficos, sanitarios, clínicos y de laboratorio, de contactos) y la ocurrencia de defunciones en menores de 1 año de edad por tos ferina, mediante el cálculo de razón de momios para cada una de las variables independientes, mediante la construcción de tablas de 2x2.

Se obtuvieron los valores de p a un nivel de significancia de 0.05 con sus respectivos intervalos de confianza al 95% para determinar la significancia estadística de los resultados. Se realizaron pruebas de hipótesis con χ^2 de Pearson y χ^2 de tendencia.

c) Análisis multivariable

Con base en los factores asociados estimados en el análisis bivariado con $p < 0.10$, la asociación del riesgo se ajustó mediante una regresión logística binomial dejando en el modelo las variables con $p < 0.05$.

8 Limitaciones del estudio

El estudio no valora antecedentes de somatometría del producto, así como antecedentes perinatales (prematurez).

Al tratarse de una fuente de datos secundaria, está sujeto a sesgos:

- Sesgo de información, en el cual los datos pueden estar incompletos.
- Sesgo de selección, que está relacionada con la posibilidad de ser diagnosticados y admitidos en dichos servicios o centros. Mismo que depende de factores como el grado de especialización o el prestigio del servicio, o bien de características del paciente.

Sin embargo, debido a las bondades que caracterizan al sistema de vigilancia epidemiológica de tos ferina y síndrome coqueluchoide, en el cual se incluye la capacitación al personal operativo en el correcto llenado del estudio epidemiológico de caso, caracterización clínico-epidemiológica de la enfermedad, así como la toma y envío de muestra.

10 Consideraciones éticas y de bioseguridad

Consideraciones éticas

Al tratarse de un análisis de una base de datos, esta tesis cumple con los principios éticos establecidos por la Ley general de Salud, el investigador principal se compromete a resguardar la base de datos y la información generada con una encriptación AES de 128 bits con una contraseña de 8 caracteres alfanuméricos. Los cuales garantizan la confidencialidad de los datos.

Los datos se analizaron de forma global, sin especificar ni analizar los nombres, lo que garantizó la confidencialidad de los datos. el investigador titular, se comprometió a presentar los datos con la mayor veracidad y responsabilidad, así mismo, los datos utilizados en esta investigación fueron manejados exclusivamente para cumplir los objetivos de esta investigación

El beneficio social que otorgó esta investigación fue de determinar los factores de riesgo que están asociados a la mortalidad por tos ferina en menores de un año, con la finalidad de su reconocimiento oportuno y con ello poder prevenir la muerte.

Riesgos

Con base en el artículo 17 de la ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud, Título V, artículo 96, apartados I y II, todos los procedimientos y actividades realizadas en el presente trabajo se consideran como categoría I: "investigación sin riesgo", debido a que se emplean técnicas y métodos de investigación documentales, y no se realiza ninguna intervención o modificación de variables en los individuos que participan en el estudio.

De acuerdo con la NOM-012-SSA3-2012. Que establece los criterios para la ejecución de proyectos de investigación para la salud en seres humanos. Define a la "Investigación sin riesgo: Estudios que se emplean técnicas y métodos de investigación documental retrospectiva y aquellos en los que no se realiza ninguna intervención o modificación intencionada en las variables fisiológicas o psicológicas".

Conflicto de interés

No hay conflicto de intereses.

11 Recursos humanos, materiales y económicos

11.1 Recursos humanos

- Investigador principal: Dra. Jessica Macedonio Martínez
- Director de tesis: se contó con el apoyo y disponibilidad de tiempo por parte del Dr. Marcelino Esparza.

11.2 Recursos materiales

- Se dispuso de una computadora propia, internet propio, aunque se contó con red institucional, ésta es limitada y restringida.
- Paquetería Microsoft Office (Word, Excel).
- Paquete de análisis estadístico: Open Epi, EpiInfo™ versión 7.2.3.1
- El uso de papelería fue por cuenta de la beca, porque por parte de la institución fue limitado el uso de papelería.
- Se dispuso de recursos de biblioteca y búsqueda de artículos en la institución, así como por parte de la UNAM.

11.3 Recursos económicos

- Se contó con apoyo por parte de beca otorgada por el programa de especializaciones médicas de la UNAM.

12 Resultados

12.1 Descripción de la población de estudio

Para esta tesis se realizó un análisis de la base de datos del Sistema de Vigilancia epidemiológica de Tos ferina y síndrome coqueluchoide, desde el año 2000 hasta el 2018, del cual se tienen registrados, como clasificación final, 186 defunciones en menores de 1 año y 7,591 casos confirmados de tos ferina que no evolucionaron a defunción (letalidad=2.4%).

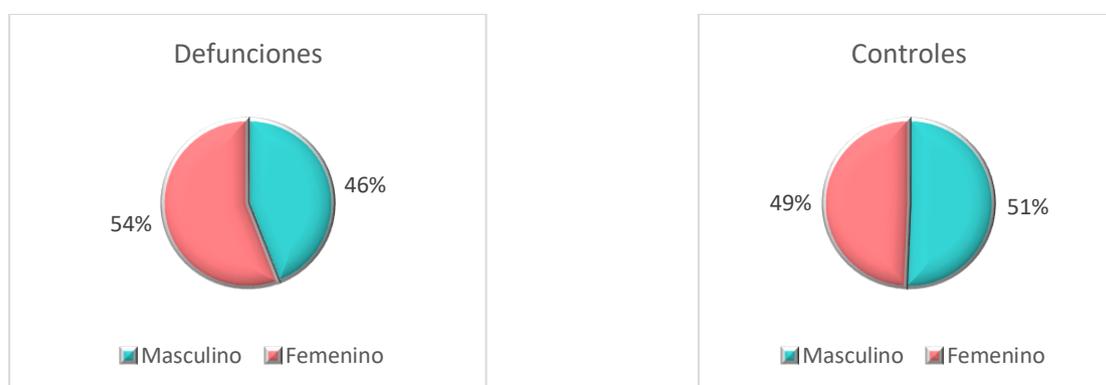
Del total de defunciones, la mayor proporción se encontró en el sexo femenino, con 54%. Mientras que para los controles, la distribución fue mayor en los masculinos con 51% (Tabla 4, Figura 7).

Tabla 4. Distribución por sexo en las defunciones y controles, por tos ferina, menores de un año. México 2000-2018

Sexo	Defunciones		Controles		Total	
	n	%	n	%	n	%
Femenino	101	54%	3,758	49%	3,859	48%
Masculino	85	46%	3,833	51%	3,918	52%
Total	186		7,591		7,777	

Fuente: Elaboración propia con base en SSA/SPPS/DGE/ Sistema de Vigilancia epidemiológica de Tos ferina y síndrome coqueluchoide.

Figura 7. Distribución por sexo, en las defunciones y controles, por tos ferina, menores de un año. México 2000-2018.



Fuente: Elaboración propia con base en SSA/SPPS/DGE/ Sistema de Vigilancia epidemiológica de Tos ferina y síndrome coqueluchoide.

La edad promedio entre las defunciones fue de 2 meses y para los controles fue de 3 meses. El grupo de edad con mayor proporción fue el de 1 a 3 meses para las defunciones (85.5%) y los controles (71.7%) (Tabla 5, Figura 8).

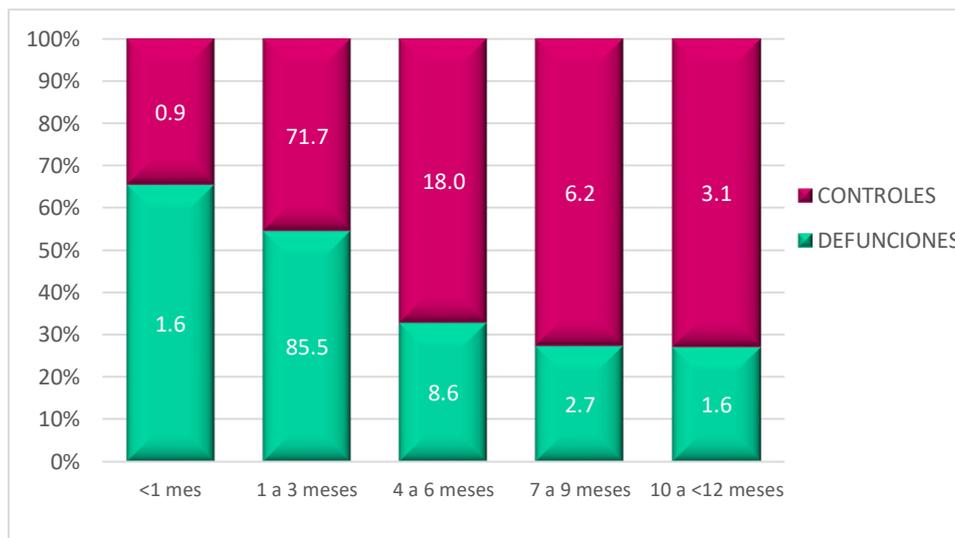
Tabla 5. Distribución por grupos de edad de defunciones y controles por tos ferina, menores de un año. México 2000-2018.

Grupo de edad en mes	Defunciones		Controles		Total	
	n	%	n	%	n	%
<1	3	1.6	71	0.9	74	1.0
1 a 3	159	85.5	5,444	71.7	5,603	72.0

Grupo de edad en mes	Defunciones		Controles		Total	
	n	%	n	%	n	%
4 a 6	16	8.6	1,368	18.0	1,384	17.8
7 a 9	5	2.7	470	6.2	475	6.1
10 a <12	3	1.6	238	3.1	241	3.1
Total	186		7,591		7,777	

Fuente: Elaboración propia con base en SSA/SPPS/DGE/ Sistema de Vigilancia epidemiológica de Tos ferina y síndrome coqueluchoide.

Figura 8. Distribución por grupos de edad de defunciones y controles por tos ferina, menores de un año. México 2000-2018.



Fuente: Elaboración propia con base en SSA/SPPS/DGE/ Sistema de Vigilancia epidemiológica de Tos ferina y síndrome coqueluchoide.

El 53.8% de las defunciones ocurrió en seis entidades federativas: Nuevo León, Estado de México, Sonora, Baja California, Jalisco y Tamaulipas. Mientras que los cinco estados que acumularon más controles fueron: Nuevo León, Estado de México, Sonora, Ciudad de México, Jalisco y Chiapas con el 51.6% (Tabla 6, Figura 9, Figura 10).

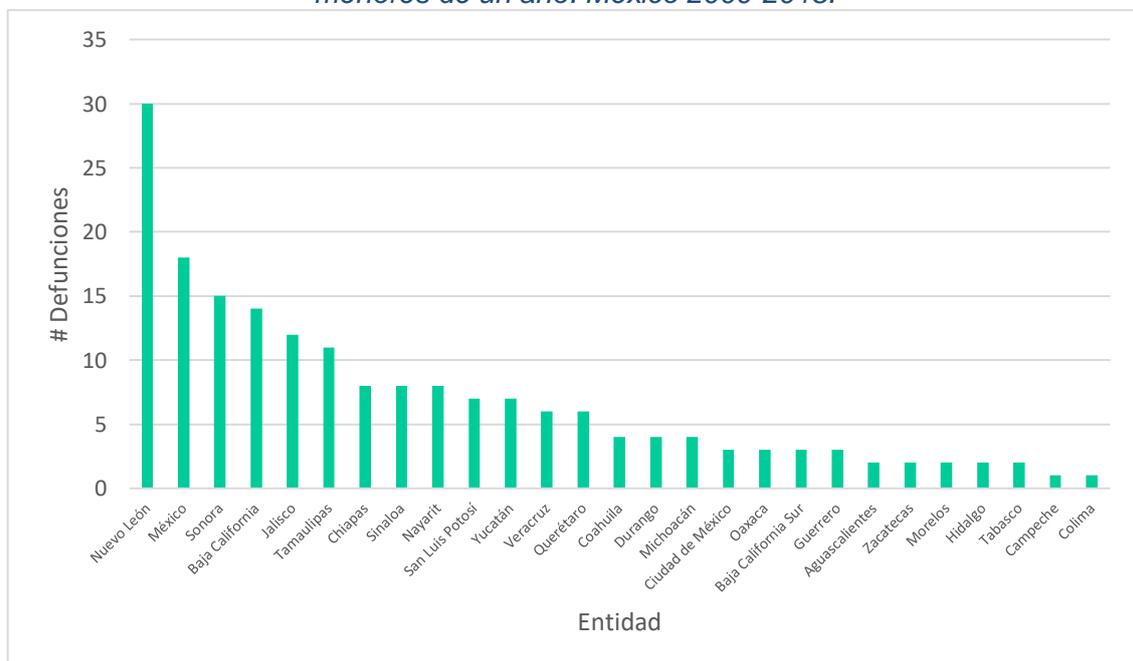
Tabla 6. Distribución por entidad de residencia de las defunciones y los controles por tos ferina, menores de un año. México 2000-2018.

Entidad	Defunciones		Controles		Total	
	n	%	n	%	n	%
Aguascalientes	2	1.1	124	1.6	126	1.62
Baja California	14	7.5	341	4.5	355	4.56
Baja California Sur	3	1.6	89	1.2	92	1.18
Campeche	1	0.5	45	0.6	46	0.59
Coahuila	4	2.2	357	4.7	361	4.64
Colima	1	0.5	27	0.4	28	0.36
Chiapas	8	4.3	362	4.8	370	4.76
Chihuahua	0	0	117	1.5	117	1.50
Ciudad de México	3	1.6	458	6.0	461	5.93
Durango	4	2.2	195	2.6	199	2.56
Guanajuato	0	0	295	3.9	295	3.79
Guerrero	3	1.6	25	0.3	28	0.36

Entidad	Defunciones		Controles		Total	
	n	%	n	%	n	%
Hidalgo	2	1.1	44	0.6	46	0.59
Jalisco	12	6.5	373	4.9	385	4.95
México	18	9.7	884	11.6	902	11.60
Michoacán	4	2.2	152	2.0	156	2.01
Morelos	2	1.1	73	1.0	75	0.96
Nayarit	8	4.3	90	1.2	98	1.26
Nuevo León	30	16.1	1,155	15.2	1,185	15.24
Oaxaca	3	1.6	127	1.7	130	1.67
Puebla	0	0	5	0.1	5	0.06
Querétaro	6	3.2	151	2.0	157	2.02
Q. Roo	0	0	27	0.4	27	0.35
San Luis Potosí	7	3.8	310	4.1	317	4.08
Sinaloa	8	4.3	271	3.6	279	3.59
Sonora	15	8.1	686	9.0	701	9.01
Tabasco	2	1.1	28	0.4	30	0.39
Tamaulipas	11	5.9	356	4.7	367	4.72
Tlaxcala	0	0	58	0.8	58	0.75
Veracruz	6	3.2	155	2.0	161	2.07
Yucatán	7	3.8	100	1.3	107	1.38
Zacatecas	2	1.1	111	1.5	113	1.45
Total	186		7,591		7,777	

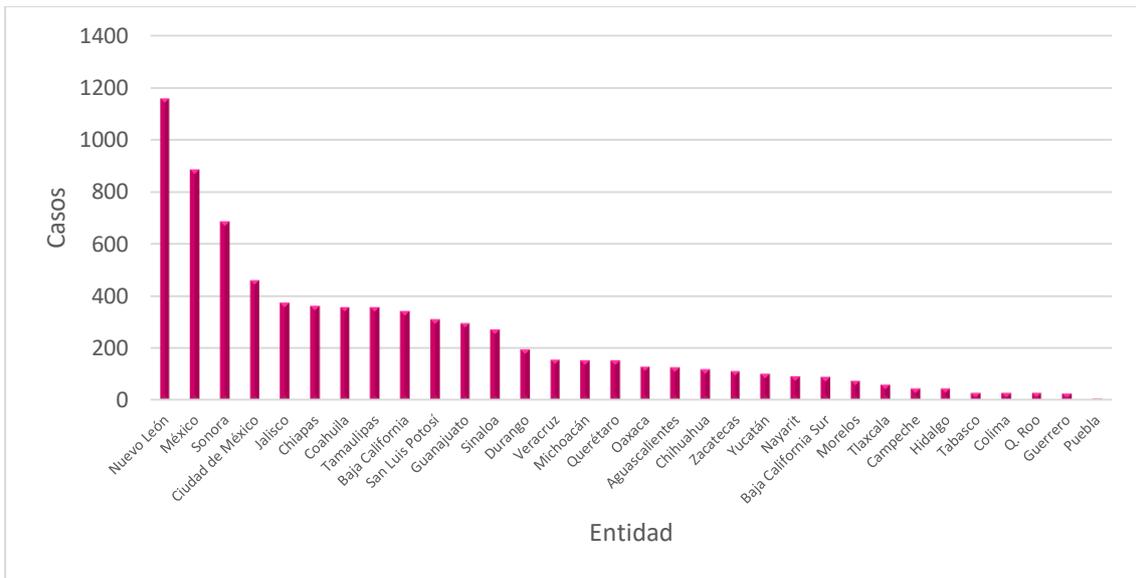
Fuente: Elaboración propia con base en SSA/SPPS/DGE/ Sistema de Vigilancia epidemiológica de Tos ferina y síndrome coqueluchoide.

Figura 9. Distribución por entidad de residencia de las defunciones por tos ferina, menores de un año. México 2000-2018.



Fuente: Elaboración propia con base en SSA/SPPS/DGE/ Sistema de Vigilancia epidemiológica de Tos ferina y síndrome coqueluchoide.

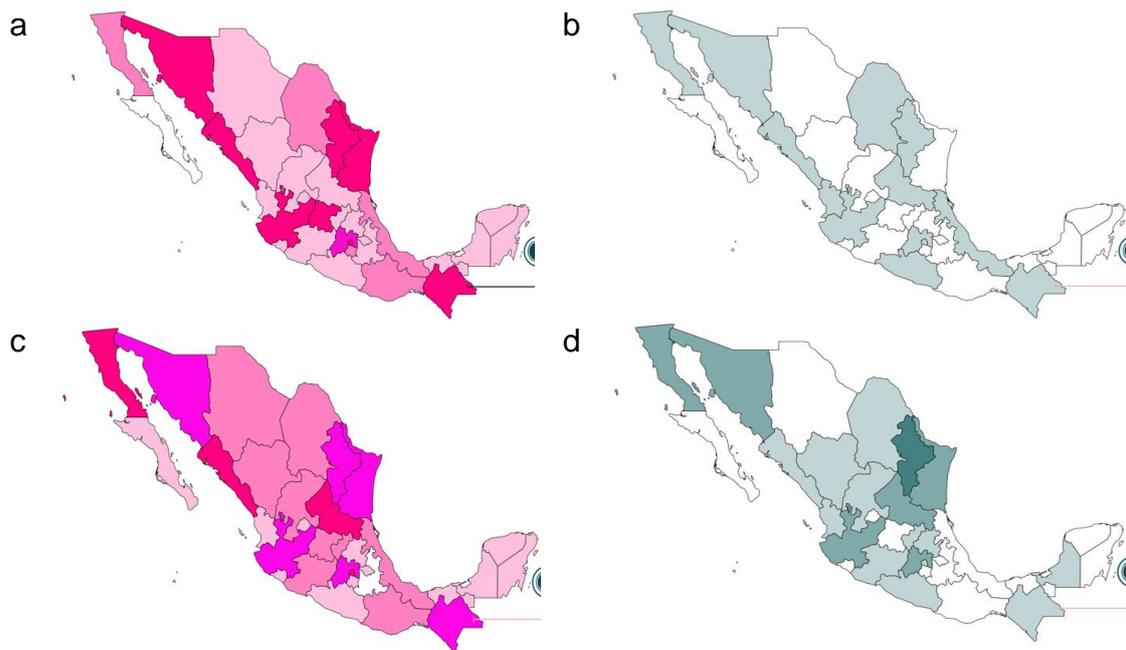
Figura 10. Distribución por entidad de residencia de los casos por tos ferina, menores de un año. México 2000-2018.

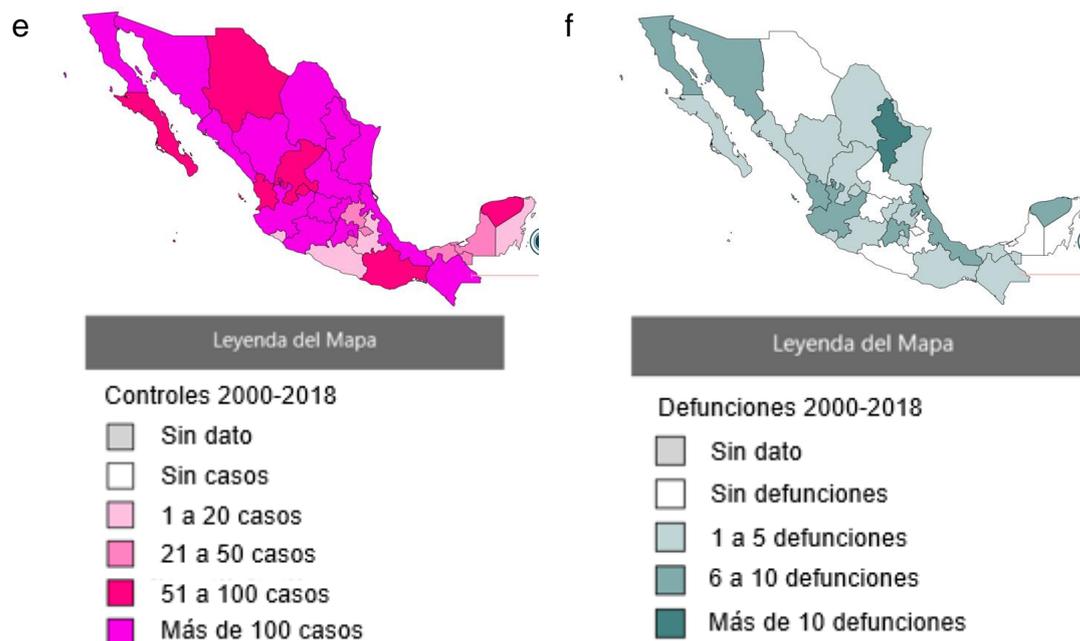


Fuente: Elaboración propia con base en SSA/SPPS/DGE/ Sistema de Vigilancia epidemiológica de Tos ferina y síndrome coqueluchoide.

En la Figura 11 se muestra el comportamiento de las defunciones durante el periodo estudiado por entidad federativa. Entre 2000-2007 se registró la menor cantidad de defunciones, observándose que el Estado de México tuvo la mayor frecuencia (5 defunciones) en dicho periodo. Para los dos siguientes periodos Nuevo León fue el estado con mayor número de defunciones (19 defunciones entre 2013-2018).

Figura 11. Comportamiento de la distribución por entidad de residencia de las defunciones y controles, por tos ferina, menores de un año. México 2000-2018.





a) Controles en el periodo 2000-2007, (n=1,144); b) Defunciones en el periodo 2000-2007, (n=25); c) Controles en el periodo 2008-2012, (n=2,045); d) Defunciones en el periodo 2008-2007, (n=65); e) Controles en el periodo 2013-2018, (n=4,402); f) Defunciones en el periodo 2013-2018, (n=96).

Fuente: Elaboración propia con base en SSA/SPPS/DGE/ Sistema de Vigilancia epidemiológica de Tos ferina y síndrome coqueluchoide.

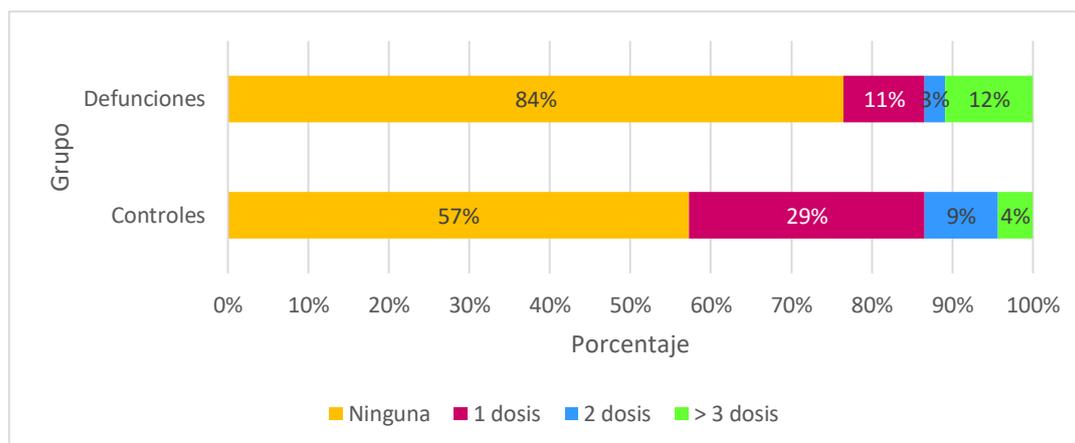
Del total de defunciones, el 84% no contaba con antecedente de vacunación. Mientras que en los controles esta proporción fue del 57%. Entre las defunciones y los controles, el 14% y 38%, respectivamente, tuvieron al menos tres dosis (Tabla 7, Figura 12).

Tabla 7. Distribución de dosis de vacunación contra tos ferina entre las defunciones y los controles, por tos ferina en menores de un año. México 2000-2018.

Dosis de vacuna	Defunciones		Controles		Total	
	n	%	n	%	n	%
Ninguna	91	84%	2,780	57%	2,549	37.6%
1	12	11%	1,423	29%	1,260	18.6%
2	3	3%	441	9%	395	5.8%
>3	13	12%	211	4%	196	2.9%
Total	108		4,853		6,777	

Fuente: Elaboración propia con base en SSA/SPPS/DGE/ Sistema de Vigilancia epidemiológica de Tos ferina y síndrome coqueluchoide.

Figura 12. Distribución de dosis de vacunación contra tos ferina entre las defunciones y controles, menores de un año. México 2000-2018.



Fuente: Elaboración propia con base en SSA/SPPS/DGE/ Sistema de Vigilancia epidemiológica de Tos ferina y síndrome coqueluchoide.

Aparentemente, en la mayor parte de las defunciones (90%) y de los controles (91%) se sospechó de inicio el diagnóstico de síndrome coqueluchoide. En mucha menor medida el diagnóstico inicial fue tos ferina (1.6%). Y otras categorías diagnósticas encontradas fueron: bronquiolitis, neumonía, entre otras (Tabla 8).

Tabla 8. Diagnóstico inicial entre las defunciones y controles, por tos ferina, menores de un año. México 2000-2018.

Diagnóstico inicial	Defunciones		Controles		Total	
	n	%	n	%	n	%
Síndrome coqueluchoide	164	89.6	6,706	91.1	6,870	91.1
Tos ferina	3	1.6	116	1.6	119	1.6
Bronquiolitis	5	2.7	278	3.8	283	3.8
Neumonía	9	4.9	147	2.0	156	2.1
Bronconeumonía	1	0.5	49	0.7	50	0.7
Laringitis	0	0	4	0.1	4	0.1
Laringotraqueítis	0	0	13	0.2	13	0.2
Laringotraqueobronquitis	0	0	1	0.0	1	0.0
CRUP	0	0	4	0.1	4	0.1
Apnea/cianosis	0	0	3	0.0	3	0.0
Otro	1	0.5	39	0.5	40	0.5
Total	183		7,360		7,543	

Fuente: Elaboración propia con base en SSA/SPPS/DGE/ Sistema de Vigilancia epidemiológica de Tos ferina y síndrome coqueluchoide.

Entre las defunciones en el 67% se registró alguna complicación, entre las que destacan la neumonía con 40%; por su parte, entre los controles, el 43% presentó alguna complicación, de las que la deshidratación fue la más frecuente con 21% (Tabla 9).

Tabla 9. Presencia de complicaciones entre las defunciones y controles, por tos ferina en menores de un año. México 2000-2018.

Complicaciones	Defunciones		Controles		Total	
	n	%	n	%	n	%
Neumonía	65	40%	289	5%	354	5%
Bronconeumonía	17	10%	969	15%	986	15%
Convulsiones	3	2%	10	0%	13	0%
Hemorragia conjuntival	14	9%	76	1%	90	1%
Deshidratación	11	7%	1368	21%	1,379	21%
Otras	24	15%	117	2%	141	2%
Ninguna	30	18%	3536	56%	3,566	55%
Total	164		6,365		6,529	

Fuente: Elaboración propia con base en SSA/SPPS/DGE/ Sistema de Vigilancia epidemiológica de Tos ferina y síndrome coqueluchoide.

Las manifestaciones clínicas en ambos grupos se describen en la Tabla 10, en donde se observa que el 66% de las defunciones presentó fiebre, mientras que sólo el 49% de los controles la presentó. Cabe destacar que la manifestación clínica más importante en ambos grupos, fue la tos (99.9%), con característica en accesos (89.4%) o cianosante (80.9%) (Figura 13).

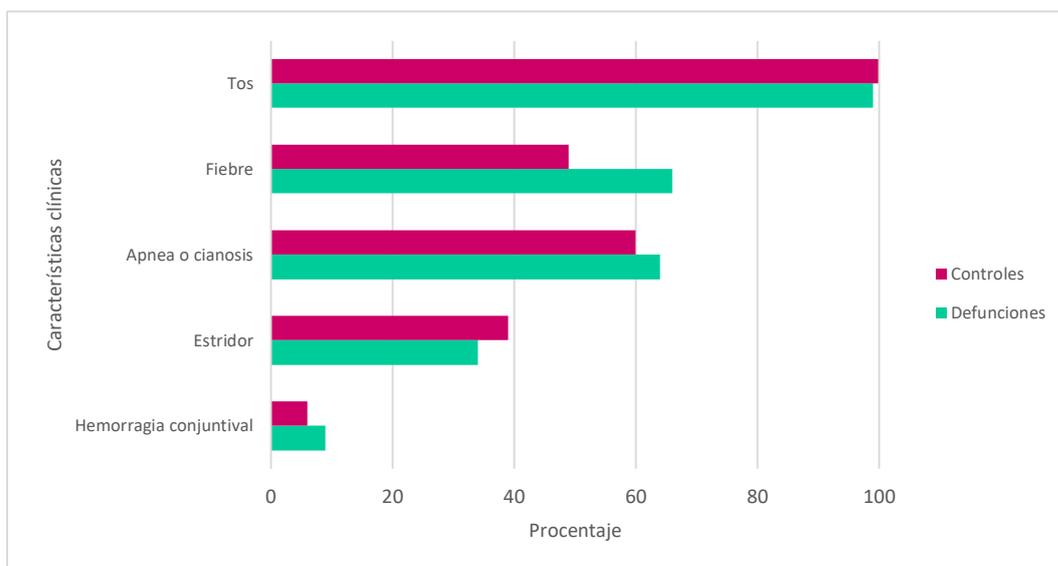
Tabla 10. Presentación clínica entre las defunciones y controles, por tos ferina en menores de un año. México 2000-2018.

Clínica	Defunciones		Controles		Total	
	n	%	n	%	n	%
Tos	185	99%	7,590	99,9%	7,776	99.9%
<i>Paroxística</i>	111	60%	5,212	70%	5,323	69.7%
<i>Espasmódica</i>	88	48%	3,855	52%	3,943	51.9%
<i>Accesos</i>	170	92%	6,684	89%	6,854	89.4%
<i>Emetizante</i>	95	51%	3,696	50%	3,791	49.7%
<i>Cianosante</i>	144	78%	6,056	81%	6,200	80.9%
Estridor	60	34%	2,891	39%	2,951	38.8%
Hemorragia conjuntival	17	9%	417	6%	434	5.8%
Apnea o cianosis	116	64%	4,432	60%	4,548	59.7%
Fiebre	123	66%	3,606	49%	3,729	49%

Fuente: Elaboración propia con base en SSA/SPPS/DGE/ Sistema de Vigilancia epidemiológica de Tos ferina y síndrome coqueluchoide.

El promedio de temperatura entre las defunciones fue de 38.41°C con un rango entre 37 y 40°C. Mientras que para los controles fue de 38.25°C con un rango entre 37 y 48.5°C.

Figura 13. Presentación clínica entre las defunciones y controles., por tos ferina en menores de un año. México 2000-2018.



Fuente: Elaboración propia con base en SSA/SPPS/DGE/ Sistema de Vigilancia epidemiológica de Tos ferina y síndrome coqueluchoide.

El 97% de las defunciones recibió tratamiento con antibiótico, sin embargo, de éstos, el 51% recibió tratamiento con el antibiótico de elección o de primera línea. Mientras que para los controles, del 93% que recibió tratamiento con antibiótico, el 72% lo hizo con el de elección o de primera línea (Tabla 11).

Tabla 11. Esquema de tratamiento con antibiótico de elección entre las defunciones y los controles., por tos ferina en menores de un año. México 2000-2018.

Antibiótico	Defunciones		Controles		Total	
	n	%	N	%	n	%
Elección	88	51%	4,749	72%	4,837	71%
No elección	83	49%	1,814	28%	1,897	28%
Total	171		6,563		6,734	

Fuente: Elaboración propia con base en SSA/SPPS/DGE/ Sistema de Vigilancia epidemiológica de Tos ferina y síndrome coqueluchoide.

El 60% de las defunciones y los controles, requirieron hospitalización.

Considerando como variables cuantitativas la edad (meses cumplidos), el tiempo de evolución hasta el inicio de atención (días), el tiempo de evolución hasta el inicio de tratamiento (días), la cuantificación de temperatura (°C) y la cuenta leucocitaria (células/mm³), linfocitos (%), dichas variables no tuvieron distribución normal. En la Tabla 12 se muestra la mediana y rango intercuartílico del total de registros en el sistema especial de vigilancia epidemiológica, y en la Tabla 13 la distribución entre defunciones y controles.

Tabla 12. Distribución de variables numéricas. En los casos y defunciones por tos ferina, en menores de un año. México 2000-2018.

Variable	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	p Shappiro-Wilk
Edad (meses)	0.02	0.01	0.04	<0.00001
Tiempo de evolución hasta el inicio de atención (días)	8	4	14	<0.00001
Cuantificación de temperatura (°C)	38.0	38.0	38.6	<0.00001
Tiempo de evolución hasta el inicio de tratamiento (días)	7	3	14	<0.00001
Cuenta leucocitaria (células/mm ³)	18,000	12,400	27,898	<0.00001
Cuenta linfocitaria (%)	60	45	71	<0.00001

Fuente: Elaboración propia con base en SSA/SPPS/DGE/ Sistema de Vigilancia epidemiológica de Tos ferina y síndrome coqueluchoide.

Tabla 13. Distribución de variables numéricas entre defunciones y controles, por tos ferina, en menores de un año. México 2000-2018.

Variable	Defunciones			Controles		
	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Mediana	Percentil 25	Percentil 75
Edad (meses)	0.015	0.01	0.02	0.02	0.01	0.04
Tiempo de evolución hasta el inicio de atención (días)	6	3	13.5	8	4	14
Cuantificación de temperatura (°C)	38.5	38	39	38	38	38.57
Tiempo de evolución hasta el inicio de tratamiento (días)	6	4	14	7	3	14
Cuenta leucocitaria (células/mm ³)	46,000	19,750	68,025	17,900	12,310	27,042
Cuenta linfocitaria (%)	45	37	55.5	60	45	72

Fuente: Elaboración propia con base en SSA/SPPS/DGE/ Sistema de Vigilancia epidemiológica de Tos ferina y síndrome coqueluchoide.

12.2 Análisis bivariado

En la Tabla 14 observamos que a mayor edad va disminuyendo el riesgo de morir, dicha asociación fue estadísticamente significativa ($p=0.0001$). Por otra parte, la variable sexo no fue significativo.

Tabla 14. Variables sociodemográficas asociadas a las defunciones en menores de un año, por tos ferina. México 2000-2018.

Variable		Defunciones		Controles		RM	IC 95%		P
Nombre	Categorías	N	%	n	%		LI	LS	
Sexo	Femenino	101	54%	3,758	49%	1.21	0.91	1.62	0.1963
	Masculino	85	46%	3,833	51%				
Edad+	< 1 mes	3	1.6%	71	0.9%	1	-	-	0.0001
	1 a 3 meses	159	85.5%	5,444	71.7%	0.69	0.22	2.22	
	4 a 6 meses	16	8.6%	1,368	18%	0.28	0.08	0.97	
	7 a 9 meses	5	2.7%	470	6.2%	0.25	0.06	1.08	
	>10 meses	3	1.6%	238	3.1%	0.30	0.06	1.51	

*Chi cuadrada para tendencia

Fuente: Elaboración propia con base en SSA/SPPS/DGE/ Sistema de Vigilancia epidemiológica de Tos ferina y síndrome coqueluchoide.

En cuanto a vacunación, no contar con ninguna dosis de vacuna anti pertussis, incrementa el riesgo de morir 4 veces (IC95%=2.37-6.73, $p<0.00001$), respecto a tener una dosis o más. Más aún, este riesgo se incrementa a 4.27 (IC95%=1.73-10.54, $p<0.0001$), cuando se compara tener dos dosis o más frente a ninguna dosis. Ambos resultados fueron significativos (Tabla 15).

Haber recibido tratamiento con cualquier antibiótico resultó ser un factor de riesgo para morir (RM=2.72, IC95%=1.11-6.64, $p=0.0223$), sin embargo, si este antibiótico es el de elección, el riesgo de morir disminuye 60% (IC95%=0.3-0.55, $p<0.0001$) (Tabla 15).

El requerir hospitalización no representó riesgo adicional de morir por tos ferina (Tabla 15).

Tabla 15. Variables sanitarias asociadas a las defunciones en menores de un año, por tos ferina. México 2000-2018.

Variable		Defunciones		Controles		RM	IC 95%		p
Nombre	Categorías	n	%	n	%		LI	LS	
Vacunación	Ninguna dosis	91	84.2%	2,780	80%	4.00	2.37	6.73	<0.00001
	1 dosis o más	17	15.6%	2,075	20%				
	2 dosis o más					4.27	1.73	10.54	0.00062
Tratamiento antibiótico	Sí	176	97%	6,722	93%	2.72	1.11	6.64	0.0223
	No	5	3%	519	7%				
Antibiótico elección	Sí	88	51%	4,749	72%	0.40	0.30	0.55	<0.0001
	No	83	49%	1,814	28%				
Hospitalización	Sí	112	60%	4,580	60%	1	0.74	1.34	0.9737
	No	17	40%	3,011	40%				

Fuente: Elaboración propia con base en SSA/SPPS/DGE/ Sistema de Vigilancia epidemiológica de Tos ferina y síndrome coqueluchoide.

Respecto a las características clínicas, la ausencia de tos incrementa el riesgo de morir 20.51 veces (IC95%=1.85-227.17, $p<0.05$), de las características de ésta, la presencia de tos con paroxismo disminuyó el riesgo de morir en un 35% (IC95%=13%-52%, $p=0.0039$). Presentar hemorragia conjuntival incrementó el riesgo de morir 1.73 veces (IC95%=1.04-2.88, $p=0.0330$). El registro de fiebre se asoció significativamente con las defunciones (RM=2.10, IC95%=1.54-2.86, $p<0.0001$) (Tabla 16).

Presentar alguna complicación incrementó significativamente un 5.58 veces el riesgo de morir (IC95%=3.75-4.02, $p<0.00001$). De manera individual todas las complicaciones resultaron con un riesgo mayor de morir, excepto la deshidratación, que no mostró efecto alguno; la complicación que incrementó el riesgo en mayor medida fue presentar convulsiones (RM=35.36, IC95%=9.27-134.95, $p<0.0001$) (Tabla 16).

Se observó una tendencia positiva en el riesgo de morir, dada la concentración de leucocitos, considerada de manera ordinal ($p=0.00696$ Chi cuadrada de tendencia) (Tabla 16).

Tabla 16. Variables clínicas asociadas a las defunciones en menores de un año por tos ferina. México 2000-2018.

Variable		Defunciones		Controles		RM	IC 95%		p
Nombre	Categorías	n	%	n	%		LI	LS	
Tos	Sí	185	99%	7,588	99.9%	20.51	1.85	227.17	0.0005
	No	1	1%	2	0.1%				
Paroxística	Sí	111	60%	2,246	30%	0.65	0.48	0.87	0.0039
	No	74	40%	5,212	70%				
Espasmódica	Sí	88	48%	3,855	52%	0.86	0.64	1.15	0.2958
	No	95	52%	3,559	48%				
Accesos	Sí	170	92%	6,684	89%	1.44	0.83	2.50	0.1877
	No	14	8%	795	11%				
Emetizante	Sí	95	51%	3,696	50%	1.07	0.80	1.43	0.6425
	No	90	49%	3,752	50%				
Cianosante	Sí	144	78%	6,056	81%	0.85	0.59	1.21	0.3530
	No	40	22%	1,422	19%				
Estridor laríngeo	Sí	60	34%	2,891	39%	0.79	0.58	1.08	0.1417
	No	119	66%	4,534	61%				
Apena/Cianosis	Sí	116	64%	4,432	60%	1.21	0.89	1.65	0.2192
	No	65	36%	3,010	40%				
Hemorragia conjuntival	Sí	17	9%	417	6%	1.73	1.04	2.88	0.0330
	No	163	91%	6,912	94%				
Fiebre	Sí	123	66%	3,606	49%	2.10	1.54	2.86	<0.0001
	No	62	34%	3,823	51%				
Complicaciones	Sí	134	81%	2,829	45%	5.58	3.75	4.02	<0.00001
	No	30	19%	3,536	55%				
Tipo de complicaciones	Neumonía	65	40%	289	5%	26.51	16.92	41.53	<0.0001
	Bronconeumonía	17	10%	969	15%	2.07	1.14	3.76	0.0152
	Convulsiones	3	2%	10	0%	35.36	9.27	134.95	<0.0001
	Hemorragia conjuntival	14	9%	76	1%	21.71	11.07	42.59	<0.0001
	Deshidratación	11	7%	1368	21%	0.95	0.47	1.90	0.8795
	Otras	24	15%	117	2%	24.18	13.71	42.64	<0.0001
	Ninguna	30	18%	3536	56%	-	-	-	
Leucocitos+	Leucopenia	1	0.7%	181	3.1%	1	-	-	0.00696
	Normal	29	19%	2,702	45.7%	1.94	0.26	14.34	
	Leucocitosis	123	80.3%	3,031	51.2%	7.34	1.02	52.81	
	Hiperleucocitosis	0	0%	3	0.1%	-	-	-	
Linfocitos+	Linfopenia	121	81.2%	2,510	43.1%	1	-	-	<0.0
	Normal	7	4.7%	818	14%	0.18	0.08	0.38	
	Linfocitosis	21	14.1%	2,497	42.9%	0.17	0.11	0.28	

*Chi cuadrada para tendencia

Fuente: Elaboración propia con base en SSA/SPPS/DGE/ Sistema de Vigilancia epidemiológica de Tos ferina y síndrome coqueluchoide.

En comparación con los controles, las defunciones presentaron, una edad mediana significativamente menor ($p < 0.0001$), una cuantificación de temperatura significativamente mayor ($p = 0.0188$) y una cuenta leucocitaria y linfocitaria significativamente mayores ($p < 0.0001$) (Tabla 17, Figura 14 y Figura 15).

Tabla 17. Comparación de variables numéricas entre defunciones y controles. Por tos ferina, en menores de un año. México 2000-2018.

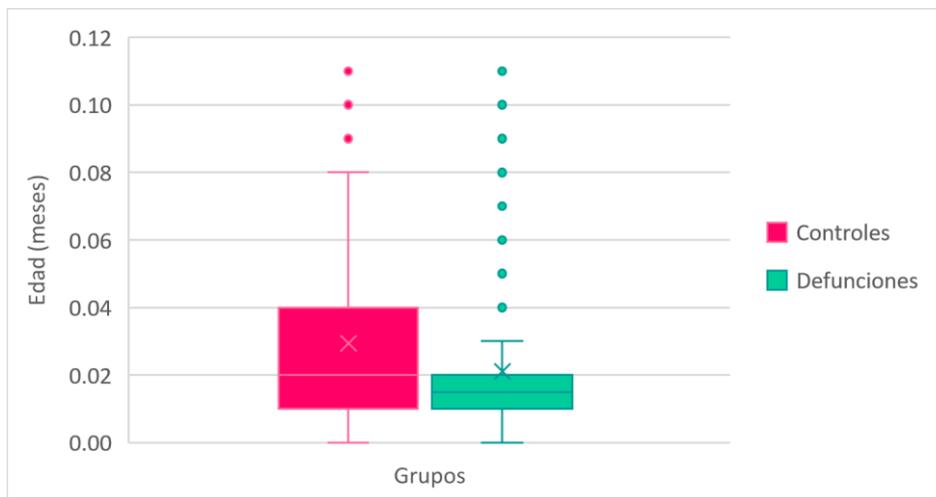
Variable	Defunciones			Controles			p *
	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	
Edad (meses)	0.015	0.01	0.02	0.02	0.01	0.04	<0.0001
Tiempo de evolución hasta el inicio de atención (días)	6	3	13.5	8	4	14	0.4265
Cuantificación de temperatura (°C)	38.5	38	39	38	38	38.57	0.0188

Variable	Defunciones			Controles			p *
	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	Mediana	Percentil 25	Percentil 75	
Tiempo de evolución hasta el inicio de tratamiento (días)	6	4	14	7	3	14	0.6082
Cuenta leucocitaria (células/mm ³)	46,000	19,750	68,025	17,900	12,310	27,042	<0.0001
Cuenta linfocitaria (%)	45	37	55.5	60	45	72	<0.0001

*Wilcoxon rango-suma

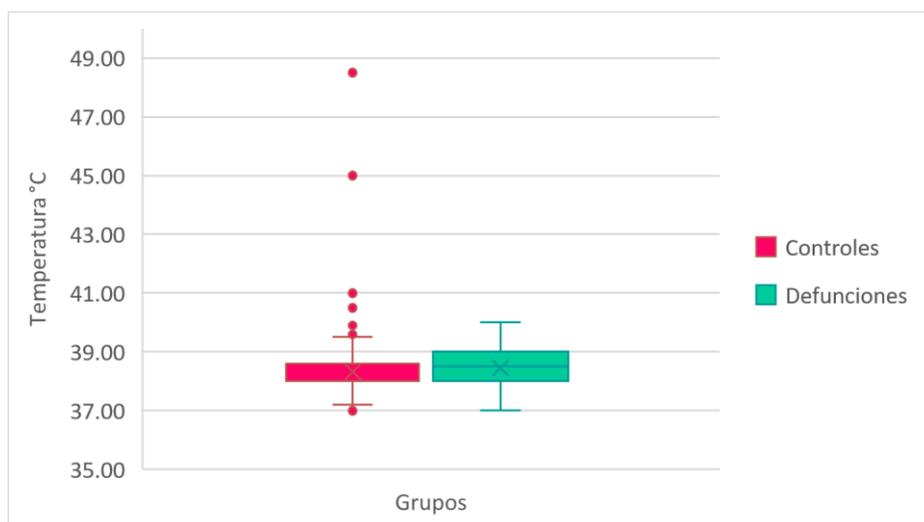
Fuente: Elaboración propia con base en SSA/SPPS/DGE/ Sistema de Vigilancia epidemiológica de Tos ferina y síndrome coqueluchoide.

Figura 14. Comparación edad entre las defunciones y los controles, por tos ferina, en menores de un año. México 2000-2018.



Fuente: Elaboración propia con base en SSA/SPPS/DGE/ Sistema de Vigilancia epidemiológica de Tos ferina y síndrome coqueluchoide.

Figura 15. Comparación temperatura entre las defunciones y los controles, por tos ferina, en menores de un año. México 2000-2018.



Fuente: Elaboración propia con base en SSA/SPPS/DGE/ Sistema de Vigilancia epidemiológica de Tos ferina y síndrome coqueluchoide.

12.3 Análisis multivariable

Se realizó un modelo de regresión logística, en donde se incluyeron aquellas variables que en el análisis bivariado, resultaron estadísticamente significativas ($p < 0.05$) o tendientes a la significancia ($p < 0.10$). Las variables que conservaron un efecto significativo, una vez que se ajustaron por la presencia de las demás, fueron: la cuenta leucocitaria, con un incremento del riesgo de defunción de 19% (IC 95%=12%-27%) más por cada 10 mil leucocitos adicionales ($p < 0.0001$); el antecedente de vacunación con al menos una dosis mostró una reducción del 75% (IC95%=47%-88%) en el riesgo de morir ($p < 0.0001$); la presencia de tos paroxística o cianosante se asociaron con RM protectoras RM=0.48 (IC95%=0.28-0.83, $p = 0.0090$) y RM=0.53 (IC95%=0.28-0.97, $p = 0.0400$) respectivamente; otros datos de presentación clínica fueron estridor laríngeo con RM=0.55 (IC95%0.30-1.08, $p = 0.0480$), y hemorragia conjuntival en la presentación clínica inicial, con 3.18 (IC95%=1.32-7.70, $P = 0.0100$); aquellos que recibieron como primer esquema antibiótico el tratamiento de elección con macrólidos o sulfonamidad, mostraron una reducción significativa del riesgo de morir del 50% (IC95%=15%-71%, $p = 0.0110$); finalmente, en comparación con aquellos en los que no se presentaron complicaciones, hubo mayor riesgo de morir en quienes tuvieron neumonía (RM=27.39, IC95%=12.68-59.15, $p < 0.0001$), bronconeumonía (RM=6.87, IC95%=2.88-16.37, $p < 0.0001$), convulsiones (RM=46.38, IC95%=2.17-993.37, $p = 0.0140$), hemorragia conjuntival (RM=12.54, IC95=2.99-52.66, $p = 0.0010$), y otras (RM=29.62, IC95%=10.34-84.90, $p < 0.0001$) (Tabla 18).

Tabla 18. Modelo de regresión logística, para el riesgo de defunción por tos ferina en casos confirmados, menores de un año, México 2000-2018.

Variable		RM	IC 95%		p
Nombre	Categoría		LI	LS	
Cuenta leucocitaria	Incrementos en 10 mil células/mm ³	1.19	1.12	1.27	<0.0001
Vacunación	1 o más dosis vs ninguna	0.25	0.12	0.53	<0.0001
Tos	Paroxística vs no	0.48	0.28	0.83	0.0090
	Cianosante vs no	0.53	0.28	0.97	0.0400
Estridor laríngeo	Sí vs no	0.55	0.30	1.00	0.0480
Hemorragia subconjuntival al inicio	Sí vs no	3.18	1.32	7.70	0.0100
Tratamiento con antibiótico de elección	Sí vs no	0.50	0.29	0.85	0.0110
Complicaciones	Referencia = ninguna	-	-	-	-
	Neumonía	27.39	12.68	59.15	<0.0001
	Bronconeumonía	6.87	2.88	16.37	<0.0001
	Convulsiones	46.38	2.17	993.37	0.0140
	Hemorragia conjuntival	12.54	2.99	52.66	0.0010
	Deshidratación	0.91	0.28	2.96	0.8770
	Otras	29.62	10.34	84.90	<0.0001
Constante		0.02	0.01	0.06	<0.0001

Valor p de LR $\chi^2 < 0.0001$

Fuente: Elaboración propia con base en SSA/SPPS/DGE/ Sistema de Vigilancia epidemiológica de Tos ferina y síndrome coqueluchoide.

13 Discusión

La tos ferina continúa siendo un problema de salud pública, no sólo en nuestro país, sino a nivel mundial, afectando a los menores de 5 años, sobre todo a los menores de un año, y población sin vacunación. Fue por ello que el presente trabajo se centró en dilucidar los principales factores de riesgo, de entre las variables del estudio epidemiológico de caso, que pudieran estar implicados en la mortalidad por esta causa, en los menores de un año. [4, 5]

Identificar los factores de riesgo asociados al desenlace fatal permitirá puntualizar las acciones de prevención.

De acuerdo a la distribución geográfica, cinco estados no presentaron defunciones durante el periodo de estudio, Chihuahua, Guanajuato, Puebla, Quintana Roo y Tlaxcala, mientras que Nuevo León figuró con la mayor frecuencia de defunciones durante la mayor parte del tiempo; estas aparentes diferencias geográficas podrían tener su explicación en diferencias de los procesos de vigilancia, como el momento de la introducción de la PCR como método diagnóstico. Por otra parte, otros reportes que han explorado diferencias geográficas, no han encontrado resultados significativos para mortalidad por tos ferina [27].

Uno de los principales factores de riesgo descritos, es la edad que, de acuerdo con la OMS, la mayor mortalidad se concentra en los menores de un año, y de éstos, especialmente en los menores de 6 meses [4]; en congruencia con este argumento, en la presente tesis, se encontró que, de manera bivariada y sin ajuste por otros factores, dentro de los menores de un año conforme se incrementa la edad, va disminuyendo el riesgo de morir. Cabe hacer mención que, en el modelo multivariable no se conserva el efecto de la edad en esta población cuando se considera el efecto de la vacunación (entre otras variables).

Por tanto, un punto importante a considerar es que, los menores de un mes no tienen edad para recibir la primera dosis de vacuna anti pertussis; en otro estudio se ha descrito que se requiere un mínimo de dos dosis para ser tener eficacia preventiva contra morir [42], lo cual concuerda parcialmente, con lo encontrado en esta tesis, en la que, de manera bivariada y en el modelo multivariable, tener una dosis contra no tener la vacuna aplicada disminuye el riesgo de morir, ajustado por otras variables.

En la presentación clínica y de manera bivariada, la ausencia del registro de tos se asoció con un incremento del riesgo de morir de 20.51 veces, sin embargo, esta asociación no se conservó en el ajuste multivariable. Aun así, entre las características de la tos la presencia de tos paroxística o cianósante se asociaron con protección en la regresión logística. Una posible explicación para lo anterior sería que los controles pudieron ser identificados en la fase paroxística o presentaron un cuadro clínico más clásico, siendo reconocidos como síndrome coqueluchoide con mayor facilidad [42]. Sin embargo, es importante recalcar que, de acuerdo con la definición operacional del sistema de vigilancia de tos ferina y síndrome coqueluchoide, los menores de 6 meses pueden no presentar tos, y presentar únicamente apnea o cianosis, además, en esta tesis el tiempo

(en días) de evolución desde el inicio de síntomas hasta el primer contacto con personal de salud no tuvo un efecto significativo en el riesgo de morir. [15]

También dentro de las características clínicas iniciales, el presentar hemorragia conjuntival incrementó el riesgo de morir 3.18 veces, de manera multivariable. Entre las defunciones el registro de fiebre tuvo el doble de riesgo, aunque en otros reportes de factores de riesgo para la mortalidad por tos ferina no se encontraron diferencias en el riesgo de morir dadas por la fiebre [42].

Entre las complicaciones más comunes, la literatura [43, 44, 46] refiere la neumonía que requirió ventilación mecánica como la más frecuente (64%) seguida de convulsiones (21%). En este estudio se encontró que la complicación más frecuente fue la neumonía, seguida de la bronconeumonía; En general todas las complicaciones, excepto la deshidratación, presentaron un mayor riesgo para morir, de manera más notable las convulsiones, lo cual era esperado, dado que los casos más graves o complicados también requieren un abordaje terapéutico más complejo y podrían, además, tener factores de riesgo adicionales, no descritos en el estudio epidemiológico de caso.

Las defunciones tuvieron recuentos de leucocitos (en los análisis bivariado y multivariable) y de linfocitos (sólo en el análisis bivariado) significativamente más altos que los controles, lo cual es consistente con la literatura epidemiológica y clínica [27].

Si bien en el 92.7% de las defunciones se pensó como diagnóstico inicial síndrome coqueluchoide o tos ferina, sólo el 51% de las defunciones recibió de manera inicial el tratamiento antibiótico de elección; en esta población, el haber recibido tratamiento con cualquier antibiótico (sea o no el de elección) resultó ser un factor de riesgo para morir (de manera bivariada), sin embargo, si este antibiótico es el de elección, ya sean macrólidos o sulfonamidas, el riesgo de morir disminuye en un 50%.

14 Conclusiones

Por la frecuencia de tos ferina a lo largo de los últimos años, se puede asegurar que la enfermedad sigue siendo endémica en el país. Si bien la incidencia es relativamente baja con toda probabilidad debida a la vacunación, su letalidad en los últimos 18 años resulta del 2.4%. En términos absolutos, el sexo femenino y las edades más jóvenes tuvieron un mayor número de defunciones por esta causa, no obstante, al ajustar los factores de riesgo, la mortalidad fue independiente del sexo y la edad.

La vacunación fue un factor protector relevante contra la mortalidad, observándose su efecto incluso a partir de una sola dosis, y conservándose significativamente después del ajuste multivariable.

El uso de tratamiento antibiótico se registró en mayor proporción en las defunciones, convirtiéndolo en un posible factor de riesgo, aunque este factor no resiste el análisis multivariable; por su parte el recibir tratamiento con antibióticos de elección, ya sean macrólidos o sulfonamidas, se observó sólo en la mitad de

las defunciones y en casi tres cuartas partes de los controles, por lo que resultó en un factor protector, que además se conservó aún en la presencia del efecto de otros factores, como la vacunación.

Las características clínicas iniciales que después del ajuste multivariable se relacionaron con la mortalidad, y que por tanto podrían tener un papel predictivo que deberá ser evaluado posteriormente, fueron la cuenta leucocitaria con una relación positiva, la presencia de tos paroxística o cianosante y el estridor laríngeo como factores protectores, además de la hemorragia subconjuntival como factor de riesgo.

Adicionalmente, del análisis que se desprende de esta población y refiriéndose a la evolución del cuadro clínico, prácticamente todas las complicaciones registradas significaron una probabilidad incrementada de morir en comparación con los que no se complicaron y después de ajustar por las otras variables relevantes.

Finalmente, a manera de reflexiones y recomendaciones, se puede enfatizar que la tos ferina en los menores de un año continúa representando una morbilidad y mortalidad significativas; de ahí la importancia de un diagnóstico temprano para que los menores de un año reciban el tratamiento de elección; también resulta relevante por parte del personal de salud de primer contacto el reconocimiento de la variabilidad de las manifestaciones clínicas en los distintos grupos de edad, que incluye desde el cuadro típico de la tos ferina (en más del 90% de las defunciones el diagnóstico inicial fue tos ferina o síndrome coqueluchoide) hasta las formas clínicas en los menores de seis meses y los portadores asintomáticos. Aunado a lo anterior, se reconoce la prioridad que debe significar el garantizar coberturas de vacunación oportuna adecuadas en la población pediátrica y en las mujeres embarazadas con Tdpa, para obtener inmunidad temprana.

15 Referencias

- 1) OMS/OPS. Plan de acción mundial sobre vacunas 2011–2020. [Internet]. Suiza: OMS; 2013 [citado agosto 2018]. Disponible en: http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/85398/9789243504988_spa.pdf;jsessionid=674768E256BD3BBBC85BD3B172D8B86D?sequence=1
- 2) Syed M, Bana N. Pertussis. A reemerging and an underreported infectious disease. Saudi Med J. 2014; 35(10): 1181–1187.
- 3) OMS. Actualización sobre la vacunación contra la tos ferina. En: Informe final de la XXII Reunión del Grupo Técnico Asesor sobre Enfermedades Prevenibles por Vacunación [Internet]. Washington DC: OMS; 2014 [citado agosto 2018]. p. 29-31. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2014/vaccine-preventable-diseases-tag22-2014-FinalReport-Spa.pdf>
- 4) OMS/OPS. Alerta epidemiológica. Tos ferina. [Internet]. Washington DC: OPS; noviembre 2012 [citado agosto 2018]. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/16-Noviembre-2012-Tos-Ferina.pdf>
- 5) Comité Asesor de Vacunas. Tos ferina. Manual de vacunas en línea de la AEP [Internet]. España: Asociación Española de Pediatría; julio 2018. [Citado agosto 2018]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-39>
- 6) OMS/OPS. Alerta epidemiológica. Tos ferina. [Internet]. Washington DC: OPS; marzo 2012 [Citado agosto 2018]. Disponible en: <https://www.paho.org/hq/dmdocuments/2012/2-marzo-2012-Tos-Ferina-Americas.pdf>
- 7) UNAM. Molina J. Tos ferina. [Internet]. México: Departamento de Microbiología y Parasitología, Facultad de Medicina, UNAM.; junio 2018 [Citado agosto 2018]. Disponible en: <http://www.facmed.unam.mx/deptos/microbiologia/bacteriologia/tosferina.html>
- 8) SSA/SPPS. Perfil Epidemiológico de las Enfermedades Prevenibles por Vacunación en México. [Internet]. México: IEPSA; 2012 [Citado agosto 2018]. Disponible en: https://epidemiologiatlax.files.wordpress.com/2012/10/prevenibles_vacunacion_mexico_julio12.pdf
- 9) SUIVE/DGE/Secretaría de Salud. Anuarios de Morbilidad. [Internet]. México; 1998-2017 [Citado mayo 2019]. Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/acciones-y-programas/anuarios-de-morbilidad-1984-2017>
- 10) Bennett J, Dolin R, Blaser M. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica. 8a ed. Barcelona: Elsevier España; 2015. p. Vol. 2. Bordetella pertussis.
- 11) OMS/OPS. El control de las enfermedades transmisibles 17.a ed. [Internet]. Washington DC: OMS/OPS; 2001 [Citado agosto 2018]. Disponible en: <http://www1.paho.org/hq/dmdocuments/2010/9275315817.pdf>
- 12) CDC. Tos ferina. [Internet]. Atlanta: CDC; 2007 [Citado agosto 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/pertussis/about/signs-symptoms-sp.html>

- 13) Álvarez LH. Tos ferina. *Neum Ped.* 2012; p 96-103.
- 14) Longo DL, Fauci AS, Kasper DL, Hauser SL, Jameson JL, Loscalzo J, editores. *Harrison principios de medicina interna.* Vol 2. 18a ed. México: McGraw-Hill; 2012. p. 1241-1245.
- 15) SSA/SPPS/DGE/DGAE. Manual de Procedimientos Estandarizados para la Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades Prevenibles por Vacunación. [Internet]. México: SSA; 2018 [Citado agosto 2018]. Disponible en: http://187.191.75.115/gobmx/salud/documentos/manuales/35_Manual_VE_EPV.pdf
- 16) Van der Zee A, Schellekens J, Mooi F. Laboratory Diagnosis of Pertussis. *Clin Microbiol Rev.* 2015 Oct; 28(4): 1005–1026.
- 17) SSA/SPPS/DGE/InDRE. Lineamientos para la Vigilancia por laboratorio de la tosferina y el síndrome coqueluchoide. [Internet]. México: SSA; 2015 [Citado julio 2019] Disponible en: <https://www.gob.mx/salud/documentos/lineamientos-vigentes-red-nacional-de-laboratorios-de-salud-publica?state=published>
- 18) Aquino AA, Martínez LG, De Colsa RA. Aspectos genómicos de *Bordetella pertussis* y el camino hacia el nuevo estándar de oro en el diagnóstico de tos ferina. *Rev Enf Infec Ped.* 2011;24(96):139-146
- 19) Ebell M, Marchello C, Callahan M. Clinical Diagnosis of *Bordetella Pertussis* Infection: A Systematic Review. *J Am Board Fam Med.* 2017 May-Jun;30(3):308-319.
- 20) WHO [Internet]. Suiza; 2019. Immunization, Vaccines and Biologicals. Data, statistics and graphics; [citado febrero 2019]. [1 pantalla]. Disponible en: https://www.who.int/immunization/monitoring_surveillance/data/en/
- 21) CDC. [Internet]. Washington DC; c2018. Pertussis Cases by Year. [Citado septiembre 2018]. Disponible en: <https://www.cdc.gov/pertussis/surv-reporting/cases-by-year.html>
- 22) Pérez-Pérez G, Rojas-Mendoza T, Cabrera-Gaytán D, Grajales-Muñiz C. Panorama epidemiológico de la tos ferina 19 años de estudio epidemiológico en el Instituto Mexicano del Seguro Social. *Rev Med Inst Mex Seguro Soc.* 2015;53(2):164-70.
- 23) SINAVE/DGE/SALUD/Panorama Epidemiológico y Estadístico de la Mortalidad por Causas Sujetas a Vigilancia Epidemiológica en México 2012. [Internet]. México: SS; 2016 [Citado septiembre 2018]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/267615/Mortalidad_2012.pdf
- 24) SINAVE/DGE/SALUD/Panorama Epidemiológico y Estadístico de la Mortalidad por Causas Sujetas a Vigilancia Epidemiológica en México 2013. [Internet]. México: SS; 2016 [Citado septiembre 2018]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/267616/Mortalidad_2013.pdf
- 25) SINAVE/DGE/SALUD/Panorama Epidemiológico y Estadístico de la Mortalidad por Causas Sujetas a Vigilancia Epidemiológica en México 2014. [Internet]. México: SS; 2017 [Citado septiembre 2018]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/267617/Mortalidad_2014.pdf
- 26) Sapián-López L, Valdespino JL, Salvatierra B, Tapia-Conyer R, et al. Seroepidemiología de la Tos Ferina en México. *Salud Pública de México.* 1992;34(2):177-85.

- 27) Winter K, Zipprich J, Harriman K, Murray EL, et al. Risk Factors Associated With Infant Deaths From Pertussis: A Case-Control Study. *Clin Infect Dis*. 2015 Oct 1;61(7):1099-106.
- 28) Scanlon KM, Skerry C, Carbonetti NH. Novel therapies for the treatment of pertussis disease. *Pathog Dis*. 2015 Nov;73(8):ftv074.
- 29) Donoso A, Arriagada D, Cruces P, Díaz F. Coqueluche grave: estado del arte. *Rev Chil Infectol.*, 29 (2012): 290-306
- 30) Carbonetti N. Pertussis leukocytosis: mechanisms, clinical relevance and treatment. *Pathog Dis*. 2016 Oct 1; 74(7): ftw087.
- 31) Kuperman A, Hoffmann Y, Glikman D, Dabbah H, Zonis Z. Severe pertussis and hyperleukocytosis: is it time to change for exchange? *Transfusion*. 2014 Jun;54(6):1630-3.
- 32) Mikelova LK, Halperin SA, Scheifele D, Smith B, Ford-Jones E, Vaudry W, et. al. Predictors of death in infants hospitalized with pertussis: a case-control study of 16 pertussis deaths in Canada. *J Pediatr*. 2003 Nov;143(5):576-81.
- 33) Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity Against Pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect Dis J*. 2005 May;24(5 Suppl): S58-61.
- 34) Jenkinson D. Duration of effectiveness of pertussis vaccine: evidence from a 10 years community study. *Br Med J (Clin Res Ed)*. 1988 Feb 27; 296 (6622): 612-614
- 35) Kuchar E, Karlikowska-Skwarnik M, Han S, Nitsch-Osuch A. Pertussis: History of the Disease and Current Prevention Failure. En: Pokorski M, editor. *Pulmonary Dysfunction and Disease*. Switzerland: Springer, Cham; 2016. p. 77-82.
- 36) Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia, Secretaría de Salud. Manual de Vacunación 2008-2009. [Internet]. México: SS; 2008 [Citado septiembre 2018]. Disponible en: http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/descargas/vacunas/Manual_Vacunacion2008-2009b.pdf
- 37) Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia, Secretaría de Salud. Panorama Epidemiológico de las Enfermedades Prevenibles por Vacunación México 2010. [Internet]. México: SS; 2010 [Citado septiembre 2018]. Disponible en: https://epifesz.files.wordpress.com/2011/01/2-5_parorama_epv.pdf
- 38) SINAVE/DGE/SALUD/Panorama Epidemiológico y Estadístico de la Mortalidad en México 2010. [Internet]. México: SS; 2012 [Citado septiembre 2018]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/267597/Mortalidad_2010.pdf
- 39) SINAVE/DGE/SALUD/Panorama Epidemiológico y Estadístico de la Mortalidad en México 2011. [Internet]. México: SS; 2015 [Citado septiembre 2018]. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/267614/Mortalidad_2011.pdf
- 40) Fleiss JL, Levin B, Cho Paik M. Determining Sample Sizes Needed to Detect a Difference between Two Proportions. En: *Statistical methods for rates and proportions*. 3rd. ed. New York-London-Sydney-Toronto: John Wiley & Sons; 2003. p. 64-85.

- 41) López-Santiago. La biometría hemática. *Acta Pediatr Mex.* 2016 jul;37(4):241-246-249.
- 42) Montilla M, Camacho MG, Romero SL, Gómez K. Risk factors associated with complications of *Bordetella pertussis* at the Fundacion Hospital de la Misericordia, 2009-2013. *Infect.* vol.19 no.3 Bogotá Sept./Dec. 2015
- 43) Agrawal A, Singh S, Kolhapure S, Kandeil W, Pai R, Singhal T. Neonatal Pertussis, an Under-Recognized Health Burden and Rationale for Maternal Immunization: A Systematic Review of South and South-East Asian Countries. *Infect Dis Ther.* 2019 Jun;8(2):139-153. doi: 10.1007/s40121-019-0245-2. Epub 2019 May 3.
- 44) Iglesias L, Casabella-Pernas A, Hernández-Febles M, Colino Gil E, Eisman Maraver A, Pena López MJ. Clinical-epidemiological study of *Bordetella pertussis* infection in the Gran Canaria island in the period, 2008-2016. *An Pediatr (Barc).* 2018 Sep;89(3):170-175. doi: 10.1016/j.anpedi.2017.10.013. Epub 2017 Dec 6.
- 45) Suárez-Idueta L, Herbas-Rocha I, Gómez-Altamirano CM, Richardson-López V. Tos ferina, un problema vigente de salud pública en México. Planteamiento de la necesidad para introducir una nueva vacuna. *Bol. Med Hosp Infant Mex.* vol.69 no.4 México jul./ago. 2012
- 46) Hu Y, Liu Q. Clinical analysis of 247 children with whooping cough and the risk factors of severe cases. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2015 Sep;53(9):684-9.

16 Anexos

Anexo 1. Tabla de definición y operacionalización de variables.

Variable	Definición conceptual	Escala de medición	Codificación
Sexo	Condición biológica fenotípica.	Cualitativa Nominal	0 = Masculino 1 = Femenino
Edad	Tiempo que ha vivido una persona, desde su nacimiento.	Cualitativa Ordinal	1 = <1 mes 2 = 1 a 3 meses 3 = 4 a 6 meses 4 = 7 a 9 meses 5 = 10 a 12 meses
Lugar de residencia	Ciudad o localidad donde habita un individuo.	Cualitativa Nominal	Nombre del Estado, municipio y localidad.
Tiempo de atención	Fecha en que inició síntomas hasta que acudió por primera vez a solicitar atención médica por el padecimiento de interés.	Cuantitativa Continua	Días
Hospitalización	Requirió hospitalización por el padecimiento de interés.	Cualitativa Nominal	0 = No 1 = Sí
Tratamiento con antibióticos	Tratamiento con cualquier antibiótico por padecimiento de interés.	Cualitativa Nominal	0 = No 1 = Sí
Tratamiento de elección	Tratamiento con antibiótico de elección (macrólidos o sulfas) por padecimiento de interés.	Cualitativa Nominal	0 = No 1 = Sí
Diagnóstico inicial	Primer diagnóstico otorgado cuando acudió por primera vez a solicitar atención médica por padecimiento de interés.	Cualitativa Nominal	Diagnóstico que aparece en la base.

Variable	Definición conceptual	Escala de medición	Codificación
Antecedente de vacunación y dosis	Número de dosis de vacuna anti tosferina que ha recibido	Cuantitativa Discreta	0 = No cuenta con vacuna 1 = 1 dosis 2 = 2 dosis 3 = 3 dosis 4 = 4 dosis
Tipo de vacuna	Tipo de vacuna anti tosferina que ha recibido.	Cualitativa Nominal	0=NINGUNA 1=DPT, 2=PENTAVALENTE 3=HEXAVALENTE 4=TDAP 5=OTRA 9=IGNORA
Tos	Expulsión brusca, violenta y ruidosa del aire contenido en los pulmones producida por la irritación de las vías respiratorias o para mantener el aire de los pulmones limpio de sustancias extrañas.	Cualitativa Nominal	0 = No 1 = Sí
Duración de tos	Tiempo durante el cual presentó tos.	Cuantitativa Discreta	Días
Características	Signos o síntomas que acompañan la presencia de tos.	Cualitativa Nominal Politómica	Paroxística Espasmódica En accesos Emetizante Cianosante
Estridor laríngeo	Sonido agudo que puede oírse fácilmente cuando el paciente inhala (inspiración).	Cualitativa Nominal Dicotómica	0 = No 1 = Sí
Apnea / Cianosis	Suspensión transitoria de la respiración. Que puede presentarse como cianosis: Coloración azul o lívida de la piel y de las mucosas que se produce a causa de una oxigenación deficiente de la sangre.	Cualitativa Nominal Dicotómica	0 = No 1 = Sí

Variable	Definición conceptual	Escala de medición	Codificación
Hemorragia conjuntival	Mancha roja que aparece en la conjuntiva.	Cualitativa Nominal Dicotómica	0 = No 1 = Sí
Fiebre	Aumento de la temperatura del cuerpo por encima de 38°C	Cuantitativa Nominal Dicotómica	0 = No 1 = Sí
Otras características clínicas	Otros signos clínicos presentes al momento del diagnóstico.	Cualitativa nominal Politómica	Campo alfanumérico abierto
Presencia de complicaciones	Manifestación de signos o cuadros clínicos derivados del padecimiento de interés.	Cualitativa Dicotómica Nominal	0 = No 1 = Sí
Tipo de complicaciones	Signo o cuadros clínicos derivados del padecimiento de interés.	Cualitativa nominal	Campo alfanumérico abierto
Método diagnóstico	Estándar bajo el cual pudo ser clasificado con diagnóstico confirmatorio para tos ferina.	Cualitativa nominal	1 = Cultivo 2 = PCR 3 = Clínica
Leucocitos	Células nucleadas de la sangre. En los niños su distribución varía con la edad, en la biometría hemática, deben tomarse en cuenta los valores absolutos. [41].	Cualitativa Ordinal	1 = Leucopenia ($10^3/\text{mm}^3$) 1 mes: <5-19.5 6 meses: <6-17.5 2 = Normal ($10^3/\text{mm}^3$) 1 mes 10.8 (5-19.5) 6 meses 11.9 (6-17.5) 3 = Leucocitosis ($10^3/\text{mm}^3$) 1 mes: >19.5 6 meses: >17.5 4 = Hiperleucocitosis >100

Variable	Definición conceptual	Escala de medición	Codificación
Linfocitos	Células que participan en la inmunidad adaptativa. En los niños su distribución varía con la edad. [38] Para efectos de la definición de tos ferina clínica se utilizan porcentajes.	Cualitativa Ordinal	1 = Linfopenia 1 mes: <56% 6 meses: <61% 2 = Normal 1 mes: 56% 6 meses: 61% 3 = Linfocitosis 1 mes: >56% 6 meses: >61%
Contactos	Personas que conviven con el caso positivo a tos ferina	Cualitativa nominal Dicotómica	0 = No 1 = Sí
Parentesco	Relación que establece con el caso	Cualitativa nominal	Campo alfanumérico abierto
Edad de contacto	Años cumplidos del contacto del caso.	Cualitativa ordinal	1 = <1 año 2 = 1 a 4 años 3 = 5 a 14 años 4 = 15 a 64 años 5 = >64 años
Vacuna de contacto	Estatus de vacunación del contacto del caso.	Cualitativa nominal	0 = No 1 = Sí
Comorbilidad	Diagnósticos médicos adicionales referidos en la sección de "Observaciones" de la base de datos del Sistema Especial de Vigilancia, que a juicio del equipo de investigación puedan modificar el riesgo de defunción.	Cualitativa Dicotómica Nominal	0 = No 1 = Sí

Anexo 2. Carta de solicitud de información

Memorándum

DGE-DIOE-MEMO-

- 2019

Para: Biól. José Cruz Rodríguez Martínez
Director de Vigilancia Epidemiológica de Enfermedades Transmisibles
Fecha: 07 de mayo de 2019

Asunto: Se solicita base de datos y catálogo del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Tos ferina y Síndrome Coqueluchoide.

Estimado Biól. José Cruz Rodríguez Martínez:

Solicito su apoyo y autorización para que se proporcionen las Bases de Datos del Sistema de Vigilancia Epidemiológica de Tos ferina y Síndrome Coqueluchoide del periodo 2000 – 2018, así como el diccionario de variables, para el Médico Residente de 3er año Dra. Jessica Macedonio Martínez, con la finalidad de realizar su tesis titulada “**Factores de riesgo para mortalidad por tosferina, en menores de un año, México 2000-2018**”, y poder graduarse como médico epidemiólogo.

Anexo para ello, el listado de variables de la base de datos que se requiere y copia de la “Carta compromiso sobre el uso de información oficial” firmada por el médico residente.

Agradeciendo de manera anticipada su respuesta, reciba un cordial saludo.

A t e n t a m e n t e
Directora de Investigación Operativa Epidemiológica

Dra. Ana Lucía De la Garza Barroso

C.c.p Dr. José Luis Alomía Zegarra.- Director General de Epidemiología-Edificio 4º Piso-Presente.

Sección/Serie 1S.14

ALGB/zls

VARIABLES DE LA BASE DE DATOS SISTEMA DE VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE TOS FERINA Y SÍNDROME COQUELUCHOIDE QUE SE REQUIEREN PARA LA ELABORACIÓN DE LA TESIS TITULADA: **“Factores de riesgo para mortalidad por tosferina, en menores de un año, México 2000-2018”**.

Médico Residente de 3er año Dra. Jessica Macedonio Martínez Jessica

- Folio de identificación
- Apellido paterno
- Apellido materno
- Nombre
- Fecha de nacimiento
- Sexo
- Edad (años / meses)
- Lugar de residencia (Estado, Municipio y Localidad)
- Fecha de primer contacto con servicios de salud
- Fecha de ingreso al hospital
- Vacunado contra Tos ferina
- Fecha de última dosis
- Tipo de vacuna
- Tos
- Fecha de inicio
- Duración de tos
- Paroxística
- Espasmódica
- En accesos
- Emetizante
- Cianozante
- Estridor laríngeo
- Episodios de Apnea / Cianosis
- Fiebre
- Otros datos clínicos
- Diagnóstico inicial
- Fecha de inicio de antibióticos
- Nombre de primer antibiótico
- Complicaciones (sí/no)
- Complicaciones(Especificar)
- Evolución
- Leucocitos
- Linfocitos
- Tipo de técnica
- Resultado final
- Clasificación del caso
- Estudio de contactos
- Número de contactos
- Edad del contacto
- Parentesco con el caso
- Tos o síntomas respiratorios
- ¿Ha recibido vacuna contra tos ferina?
- Tipo de vacuna
- Observaciones

Anexo 3. Carta de confidencialidad.

Ciudad de México a 07 de mayo de 2019

Dirección General de Epidemiología

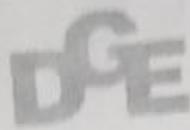
Por medio de la presente, yo, Jessica Macedonio Martínez, expreso mi compromiso de no utilizar con fines de difusión, publicación, por cualquier medio, con respecto a los materiales, datos analíticos o información de toda índole, relacionada con los intercambios de información derivados de la relación de investigación desarrollada entre la UNAM y la Dirección General de Epidemiología de la Secretaría de Salud.

Asimismo, asumo la responsabilidad de enterar a todas las personas que estarán involucradas con el proceso antes mencionado, de los compromisos, responsabilidades y alcances contenidos en esta carta, a fin de garantizar la confidencialidad aquí comprometida.

En caso de irrumpir con lo estipulado y compartir información a terceros que no estén autorizados para el conocimiento de dichos datos, me haré acreedora a las sanciones administrativas, civiles o legales que la Dirección General de Epidemiología considere pertinentes, a fin de resarcir el daño generado.

Atentamente:

Jessica Macedonio Martínez
Médica Residente de Epidemiología
Dirección General de Epidemiología



COMITÉ DE INVESTIGACION DE
LA DIRECCIÓN GENERAL DE EPIDEMIOLOGÍA

CI- 0017-2019

Ciudad de México, a 11 de julio de 2019

ASUNTO: Dictamen

Dra. Ana Lucía de la Garza Barroso
Director de Investigación Operativa Epidemiológica
Francisco de P. Miranda 177 - 3er Piso
Col. Lomas de Plateros
01480 – Ciudad de México

Realizada la revisión del protocolo CI-007/19 titulado: "**Factores de riesgo para la mortalidad por tosferina, en menores de un año, México 2000-2018**". Presentado por: Dra. Jessica Macedonio Martínez. El Comité de Investigación de la Dirección General de Epidemiología emitió el dictamen de **APROBADO** y se sugiere realizar los cambios que se detallan a continuación:

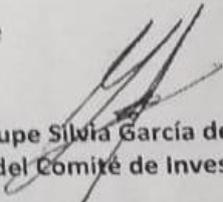
Introducción: Abreviaturas asignadas en inglés, revisarlas. Mencionan RT-qPCR como método de detección. Se cumplen con abreviaturas; únicamente favor de no confundir las abreviaturas de PCR RT (reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real) con RT-PCR (retrotranscripción – reacción en cadena de la polimerasa).

Antecedentes: Ajustar únicamente a PCR en tiempo real y modificar la siguiente tabla 2 (cambiar RT-PCR por PCR en tiempo real).

Marco conceptual: Se recomienda completar cuadro clínico en menores de 3 meses, consultar la siguiente cita: Álvarez, H.L. Tosferina, en "Neumología pediátrica" 2012: p 96-103.

Agregar la fuente de la tabla de métodos de diagnóstico, obtenido de los documentos generados por InDRE.

Atentamente


Dra. Guadalupe Silvia García de la Torre
Presidente del Comité de Investigación

Ccp.-Expediente
GSGT/GLA/jp