



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“TOS FERINA Y SINDROME COQUELUCHOIDE
GRAVE EN NIÑOS MENORES DE UN AÑO DE
EDAD: FACTORES DE RIESGO RELACIONADOS A
MORTALIDAD”**

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA

PRESENTA:

DRA. ADELA LOPEZ MIRANDA



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACIÓN

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**“TOS FERINA Y SINDROME COQUELUCHOIDE GRAVE EN NIÑOS
MENORES DE UN AÑO DE EDAD: FACTORES DE RIESGO
RELACIONADOS A MORTALIDAD”**

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA
ESPECIALIDAD DE PEDIATRIA**

PRESENTA:

DRA. ADELA LOPEZ MIRANDA

DR. LUIS ANTONIO GONZALEZ RAMOS
DIRECTOR DE LA DIVISIÓN DE ENSEÑANZA,
INVESTIGACIÓN Y CALIDAD HIES

DR. VICTOR MANUEL CERVANTES VELAZQUEZ
DIRECTOR GENERAL DEL HOSPITAL INFANTIL
DEL ESTADO DE SONORA

DR. RAMIRO ALBERTO GARCIA ALVAREZ
PROFESOR TITULAR CURSO UNIVERSITARIO

DIRECTOR DE TESIS

DR. NORBERTO GOMEZ RIVERA
JEFE DE SERVICIO URGENCIAS PEDIATRICAS

HERMOSILLO, SONORA

JULIO 2011

AGRADECIMIENTOS

Con la mayor gratitud por los esfuerzos realizados para que yo lograra terminar mi carrera profesional siendo para mí la mejor herencia. A mi madre que es el ser más maravilloso de todo el mundo. Gracias por el apoyo moral, tu cariño y comprensión que desde niño me has brindado, por guiar mi camino y estar junto a mí en los momentos más difíciles. A mi padre porque desde pequeño ha sido para mí un gran hombre maravilloso al que siempre he admirado. A mis hermanos quienes la ilusión de su vida ha sido verme convertido en alguien de provecho. A mis compañeros, a quienes jamás encontraré la forma de agradecer el cariño, comprensión y apoyo brindado en los momentos buenos y malos de esta etapa, hago este triunfo compartido, sólo esperando que comprendan que mis ideales y esfuerzos son inspirados en cada uno de ustedes.

A mis maestros y futuros colegas, quienes guiaron mi formación, con el cual he logrado culminar mi esfuerzo, terminando así mi carrera profesional.

Al término de esta etapa de mi vida, quiero expresar un profundo agradecimiento a quienes con su ayuda, apoyo y comprensión me alentaron a lograr esta hermosa realidad.

Gracias.

INDICE

Introducción	5
Resumen	6
Planteamiento del problema	8
Marco Teórico	9
Historia	9
Quien fue su descubridor...	11
Por que se llama así...	14
La vacuna...	15
El microorganismo	17
Epidemiología	18
Patogenia	20
Cuadro Clínico	22
Diagnóstico	26
Tratamiento	29
Complicaciones	33

Objetivos	36
Hipótesis	37
Justificación	38
Material y métodos	40
Resultados	42
Discusión	48
Conclusiones	51
Anexos	52
Bibliografía	54

INTRODUCCION.

Se acepta que el síndrome coqueluchoide y tos ferina son manifestaciones clínicas semejantes ⁽¹⁾, la única diferencia es la identificación de *Bordetella pertussis* ó *parapertussis* en pacientes con tos ferina ⁽²⁾. Este trabajo de tesis analiza el brote epidémico de tos ferina y síndrome coqueluchoide grave, en niños menores de un año de edad así como algunos factores médicos asociados a mortalidad, ocurrida durante Enero del 2009 a Marzo del 2010. Atendidos en el servicio de urgencias del Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES).

Los objetivos del presente estudio es evaluar si la mortalidad observada es superior a lo establecido por la Organización Mundial de la Salud (OMS). Además si la presencia de apneas, leucocitosis, las complicaciones neumónicas y los portadores asintomáticos son factores asociados que incrementan el riesgo de mortalidad.

RESUMEN

Objetivo: Describir la presentación clínica de 48 casos y los factores de riesgo asociado a la mortalidad.

Diseño del estudio: Transversal, descriptivo, entre Enero del 2009 y Marzo del 2010.

Material y métodos: Para el análisis descriptivo se compararon dos grupos: grupo 1; pacientes que fallecieron, grupo 2, pacientes que sobrevivieron. Las variables seleccionadas fueron: Edad, sexo, características de la tos, antecedente vacunal, leucocitosis, radiografías, tratamiento antimicrobiano y mortalidad. La significancia estadística fue evaluada mediante T de Student, χ^2 de Pearson y exacta de Fisher. Valores de $p < .05$ fueron considerados significativos.

Resultados: Cultivos positivos a pacientes 18 casos (38%), cultivos positivos a familiares 5 casos (10%). Cultivos positivos grupo1; 7 casos (100%), cultivos positivos grupo 2; 11 casos (61%). Apneas: grupo 1; 7 casos, grupo 2: 5 casos; 42% valor de $p= 0.001$ (significativo). Neumonías: grupo 1; 7 casos, grupo 2; 25 casos, valor de $p= 0.0001$ (significativo). Leucocitos de ingreso (promedio) grupo 1; 74,457 mm³. Grupo 2 51,667 mm³, $p= 0.0177$. Leucocitosis al 4° día; grupo 1 80,014. Grupo2 20,428 mm³, $p= 0.0001$. Mortalidad 15%.

Conclusiones: Se acepta como factores de riesgo la presencia de apneas, leucocitosis y neumonías las cuales fueron significativamente mayores en el G1 en relación al G2.

Palabra clave: Tos ferina, síndrome coqueluchoide, factores de riesgo.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA.

La OMS reporta porcentajes bajos de mortalidad que oscila del 2-3% en los pacientes con tos ferina / síndrome coqueluchoide grave.

En los últimos años se ha incrementado la incidencia de síndrome coqueluchoide a nivel mundial, reflejándose también en nuestro país y nuestro Estado. Se ha reportado brotes de la misma enfermedad con una alta incidencia de hospitalizaciones y complicaciones sobre todo en niños menores de un año, población más susceptible por contar con esquema de vacunación deficiente o incompleto.

Ya que es una enfermedad prevenible por vacunación y de reporte epidemiológico es importante identificar el factor común que predispone a la enfermedad así como la evolución de la misma y por lo tanto la mortalidad en nuestro medio.

Este trabajo analiza el brote epidémico de esta enfermedad y los factores de riesgo en niños menores de un año de edad así como algunos factores médicos asociados a mortalidad.

MARCO TEORICO.

HISTORIA

El enigma del coqueluche, misteriosa enfermedad asociada a una elusiva bacteria. Ahora que ésta es conocida, todos los microbiólogos la buscan, aunque sin mucho éxito. Una bacteria *fastidiosa* al momento de aislarla, es increíblemente bella cuando brilla, como una perla, en el agar carbón, o se la divisa, envuelta en un halo dorado, en la oscuridad del microscopio de fluorescencia.

La primera descripción exacta de la *tos ferina* corresponde a Leo Schenk y Roger Baillon en el siglo XVI. Willis, Sydenham y Etmüller la complementaron en el siglo XVII. En el siglo XVIII se describen grandes epidemias en toda Europa, motivando numerosos estudios.

Hasta el advenimiento del siglo XX se creía fuertemente que el causante de la tos ferina era un hongo. En 1870 Letzerich describió la existencia de hongos en los niños que tosían en quintas con *reprise*, unos esporos pequeños, redondeados o elípticos, de color pardo rojizo, que germinaban parcialmente para formar filamentos. Aunque en 1883 serían rebatidos por Burger, quien publicó el hallazgo en la expectoración de los coqueluchosos de un bacilo

pequeño y elipsoidal, que pudiera, con harta imaginación, corresponder a la *Bordetella* que hoy conocemos, la creencia en la etiología fúngica del coqueluche persistiría hasta el aislamiento triunfal del patógeno por Bordet y Gengou en 1906. "La pululación -dicen Bordet y Gengou al describir su hallazgo- era de una abundancia tal y de una pureza tan perfecta, que era imposible rehusarse a admitir una relación de causalidad directa entre esta infección y la aparición de la coqueluche. Pero el microbio se mostró rebelde a todas las tentativas que se hicieron para cultivarlo".

Bordet y Gengou tuvieron precursores, aparte del mencionado Burger. En 1887 Afanassjew describió en forma bastante acertada al bacilo, pero no pudo cultivarlo, tarea en la que también fracasaron Czaplewski y Hensel. Diez años después, Koplik cultivó en agar ascitis colonias perladas de *Bacillus pertussis*: sus detractores dicen que eran cultivos impuros, mezclados con *Bacillus influenzae*. Por la misma época, Spengler cultivó una bacteria parecida. En 1901 Jochmann y Krause aislaron en agar sangre, del esputo de un pequeño paciente, un bacilillo que llamaron *Bacillus pertussis Eppendorf*. El nombre persistió, pero otra vez dijeron sus rivales que el cultivo era más *influenzae* que *pertussis*.

No sólo fue mérito de los franceses haber diseñado el famoso agar sangre-papa-glicerol que lleva su nombre, pues también lograron relacionar la sintomatología de la enfermedad con presencia del bacilo, demostrando que era el agente etiológico de la coqueluche. Es interesante revisar la positividad de los cultivos del *Bacillus pertussis*, tomados de casos clínicos típicos, que obtuvieron diversos

autores en busca de la confirmación de su participación etiológica rendimiento que no superan los cultivos actuales en el medio de Regan-Lowe. (7).

Quien fue su descubridor....

Jules Bordet nació en Soignies, Bélgica, el 13 de junio de 1870. Realizó estudios secundarios en el Athénée de Bruxelles y comenzó los de medicina en la Universidad libre de Bruselas en 1886, graduándose en 1892. Durante sus estudios invirtió mucho tiempo trabajando en los laboratorios de Paul Heger y Leo Errera.

En 1894, gracias a una beca que le fue concedida por el Gobierno belga, fue a Paris para trabajar en el Instituto Pasteur. Allí estuvo con Elie Metchnikov, investigador que recibió el Premio Nobel de Medicina de 1908 por sus trabajos sobre inmunidad; en esos momentos investigaba la fagocitosis. Bordet permaneció en el Instituto hasta 1901, cuando regresó a Bélgica para fundar el Instituto Pasteur de Bruselas. Fue su director desde su inicio hasta 1940, que pasó a ser honorario. También fue profesor de bacteriología en la Universidad libre de Bruselas desde 1907 y honorario desde 1935.

Nunca se desvinculó del Instituto Pasteur de París, ciudad a la que se trasladaba regularmente para impartir cursos anuales de microbiología. En 1896 obtuvo el grado de doctor especial por la Universidad Libre de Bruselas. En 1897 el Instituto Pasteur le encargó el estudio de la peste bovina en Transvaal (Sudáfrica). Junto con J. Danysz y Theiler encontró un método eficaz de inmunización contra esta epizootia.

Entre 1889 y 1904 se dedicó a temas de inmunidad. Durante el siglo XIX se tenían algunas ideas sobre la misma; prácticamente se limitaban a reconocer que cuando un organismo superaba una enfermedad quedaba inmune o “adquiría” una cierta resistencia a ella. Es a partir de Louis Pasteur, Emil Adolf von Behring y Richard F. Pfeiffer, entre otros, cuando las investigaciones sobre la inmunidad comenzaron a adquirir un carácter más científico.

En 1893 Hans Buchner encontró que las propiedades germicidas de ciertos sueros desaparecen cuando se les sometía a una temperatura de 56°. En ellos hay un agente termolábil, al que se llamó alexina. Tres años más tarde Bordet mostró que tanto la actividad bactericida como la actividad bacteriolítica de un suero inmune al vibrión colérico exigen la simultánea operación de dos factores: uno termolábil e inespecífico, ya presente en el suero normal (alexina), y otro termoestable y específico (anticuerpo).

La reacción de fijación del complemento (antes “alexina”) descrita por Bordet (fenómeno de Bordet, o fenómeno de Bordet-Gengou) dio lugar a numerosos trabajos de investigación; se abrió un nuevo campo, el del serodiagnóstico, mediante el cual se buscan determinados anticuerpos en el suero de un enfermo por medio de una reacción de aglutinación. Los trabajos en serodiagnóstico tuvieron sus resultados positivos para el diagnóstico de la fiebre tifoidea. Wassermann los empleó para investigar y descubrir el agente responsable de la sífilis.

Más tarde, en 1898, Bordet demostró que eritrocitos ajenos se rompían en el suero de otra persona. Este hecho lo designó con el nombre de “hemólisis” y es análogo a la bacteriólisis previamente descrita y también requiere complemento.

Más tarde lanzó la teoría de la unión en proporciones variables (la cantidad de anticuerpos unidos a una cantidad determinada de antígenos, varía según los reactivos en presencia, distinta a la de Paul Ehrlich que hablaba de proporciones fijas. Reconoció, con Sleswyk, la variabilidad antigénica de las especies microbianas en función del medio de cultivo. Estudió los fenómenos de aglutinación de los complejos antígeno-anticuerpo así como el de la coagulación de la sangre con la formación de trombina.

Además de sus aportaciones en inmunología, Bordet destacó en el campo de la bacteriología, describiendo el bacilo de la difteria en las aves domésticas y el de la tosferina humana, junto con Octave Gengou, en 1906.

Entre los años 1920 y 1941 Bordet se consagró al estudio de los bacteriófagos y de la lisinogenia (producción de lisinas). A partir de 1946 su actividad se alejó ya de los laboratorios y se dedicó a redactar obras sobre la vida política belga.

En 1899 Bordet se casó con Marthe Levoz. Sólo tuvieron un hijo y dos hijas. En 1919 recibió el Premio Nobel. Presidió en 1930, en París, el primer Congreso Internacional de Microbiología. También fue el primer presidente del Primer Consejo de Higiene de Bélgica, miembro del Consejo Científico del Instituto Pasteur, miembro de la Academia de Medicina de Bélgica. Fue nombrado doctor honoris causa de las universidades de Cambridge, Paris, Estrasburgo, Tolouse,

Edimburgo, Nancy, Québec, Caen, Montpellier, El Cairo y Atenas. También fue miembro de Royal Society of Edinburgh, Academia de medicina de Paris, Royal Society, y de la National Academy of Sciences (USA). Además recibió premios y condecoraciones a lo largo de su vida como la Gran Cruz de la Legión de honor en 1938.

En 1940 abandonó el Instituto Pasteur de Bruselas sucediéndole su hijo Paul Bordet. En 1950 los Institutos Pasteur de París y de Bruselas, y la Universidad Libre, le organizaron un homenaje en presencia de la reina Isabel de Bélgica. En nombre de los científicos extranjeros habló Alexander Fleming, en nombre del Instituto de París, Louis Pasteur Vallery-Radot, y en nombre de la Academia de ciencias, Gastón Ramón.

Murió el 6 de abril de 1961, a los 91 años de edad, en Bruselas.

Por que se llama así...

Grandes dudas y estériles discusiones ha suscitado siempre el nombre de la enfermedad. Los norteamericanos, han adoptado el término latino *per* (intensa) *tussis* (tos); los españoles, han preferido la denominación de *tos ferina*, los franceses utilizan el enigmático *coqueluche*.

¿De dónde viene "coqueluche"? Existen dos teorías principales sobre su origen. La más socorrida es onomatopéyica y dice que el término viene de *coq*, el "gallito" que culmina las quintas de tos. *Coq*, define el *mâle de la poule*, en tanto

que *coquelicot c'est une fleur*, la amapola, porque también se ha dicho que, habiendo sido empleada la tintura del opio, extraída de la amapola, para detener las crisis de tos, sería *coquelicot* el origen de *coqueluche*. La otra teoría aceptada hace devenir *coqueluche* de *coqueluchon* (lat. *Cucullio*), término que habría designado una caperuza aislante que se ponía a los niños tosedores o, quizás, a la que usaban los primitivos infectólogos. *Coque* es la cáscara de frutas o de huevo, o el casco de un navío; *coquille* se refiere a lo mismo, pero más a la concha de los moluscos. Hay infinidad de argumentos y teorías relacionados con su nombre, pero el más aceptado es el de los franceses relacionada con tos quintosa.

La vacuna...

La vacunación como *tratamiento* es más antigua aún y la inició Freeman en 1909. Posteriormente en 1913 se uso una vacuna *viva* a guisa de tratamiento en una epidemia en Túnez, para lo cual hicieron cultivos en agar sangre con papa, los emulsionaron y lavaron varias veces, para llegar a una suspensión salina de 400 millones de bacilos *por gota*. Esta vacuna se inyectó subcutáneamente cada dos o tres días, tantas veces como fuera necesario, en dosis de 1 a 5 gotas, con lo cual declararon haber curado al 78% de los casos en 3 a 12 días. Una infinita discusión se estableció entonces sobre la efectividad terapéutica de las vacunas muertas, ya sea con *H. pertussis* sólo o combinado con *H. influenza*. La vacunación comenzó a discutirse en los años 30's, cuando la tasa de morbilidad

era de 150 por 100.000, subiendo a 340 en los períodos epidémicos, con una letalidad que llegaba al 26%. Luego de una gran polémica entre las ventajas de usar la vacuna preventiva o la curativa, el Instituto Bacteriológico se abocó al desarrollo de esta última.

A comienzos de los años 40's tenemos el ensayo de Emilio Prado, Conrado Ristori y la memorista María Villalobos, con 1.220 vacunaciones completas con una vacuna mixta muy recargada: 30 Lf de toxoide diftérico y 40 mil millones de *Haemophilus pertussis*, que así se llamaba entonces. Hoy sabemos que, inserto el género en la tercera *superfamilia*, está más cerca de *Acinetobacter* que de *Haemophilus*. La morbilidad comparada dio 0,32% para los vacunados, contra 8,83% en los no vacunados. Fue un año excepcionalmente epidémico, que se prestó para el ensayo.

Las reacciones adversas de la vacuna *pertussis* constituyen uno de los grandes mitos de la medicina moderna. La variación antigénica fue puesta en órbita por Preston en Inglaterra, en los años 60, al conceder una desusada importancia a aglutinógenos que nadie ha podido individualizar correctamente y que parecen corresponder a organelos de adherencia. En todo caso, los fabricantes de vacunas enteras se han preocupado siempre de incluir cepas que posean todos estos antígenos.

Aun así, a pesar de todos los esfuerzos médicos, desde Bordett acá, *Bordetella pertussis* continua afectando a una cantidad importante de niños y produciendo muertes en algunos de ellos.

EL MICROORGANISMO.

Como ya se ha mencionado el agente causal es la *Bordetella Pertussis*, bacteria cocobacilo diminutos gramnegativos, patógeno humano estricto con ningún animal conocido o medio ambiente de reservorio. Altamente virulento, en los que se cree participan un número de toxinas que son cruciales para la aparición de los síntomas. La *bordetella parapertussis* comparte DNA idéntico con *Bordetella pertussis* y además algunas factores de virulencia como son la hemaglutinina filamentosa, toxina adenil-ciclasa, pertactina y la citotoxina traqueal. Las dos especies se diferencian en proteínas de la membrana y especialmente en producir la toxina pertussis (6).

La *B. pertussis* solo sobrevive periodos breves fuera del huésped humano. Ni hay vectores. La transmisión es principalmente por vía respiratoria a partir de los casos iniciales y posiblemente a través de los portadores. El aislamiento requiere medio enriquecido, se puede emplear Bordet-Gengou (agar-papa-sangre-glicerol), sin embargo es preferible medio que contenga carbón, las placas se incuban entre 35-37 grados centígrados durante 3-7 días en ambiente húmedo, esta carece de motilidad. Es un microorganismo aerobio estricto, forma ácido pero no gas a partir de glucosa y lactosa (12).

La *B. parapertussis* puede producir una enfermedad similar a la tos ferina, llamada síndrome coqueluchoide. Con frecuencia la infección es sub-clínica. Esta crece con mayor rapidez que *B. pertussis* y produce colonias de mayor tamaño.

También crece sobre agar sangre y como ya se menciono posee una copia silenciosa del gen de la toxina pertussis.

Bordetella Bronchiseptica es un bacilo gramnegativo pequeño que habita en las vías respiratorias de los caninos, en los cuales puede causar “tos de perro” y neumonitis. Crece sobre agar sangre y también posee una copia silenciosa de la toxina pertussis (11). Generalmente afecta a pacientes inmunodeprimidos o en niños pequeños con una exposición intensa a animales (12).

Otros microorganismos involucrados, pero en menos frecuencia se incluyen *Mycoplasma*, virus como parainfluenza, sincitial respiratorio, virus de la gripe y adenovirus (12).

EPIDEMIOLOGIA.

La incidencia anual de tos ferina a nivel mundial es de sesenta millones de casos, de los que más de 500,000 son mortales. Antes de la era vacunal, era una causa frecuente de mortalidad en menores de 5 años en Estados Unidos, reportándose anualmente un índice de mortalidad de 14,000 fallecimientos (13).

Posterior a la introducción de la vacuna en 1974 hubo un descenso importante en la morbilidad por esta enfermedad reportándose en Estados Unidos 80 casos por cada 100, 000 habitantes siendo el predominio de edad en menores de 6 meses (2). Sin embargo, esta patología es aún sub notificada, por lo que estas cifras se consideran como un indicador de tendencias. En los últimos

quinquenios, se ha observado en Europa y Estados Unidos, un aumento de la incidencia y brotes, principalmente en menores de un año, afectando también a adolescentes y adultos mayores. Las tasas de incidencia registradas en los distintos grupos etáreos han variado entre 1990 y 1999, aumentando 150 y 53 veces en los grupos de 5 a 9 años y de 10 a 14 años, respectivamente (2).

En México se ha reportado aumentos importantes de reportes de tosferina y síndrome coqueluchoide en la última década (14), habiendo brotes con un aumento en la mortalidad en menores de un año por complicaciones de la misma enfermedad, principalmente por infecciones asociadas a *B. pertussis* y sobre todo por hipertensión pulmonar de difícil manejo que lleva a insuficiencia cardíaca y shock, que ahora se reconoce como un problema mortal frecuente entre los lactantes (13).

Es importante mencionar que a pesar de los esquemas de vacunación, ha habido un aumento en la incidencia y mortalidad de esta enfermedad, y de ahí la importancia de conocer los esquemas actuales y los grupos etarios involucrados afectados. Ni la inmunización ni la infección otorga inmunidad permanente. La inmunidad conferida por las vacunas es más corta y, luego de 6 años, la protección comienza a debilitarse. La eficacia de la vacuna, luego de la 3ra dosis, se estima en el 80%. Frecuentemente se subestima la incidencia de la enfermedad en adolescentes y adultos jóvenes, que pueden presentar formas clínicas más leves, y actuar como reservorio y fuente de infección en la comunidad (15).

Estos últimos precisamente suelen estar más en contacto con el grupo más vulnerable que se encuentran con cobertura vacunal ausente o parcial para la

edad. En un estudio reciente en nuestro hospital se estimó una mortalidad por tosferina del 15% siendo los más afectados los menores de 6 meses, que corresponde a un aumento importante comparado con otros años en nuestro estado y a nivel mundial (16).

PATOGENIA.

Como ya se mencionó esta enfermedad se transmite a través de las partículas de secreciones de personas infectadas, que afecta sobre todo a los menores de 5 años. El periodo de incubación de la bacteria va de 7 a 10 días pudiéndose extender hasta 14 días, la fase de transmisibilidad se extiende desde la fase catarral hasta tres semanas de la etapa paroxística en personas que no han recibido tratamiento (8).

Bordetella afecta al epitelio respiratorio, invadiendo la mucosa del mismo (2), para que esto se dé, ocurre una serie de eventos en los cuales se incluye la inmunidad del huésped al microorganismo. El patógeno vence las defensas inmunitarias de los individuos sanos utilizando un complejo grupo de toxinas y adhesinas que van a producir los síntomas característicos (17).

Se ha descrito a la tosferina como “toxemia”, haciendo referencia que la bacteria produce un gran daño en el epitelio respiratorio, pero sin invasión a la submucosa ni acceso al torrente sanguíneo. Una serie de proteínas estructurales, como de secreción están implicados, las más importantes con su función principal están listadas en la Tabla 1 (anexos). Sin duda un evento crucial

en el inicio de la infección es la adhesión y anclaje de la bacteria al epitelio respiratorio, especialmente a las células ciliadas. Al menos siete proteínas bien caracterizadas participan facilitando este proceso, siendo las más importantes Fimbria (FIM), Toxina Pertussis (TP), Hemaglutinina filamentosa (HFA) y Pertactina (PRN) (2,6,11,17). Es importante destacar la redundancia funcional de estas proteínas que permite la pérdida de función o la ausencia de una de ellas sin alterar significativamente la adhesión y anclaje al epitelio, una razón hipotética propuesta para explicar que la inmunización activa no sea suficiente para prevenir la colonización. Otro aspecto importante es la evasión de la respuesta inmune, facilitada especialmente por la toxina adenilatociclasa (CyaA); ésta ingresa a los neutrófilos y cataliza en forma excesiva la producción AMP cíclico (cAMP), intoxicando a la célula y comprometiendo la fagocitosis (12). La destrucción de las células ciliadas del epitelio respiratorio se debe principalmente a la acción de la citotoxina traqueal (CTT) y en menor grado por CyaA. Apoyados en modelos experimentales animales, se postula que esta gran destrucción epitelial se produce mediante un aumento de la producción de interleukina 1, estimulada directamente por la CTT en células no ciliadas productoras de moco, que estimularía la expresión de óxido nítrico sintetasa (NOS). El Óxido Nítrico (NO) difundiría hacia las células vecinas en grandes cantidades, siendo las células ciliadas susceptibles en mayor grado al daño por éste (2). La principal toxina producida por *B. pertussis* es la TP. Esta es una proteína de secreción con actividad ribosiladora de ADP, compuesta por 2 subunidades: A que es enzimáticamente activa y B una estructura con forma de anillo que se une a la membrana de las células eucariontes y facilita el ingreso de la unidad A (5). Los

efectos biológicos que se atribuyen a la alteración de estas vías de transducción de señales son diversos. Los más importantes son la sensibilización a histamina, aumento de la secreción de insulina y la alteración de la respuesta inmune al inhibir la quimiotaxis, las reacciones oxidativa y la secreción de enzimas lisosomales por neutrófilos y macrófagos (2). Otros de los efectos de esta toxina es el bloqueo de los receptores β_2 adrenérgicos y los receptores D2 de dopamina, responsable en parte a la resistencia a catecolaminas observada en los casos graves (10). La TP también es la responsable de la hiperleucocitosis, incrementando el recuento periférico de neutrófilos y linfocitos, siendo el segundo más marcado (10). Esto no se debe a un aumento de su producción, sino a una mayor migración desde sitios extravasculares, acrecentando su número absoluto en circulación al estar disminuida también la quimiotaxis y migración.

CUADRO CLINICO.

El período de incubación es de 6 a 20 días, generalmente 7 a 10 días, como ya se menciona (8). El cuadro clásico de coqueluche dura entre 6- 10 semanas y se han descrito 3 fases clínicas:

1. Período catarral: de mayor contagiosidad. Duración 7 a 14 días. Se presenta como una infección respiratoria alta con rinorrea, odinofagia y tos. La tos se hace progresiva e intensa hasta llegar a la fase de estado. Generalmente el curso es afebril o con fiebre baja.
2. Período de estado o paroxístico: duración 2-6 semanas. Se inicia el

cuadro de tos en crisis, salvas o paroxismos llamada también tos quintosa (por 5 episodios de tos seguidos), acompañado al final por un estridor inspiratorio conocido como “gallito inspiratorio”. Puede haber cianosis y vómitos asociados a la tos, compromiso del estado general y rechazo alimentario. En el período intercrisis el paciente se ve estable y en general sin dificultad respiratoria. Sin embargo posterior al paroxismo se observa agotado y muy decaído.

3. Período de convalecencia: Es la etapa final. La tos comienza a disminuir en forma progresiva, ya no ocurre en crisis, pero puede persistir hasta por 2-6 semanas. Es importante tener en consideración que futuros cuadros virales en este periodo pueden reproducir la tos paroxística en forma reiterada.

Los lactantes menores de 3 meses no muestran los estadios clásicos de la enfermedad. El estado catarral dura pocos días o pasa desapercibido hasta que un sobresalto sin importancia como una corriente de aire, una luz, un sonido, una succión o un estiramiento, un lactante de poca edad comienza a asfixiarse, a respirar con dificultad y agitar las extremidades, acompañado de enrojecimiento facial (3). La tos (estridor respiratorio) puede no ser prominente. Es poco frecuente ver el esfuerzo inspiratorio masivo (sonido similar a un gallo) en los lactantes menores de 3 meses al final de un episodio paroxístico y que no posea el tamaño o la fuerza muscular para crear una brusca presión intratorácica negativa (12). Después de un episodio paroxístico de tos puede haber cianosis o apnea sin tos. La apnea puede ser el único síntoma. Los estadios paroxístico y

de convalecencia en los lactantes pequeños son prolongados. De forma paradójica, en los lactantes la tos y el gallo pueden ser más ruidosos y más típicos en la fase de convalecencia. En dicha fase se observan episodios paroxísticos de tos durante el primer año de vida, incluyendo exacerbaciones con posteriores enfermedades respiratorias no debidas a recidivas o reinfección por *B. pertussis*.

Los niños inmunizados presentan un acortamiento de todos los estadios de tos ferina. Los adultos presentan una clínica dividida en estadios definidos. Por lo general, los adultos describen una brusca sensación de estrangulamiento seguida de toses ininterrumpidas, con ahogo, cefalea intensa, disminución de la conciencia, para finalizar con una inhalación brusca habitualmente sin gallo. Los vómitos posteriores a los episodios de tos y los paroxismos intermitentes separados de periodos de bienestar que duran horas son pistas específicas para el diagnóstico en adolescentes y adultos. La exploración física suele ser anodina. No hay signos de enfermedad de vías respiratorias inferiores, a menos que exista neumonía bacteriana secundaria como complicación (2). Es frecuente la aparición de hemorragias conjuntivales y de petequias en la mitad superior del cuerpo.

El cuadro clínico más grave es la llamada “tos ferina maligna”. Se caracteriza por tos paroxística, pausas de apnea y fallo respiratorio progresivo con bronconeumonía e hiperleucocitosis extrema, que conduce a hipertensión pulmonar e hipoxemia progresivas, refractarias al tratamiento convencional y que ocasiona shock y muerte en un 70% de los casos. Se ha reconocido una

asociación entre la magnitud de la cifra de leucocitosis y la severidad de la tos ferina, el mayor recuento de leucocitos se produce en los pacientes con neumonía. Recientemente, los médicos han reconocido una fuerte asociación entre leucocitosis extrema y la hipertensión pulmonar en niños con tos ferina. La media o mediana de recuento leucocitario $>60 \times 10^9$ células/L se han reportado en varias series de niños con pertussis fatal, y la neumonía se documentó en 90-100% de las muertes en estos últimos (9).

La hipertensión pulmonar se inicia por muchos factores, y es probable que otras circunstancias fisiológicas que actúen de concierto con leucocitosis profunda estén involucradas en la evolución de este proceso en la tos ferina infantil fatal. La vasculatura pulmonar de los niños es altamente reactiva en los primeros meses después del nacimiento, cuando el componente muscular de las pequeñas arterias pulmonares es relativamente importante. La hipoxemia, sobre todo cuando se combina con acidosis, la vasoconstricción pulmonar activa marcada, y varios tipos de neumonía infecciosa aguda puede iniciar distintos grados de hipoxia inducida por la hipertensión pulmonar en el pulmón infantil. Sin embargo, la neumonía por tos ferina parece ser distinto en su capacidad de causar presión arterial elevada gravemente en el pulmón infantil que es intratable en las terapias convencionales (13). Se produce daño en el epitelio respiratorio y formación de trombos leucocitarios dentro de los vasos venosos pulmonares, obstrucción anatómica que podría explicar la resistencia observada y la evolución hacia el colapso cardiovascular secundario a la hipertensión pulmonar.

DIAGNOSTICO.

Se debe de sospechar la presencia de tos ferina en un paciente cuya única sintomatología o la queja predominante sea la tos, especialmente en ausencia de fiebre, malestar o mialgias, exantema o enantema, faringodinia, disfonía, taquipnea, sibilancias o crepitantes. La tos ferina deberá sospecharse en los niños mayores en quienes se agrave una enfermedad tusígena a partir de 7-10 días y en quienes los episodios de tos no sean continuos. También deberá sospecharse en lactantes menores de 3 meses con apnea o cianosis, un episodio potencialmente mortal (5).

La leucocitosis (15000-100000 cel/mm) por linfocitosis absoluto es propia del estado catarral. Los linfocitos son de tipos B y T y son células pequeñas de apariencia normal, a diferencia de los linfocitos grandes y atípicos de las infecciones virales. Una neutrofilia absoluta es sugerente de otro diagnóstico o de una infección bacteriana secundaria. La leucocitosis extrema y la trombocitosis se correlacionan con una evolución grave y el fallecimiento.

La radiografía de tórax solo muestra leves anomalías en la mayor parte de los lactantes hospitalizados, con infiltrados o edema parahiliar (en ocasiones con aspecto en mariposa) y atelectasias en grado variable. La consolidación parenquimatosa indica una infección bacteriana secundaria. Ocasionalmente puede cursar con neumotórax, neumomediastino o con enfisema subcutáneo (4).

En cuanto al estudio bacteriológico debemos recordar que la inmunofluorescencia directa es un examen de screening, que debe confirmarse idealmente con el

cultivo o con la clínica. Los métodos de ELISA permiten detectar anticuerpos frente a diferentes antígenos de *Bordetella*. En general, las clases de anticuerpos más utilizadas con fines diagnósticos son IgG e IgA. Los anticuerpos IgM parecen carecer de especificidad. Estos son ideales para la realización de estudios epidemiológicos. Su principal desventaja es la ausencia de un marcador serológico que pueda distinguir absolutamente entre la respuesta a la vacunación de la respuesta a la infección y el hecho que se desconozca el nivel de anticuerpos definitivamente relacionado con la inmunidad. En recién nacidos pueden surgir problemas por la interferencia de los anticuerpos maternos. La serología puede resultar especialmente útil tras el tratamiento antibiótico y cuando el cultivo y PCR no se encuentran disponibles o aporten resultados negativos. La mayor rapidez y sensibilidad de la técnica con respecto al cultivo ayudan drásticamente en la toma precoz de decisiones terapéuticas y preventivas.

Todos los métodos empleados en la actualidad para confirmar el diagnóstico de infección por *B. pertussis* tienen limitaciones en la sensibilidad, la especificidad o la utilidad clínica. El aislamiento de la bacteria en un medio de cultivo sigue siendo el patrón de oro para el diagnóstico. Se debe prestar atención especial a la recolección de la muestra, al transporte y a la técnica de aislamiento. La muestra se obtiene por aspirado nasofaríngeo profundo o con torunda flexible, preferentemente torunda de Dacron o de alginato cálcico, que se mantiene en la nasofaringe posterior durante 15-30 segundos (o hasta que el paciente tosa). Si se necesita conservar la muestra durante periodos más largos, de hasta 4 días,

se emplea el caldo de cultivo de Stainer-Sholte o el medio de transporte semisólido de Regan-Lowe. Los medios de cultivo de elección son el medio de agar carbón de Regan-Lowe con sangre de caballo al 10% y 5-40µg/ml de cefalexina, el medio de Stainer-Scholte con resinas de ciclodextrina o el medio de cultivo de Bordet-Gengou . Se incuban a 35-37 grados Celsius, en un ambiente húmedo y se examinan directamente durante una semana en búsqueda de colonias brillantes, diminutas y de crecimiento lento. El análisis de las muestras nasofaríngeas con la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) tiene una sensibilidad similar al cultivo y evita las dificultades de su aislamiento, pero no es un método estandarizado ni de aplicación universal. Menos del 10% de estas pruebas son positivas cuando se practican durante el estadio paroxístico de la enfermedad en los pacientes que recibieron inmunización parcial o remota o que recibieron manejo antibiótico (2,11,12,16).

Dada la dificultad de confirmar la tos ferina por los distintos exámenes complementarios, el diagnóstico, la mayor parte de las veces es clínico basado en la presencia de tos paroxística prolongada, muchas veces acompañado de sofocación, vómitos, gallo inspiratorio y linfocitosis. El diagnóstico diferencial puede plantearse con procesos muy diversos tales como neumonía por Chlamydia Trachomatis, adenovirus u otros gérmenes, adenopatía traqueo bronquial tuberculosa, afectación respiratoria en la fibrosis quística, aspiración de cuerpo extraño en bronquio, laringitis estenosante, faringitis vírica, inicio de crisis asmática o bronquiectasias, y mediante biometría hemática podemos confundir el diagnóstico con mononucleosis infecciosa o con leucemia aguda.

TRATAMIENTO.

La eritromicina es la primera opción clásica, fundamentalmente dado su bajo costo, sin embargo la aparición de macrólidos igualmente eficaces y erradicadores de *B. pertussis* en nasofaringe, pero con mayor cumplimiento terapéutico, debido al mejor perfil de tolerabilidad gastrointestinal y de dosificación y duración han sustituido a la eritromicina. Entre ellas se encuentran la claritromicina y la azitromicina.

El uso de eritromicina se ha relacionado con la aparición de estenosis hipertrófica de píloro cuando se emplea en menores de un mes, sobre todo los primeros 15 días de vida, el riesgo calculado en 1-5%. Dada la escasa experiencia existente con claritromicina o azitromicina, no se conoce su posible efecto sobre la estenosis de píloro (1).

A partir del mes de vida, se pueden utilizar cualquiera de los tres macrólidos y aunque los datos sobre claritromicina y azitromicina son más limitados en lactantes de 1-6 meses, los estudios existentes sugieren los mismos resultados que con eritromicina,

El antibiótico de elección es la eritromicina en forma de estolato a dosis de 40-50mg/kg/día por vía oral dividida en 4 tomas. La duración recomendada generalmente para prevenir las recaídas es de 14 días, aunque algunas publicaciones recientes se concluye que siete días de tratamiento con este fármaco como catorce son efectivos para la erradicación. Otros macrólidos de eficacia similar son la claritromicina a dosis de 15mg/kg/día en dos tomas

durante una semana o 10mg/kg/día en tres tomas durante el mismo tiempo, o la azitromicina a 10mg/kg/día en una toma diaria durante 5 días (2). Cualquiera de ellos puede utilizarse inicialmente o bien en casos raros de resistencia a eritromicina demostrados por cultivos nasofaríngeos y pruebas de sensibilidad in vitro.

Como fármaco de segunda elección se recomienda Trimetropim-sulfametoxazol, y está indicado si existe alergia o intolerancia a los macrólidos. La dosis es de 8mg/kg/día cada 12 horas durante 7-14 días. Está contraindicado en menores de 1-2 meses (tabla 5).

Como fármacos coadyuvantes para el tratamiento sintomático de los paroxismos de tos se han empleado el salbutamol, los corticoides y la globulina hiperinmune anti-pertussis. Los dos primeros se emplean con frecuencia tanto en tratamiento ambulatorio como hospitalario. También está indicado el uso de benzonatato en menores de 6 meses para disminuir los periodos de paroxismos que produzcan cianosis.

Los niños menores de 3 meses deben hospitalizarse, pues suelen ser casos graves o con mayor riesgo de complicaciones, sobre todo si han sido prematuros. Otros casos potencialmente graves son los que ocurren en niños con enfermedades de base de tipo cardíaco, pulmonar, neurológico o muscular. Independientemente de la edad es igualmente motivo de hospitalización la

existencia de complicaciones o cuando la familia no puede proporcionar al niño los cuidados necesarios.

Los casos graves pueden necesitar oxígeno, estimulación y aspiración durante o después de los paroxismos de tos. Excepcionalmente los lactantes pueden requerir intubación, relajación y ventilación mecánica. La conexión debe ser precoz, ya que la aparición de hipoxemia es un signo ominoso, que asociado a acidosis aumentará el tono vascular pulmonar. El uso de ventilación de alta frecuencia debe ser instaurado en forma precoz, ya sea por hipoxemia grave ($IO > 16$) o bien por hipercapnia refractaria a uso de ventilación mecánica convencional sin sobrepasar umbrales conocidos de seguridad. Es importante una adecuada sedo analgesia y considerar precozmente el inicio de relajantes neuromusculares en pacientes difíciles de ventilar y desacoplados al ventilador. Es importante recordar que si existe hipertensión pulmonar la hiperventilación debe ser sólo moderada manteniendo la $PaCO_2$ entre 30- 35 mmHg, ya que valores inferiores son deletéreos (2). Debe considerarse también que el hecho de aspirar la nariz, la orofaringe o la tráquea siempre desencadenan tos y a veces broncoespasmo o apnea y que por lo tanto no debe de hacerse de forma "preventiva". La dificultad respiratoria se ha resuelto después de la aplicación de técnicas para reducir la masa de leucocitos, incluyendo leucoféresis y la exanguinotransfusión. En el último tiempo la exanguinotransfusión ha aparecido como una alternativa razonable de emplear en estos pacientes. Existe poca experiencia pero se ha visto una evolución distinta a la habitualmente observada, una vez sometido a este procedimiento, logrando la sobrevida de los pacientes.

Este procedimiento se debe ser considerado en pacientes con coqueluche grave que cumplan con determinadas condiciones clínicas y de laboratorio (hiperleucocitosis), luego de evaluar individualmente los riesgos y beneficios. El objetivo de este procedimiento es disminuir la cantidad de leucocitos circulantes, de este modo disminuye el probable efecto mecánico en la vasculatura pulmonar (2).

Otra opción terapéutica es el uso de gammaglobulina. Debido al importante papel de la toxina pertussis (TP) en los efectos sistémicos de la enfermedad, ya en la década del 70 surgió la idea de instaurar como opción terapéutica el bloquear la acción de esta toxina. Múltiples ensayos clínicos intentaron demostrar una disminución en la duración e intensidad de los síntomas con el uso de gammaglobulina humana, pero a diferencia de lo observado *in vitro* y en modelos animales ninguno logró corroborar tal efecto. En parte apoyado por estos resultados, muchos investigadores plantearon que la toxina se uniría en forma irreversible a su efector, por lo tanto una vez iniciada la fase de estado de la enfermedad, no se obtendría beneficio del bloqueo de su actividad. Glanstrom y luego Bruss, lograron demostrar en dos ensayos clínicos independientes un efecto beneficioso con la administración de inmunoglobulina anti-pertussis. Ellos plantean que el problema principal de los estudios anteriores era la baja concentración de anticuerpos específicos anti-TP. Así Bruss en un modelo experimental murino, logró demostrar una mayor supervivencia y disminución de síntomas sistémicos con una baja significativa de la leucocitosis en el grupo tratado con gammaglobulina hiperinmune anti-TP. Así podemos concluir que es

posible bloquear y aminorar los efectos sistémicos de la TP, pero para ello se requieren altos niveles de anticuerpos anti-TP. Los preparados comunes de gammaglobulina humana poseen muy baja concentración de anticuerpos específicos, o bien su concentración es desconocida.

La sobreinfección bacteriana es un hecho frecuente en estos pacientes. Debido a ello, agregamos a los macrólidos, que habitualmente ya han iniciado, ampicilina o cefotaxima en menor a 6 semanas y cefotaxima y/o cloxacilina en mayores.

Otras alternativas de manejo, en cuanto a las complicaciones de síndrome coqueluchoide grave enfocándonos en hipertensión pulmonar, es el uso de óxido nítrico y vasodilatadores específicos de la vasculatura pulmonar, sin embargo esto se utiliza en un porcentaje bajo debido a el manejo instaurado tempranamente en este síndrome.

COMPLICACIONES.

El fenómeno de hipoxemia severa e hipertensión pulmonar en la neumonía por la tos ferina se está reconociendo cada vez más frecuentemente en la unidad de cuidados críticos pediátricos y parece ser un hallazgo relativamente común que pone en peligro la vida en la mayoría de los casos (10). Así, aunque la hipertensión pulmonar es poco frecuente, es una grave complicación en los niños con coqueluche (2).

Los lactantes que padecen una infección por Bordetella Pertussis pueden desarrollar falla respiratoria grave, complicada con hipertensión pulmonar, progresando a un shock cardiogénico refractario. La mortalidad reportada en estos casos es muy alta, a pesar del desarrollo de nuevas terapias de soporte; como el empleo de milrinona, ventilación de alta frecuencia y óxido nítrico inhalado los cuales, cuando la hipoxemia severa ya está instaurada, no han logrado impactar la sobrevida. En países desarrollados se ha cuestionado el uso de ECMO por tener en estos pacientes una mortalidad mayor de 70% en centros experimentados. Se conocen elementos clínicos y de laboratorio que anteceden la aparición de hipertensión pulmonar como son la dificultad respiratoria e hipoxemia asociada a hiperleucocitosis, acidosis y taquicardia sinusal refractarias.

La existencia de falla miocárdica secundaria a hipertensión pulmonar ha sido reportada escasamente en lactantes con coqueluche, no pasando más allá de unos pocos casos en la literatura internacional. Todas fueron pronóstico fatal y con infección por B. pertussis confirmada mediante cultivos. La presencia de dificultad respiratoria asociada a taquicardia sinusal mantenida (189-217/min), resulta ser un evento común, sugiriendo que este debiera ser considerado un signo precoz de alarma respecto al desarrollo incipiente de falla cardíaca por hipertensión pulmonar (2).

Las complicaciones más frecuentes son las respiratorias, en forma de apneas y de bronconeumonía intersticial que puede ser ocasionada por la misma Bordetella Pertussis o bien bronconeumonía causada por sobreinfección por

otros gérmenes de menor frecuencia se pueden presentar convulsiones (2%), debidas a tetania por alcalosis e hiponatremia por secreción inadecuada de hormona antidiurética o encefalopatía tos ferinosa (0.5%), sobre todo en niños menores de dos años, que puede poner en peligro la vida. En este proceso la anatomía patológica demuestra edema y hemorragias cerebrales petequiales, atribuidas a la hipoxia y a la hipertensión venosa ocasionada por los accesos de tos, también presentan vómitos repetidos y las debidas a los efectos de la presión durante los paroxismos de tos, como neumotórax, atelectasias, fracturas costales, epistaxis, hematomas subdurales, hernias o prolapso rectal (tabla 2) (6,9).

OBJETIVOS

Generales:

Descripción de los casos de coqueluche grave y tosferina.

Específicos:

1.- Caracterizar ambas entidades clínicas tosferina/síndrome coqueluchoide.

2.-Identificar los factores clínicos asociados a mortalidad que predominan; apneas, leucocitosis, neumonía y esquema vacunal.

HIPOTESIS.

- ❖ La mortalidad observada en este brote epidémico es superior a la establecida por la OMS (2-3%).
- ❖ En la presentación clínica; la presencia de apneas, la leucocitosis en incremento y las complicaciones neumónicas son factores asociados que llevan a mortalidad.

JUSTIFICACION.

Es una de las causas principales de morbilidad y mortalidad en la niñez prevenible por vacunación. Afecta a todos los grupos de edad, pero los menores de 1 año y especialmente los menores de 6 meses constituyen el grupo de mayor riesgo. Los adolescentes y adultos actúan como reservorios y agentes de transmisión. La vigilancia de la enfermedad permite observar el efecto de la vacunación en su incidencia y detectar las áreas y grupos de alto riesgo, y observar el efecto de las estrategias de control.

La OMS y la UNICEF reporta coberturas amplias de protección con la Vacuna anti-pertussis que va del 80-85%, sin embargo, su aplicación es tardía ya que la logística de su aplicación en la cartilla de vacunación es a partir de los 2 meses, edad donde es más alta la mortalidad.

En los últimos años se ha observado un incremento en la morbilidad de la población pediátrica debido a este síndrome, requiriendo hospitalización por enfermedad severa y sus complicaciones en un porcentaje alto de ellos.

Con este incremento en Sonora, sobre todo en el periodo de 2009-2010 es importante identificar cuáles son las características de presentación clínica, evolución y mortalidad durante su estancia en esta institución, por lo que mediante esta revisión se darán a conocer los datos más importantes en cuanto

a hallazgos clínicos, radiológicos, esquema vacunal y resultados de laboratorio en pacientes graves.

La relevancia de este estudio es el análisis de los casos que fueron vacunados y que factores se asociaron a la mortalidad en los niños menores de un año de edad.

MATERIAL Y METODOS.

Se analizaron los registros clínicos de 250 casos, de un mes a doce meses de edad, atendidos en el servicio de urgencias hospitalización, del Hospital Infantil del Estado de Sonora, por un episodio de tos ferina/síndrome coqueluchoide grave. De éstos, fueron seleccionados 48 casos que reunían los criterios de inclusión, los cuales constituyeron la población de estudio.

Los criterios para incluir a los pacientes del grupo de estudio fueron: Cumplir con la definición de caso de la OMS ⁽¹⁸⁾: pacientes de un mes a 1 año de edad, con presencia de tos de 2 ó más semanas de duración, con al menos uno de los siguientes síntomas: tos paroxística, estridor inspiratorio, tos emetizante y sin otra causa aparente.

Criterios de exclusión; diagnostico de síndrome coqueluchoide o tos ferina que no requiriera hospitalización, Bronquiolitis y neumonías de la comunidad, neumonías asociadas a otras etiologías (displasias broncopulmonares, fibrosis quística, enfermedades pulmonares o cardiopatías congénitas).

Las variables seleccionadas fueron; edad, sexo, característica de la tos, antecedente vacunal, resultados de cultivos exudado nasofaríngeos a familiares y pacientes, temperatura, leucocitosis, radiografías, tratamiento microbiano y mortalidad, estas fueron analizadas usando estadística descriptiva.

La significancia estadística de los estimadores fue evaluada mediante T de Student, χ^2 de Pearson y exacta de Fisher.

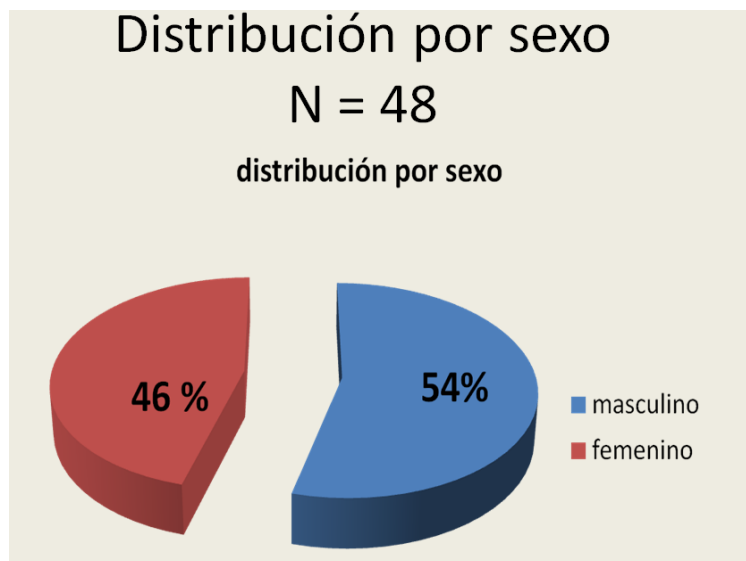
Para el análisis descriptivo se compararon dos grupos: grupo 1; pacientes que fallecieron (7 casos). Grupo 2; pacientes que sobrevivieron (41 casos). Valores de $p < .05$ fueron considerados significativos. Los datos fueron analizados usando un software JMP 8,0.

DISEÑO DEL ESTUDIO.

Transversal, descriptivo, entre Enero del 2009 y Marzo del 2010.

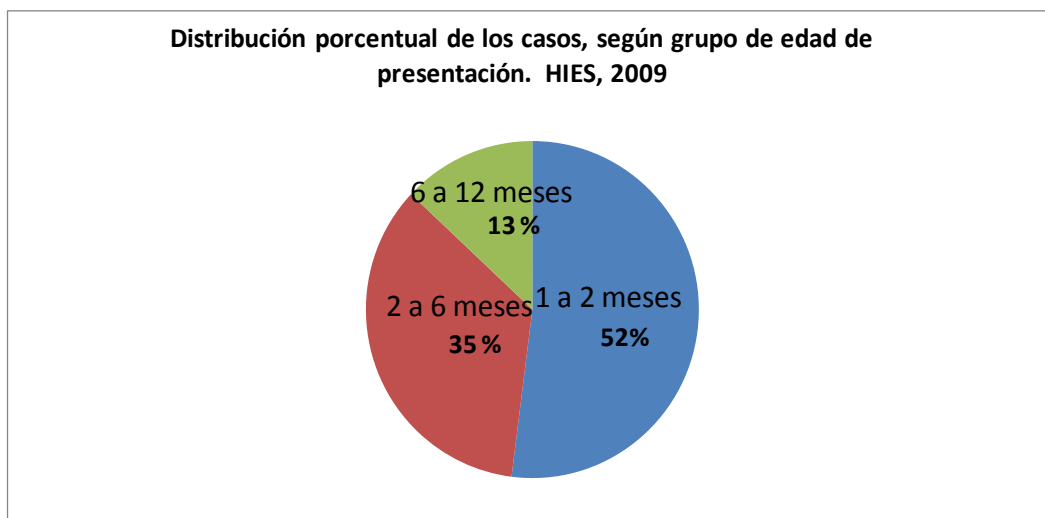
RESULTADOS.

La distribución de la muestra por sexo fue la siguiente: masculino 26 casos (54%). Femenino 22 casos (46%), valor de $p = > 0.05$ (Grafica 1).



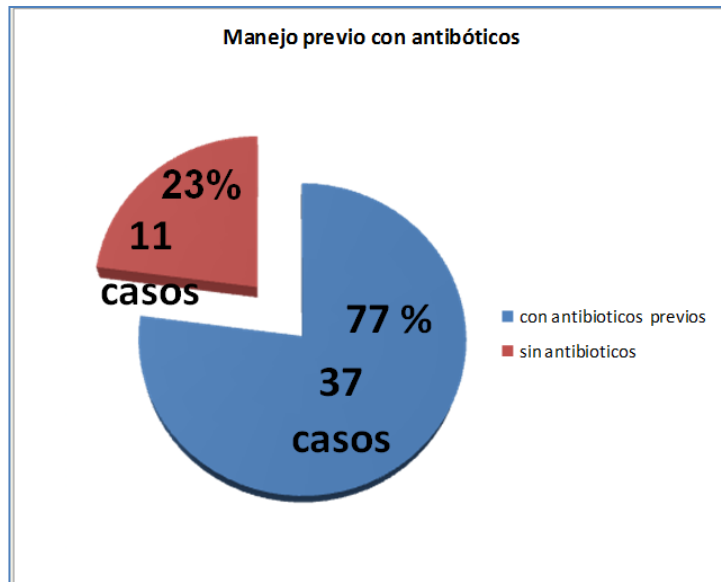
Grafica 1.

Distribución porcentual de casos según grupo de edad: 1 a 2 meses, 23 casos (52%), de 2-6 meses 17 casos (35%), de 6-12 meses 8 casos (13%) (Grafica 2).

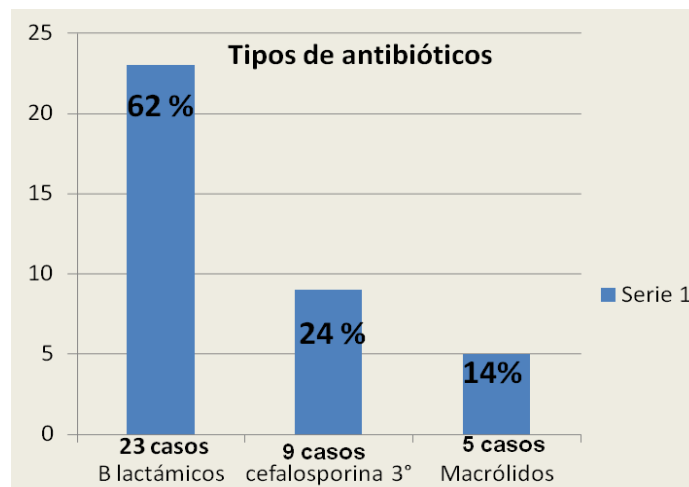


Grafica 2.

Manejo previo con antibióticos; 37 casos recibió antibióticos (77%). 11 casos no recibió antibióticos (23%), valor de $p = > 0.05$ (Grafica 3); de estos 23 casos (63%) recibió algún β lactámico, 9 casos (24%) cefalosporina de 3° y 2° generación, 5 casos (14%) macrólidos, valor de $p = > 0.05$ (Grafica 4).

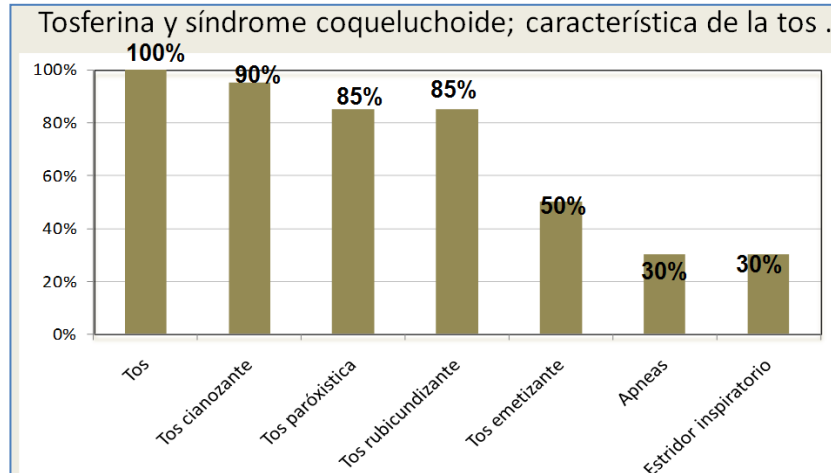


Grafica 3.



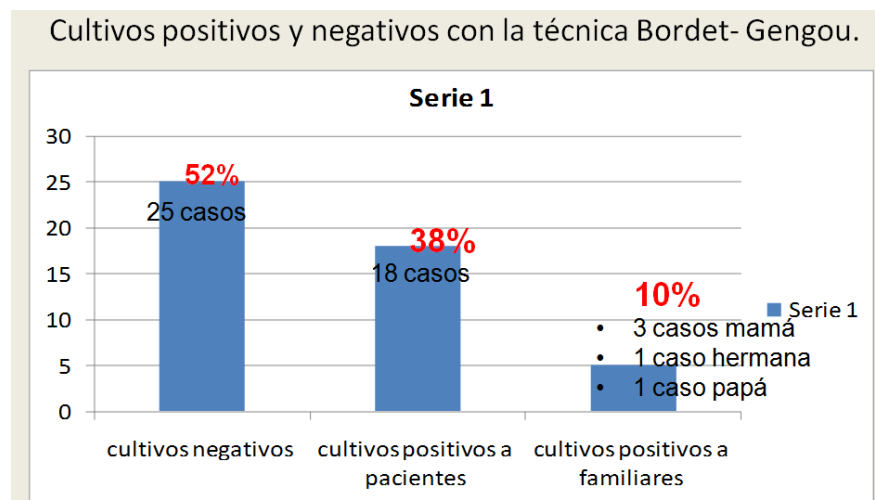
Grafica 4.

Característica clínicas en la duración de la tos (días): grupo 1; 15 días, grupo 2; 25 días, valor de $p= 0.255$ sin significancia (Grafica 5).



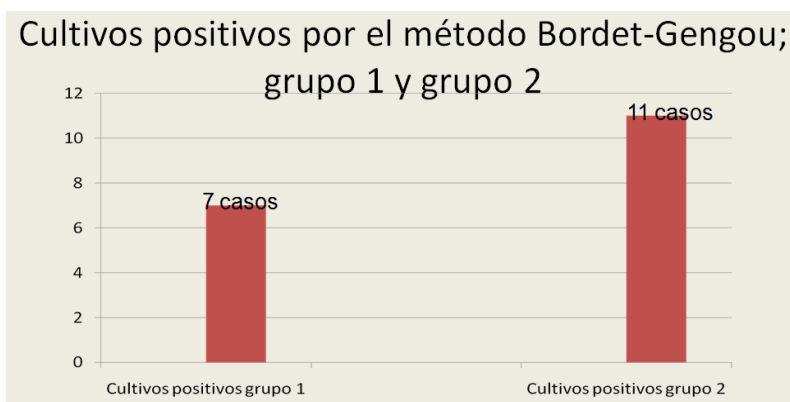
Grafica 5

Cultivos negativos a Bordetella pertussis: 30 casos (62%), cultivos nasofaríngeos positivos con la técnica de Bordet-Gengou: 18 casos, (38%). Cultivos positivos a familiares; 5 casos, (10%) (Grafica 6).



Grafica 6.

Cultivos positivos grupo 1: 7 casos. Cultivos positivos grupo 2; 11 casos (Grafica 7). Duración en los accesos de tos (segundos): grupo 1; 45.49; grupo 2; 55.71; $p = 0.255$, no significativo. Edad (meses); grupo1; 2.57, grupo 2; 4.02, valor de $p= 0.2653$, no significativo. Temperatura; grupo 1; 37.36, grupo 2; 37.19, valor de $p= 0.4571$, no significativo.



Grafica 7.

Leucocitos con predominio linfocitario de ingreso (media): grupo 1; 74,457 mm³, grupo 2; 51,667 mm³, valor de $p = 0.0177$ significativo. Leucocitos de predominio linfocitario al 4° días; grupo 1, 80,014 mm³; grupo 2, 20418; valor de $p = \leq 0.0001$, muy significativo. (Cuadro 1 y 2).

Características clínicas	Grupo 1 (fallecidos) (n=7)	%	Grupo 2 (sobrevivieron) (n=41)	%	p
Tos paroxística	7	100	35	85.4	>.05
Tos emetizante	5	71.4	19	46.4	>.05
Estridor inspiratorio	4	57.1	25	60.9	>.05
Apneas	7	58	5	42	<0.001

Fuente: expedientes clínicos

Cuadro 1

Característica clínicas	Grupo 1 n = 7 (fallecieron)	Grupo 2 n = 41 (Sobrevivieron)	Valor de P
	Promedio	Promedio	
Tos (duración en días)	55.49	65.71	0.255
Tos (duración segundos)	120	132	0.4367
Edad (en meses)	2.57	4.02	0.2653
Temperatura (al ingreso)	37.36	37.19	0.4471
Leucocitos de predominio linfocitario (ingreso)	74,457	51,667	0.0177
Leucocitos de predominio linfocitario (4 día)	80,014	20,428	<0.0001

Cuadro 2

Neumonías; neumonía alveolar bilateral: grupo 1; 7 casos, grupo 2; 25 casos, valor de $p = \leq 0.0001$. En las características clínica de la tos; paroxística, emetizante y inspiratoria sin diferencias con valor de $p = > 0.05$. Apneas; con diferencias en ambos grupos con un valor de $p = < 0.05$ (cuadro 3).

Neumonías

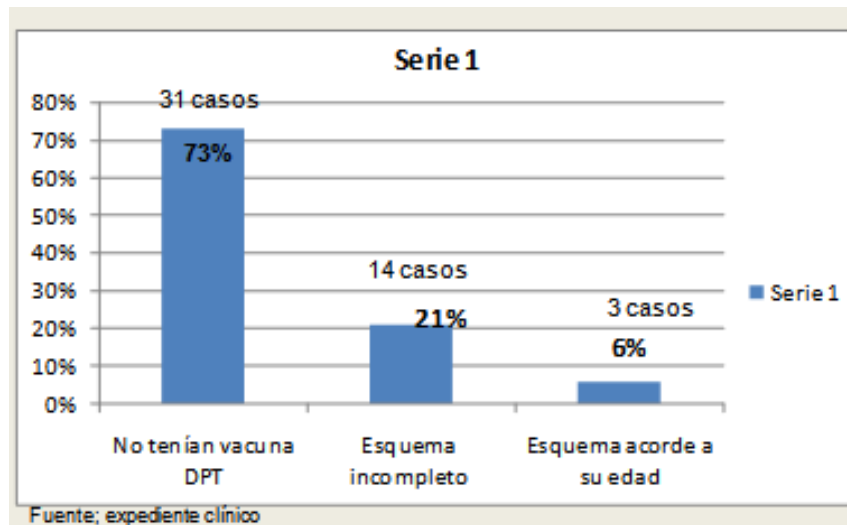
N = 48

Característica radiológica	G1 n = 7	G2 n = 41	Valor de p
Neumonías	7	21	< 0.05

Fuente; expedientes clínicos

Cuadro 3

En la cobertura de vacunación 31 casos (73%) no tenían ninguna aplicación de la DPT, 14 casos (21%) presentaban esquema incompleto y 3 casos (6%) presentaban esquema completo a su edad (Grafica 8). La mortalidad fue del 15%.



Grafica 8.

DISCUSION.

El termino de síndrome coqueluchoide se ha empleado para denotar los signos y síntomas los cuales pueden ser indistinguibles de la tos ferina, cuando no se puede demostrar por algún medio de laboratorio la presencia de Bordetella pertussis o parapertussis, al mismo tiempo que se sospecha infección por otras causas ⁽¹⁹⁾. Los agentes que pueden condicionar el síndrome coqueluchoide son diversos, los cuales pueden ser bacterias o virus, entre los más frecuentes de origen bacteriano se encuentran; H. Influenzae, Moraxella catarrhalis, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum y Pneumocystis carinii. Por el lado viral, los más frecuentes se encuentran; Adenovirus, V. Influenzae A y B V. Parainfluenzae 1-4, V. Sincital respiratorio, Rinovirus, Citomegalovirus, Virus de Epstein-Barr^(5,6) . Como se puede observar las etiologías son muy diversas y como lo muestran nuestros resultados, en ambas entidades clínicas, los aspectos clínicos fueron muy similares en ambos grupos, no mostrando diferencias significativas (cuadros 1 y 2). El porcentaje de cultivos positivos obtenidos en este estudio fue del 38% lo cual corresponde a lo reportado en la literatura en diferentes países; ⁽⁷⁾ , sin embargo, el periodo más indicado para la toma de la muestra (exudado nasofaríngeo) es el periodo catarral, lo que reduce la posibilidad de identificarlo por este medio ya que la mayoría de la veces se toma en el periodo paroxístico cuando disminuyen la presencia de este microorganismo y por otro lado, ya se ha iniciado manejo con antibióticos, por lo tanto, se reduce con mucho la posibilidad de identificar a la Bordetella pertussis, dando como resultado una información deficiente e

inespecífica de la situación real de este padecimiento en nuestro país⁽⁹⁾. El otro punto importante son los portadores sanos asintomáticos, en nuestros resultados, se encontró 10% (5 casos) en adolescentes y adultos jóvenes, siendo importante en la transmisión de la enfermedad a los grupos vulnerables, debido que la inmunidad que confiere la vacuna no es permanente^(10,11), el porcentaje de casos está por debajo de otras series publicadas, en donde reportan hasta un 30%⁽¹²⁾ sin embargo, no es un estudio epidemiológico y la población de estudio es pequeña para realizar conclusiones sobre los portadores asintomáticos, pero es evidente que los convierte en focos de transmisión, lo cual, una de las estrategias propuestas por expertos es vacunar a este grupo etario⁽¹³⁾ En cuanto al recuento leucocitario elevado es común en el coqueluche grave, con predominio linfocitario, como se puede observar en nuestros resultados fue más significativo su elevación en el G1 en relación al G2 (cuadro 1), lo que concuerda nuestros resultados con lo publicado, en considerarse a la leucocitosis como factor de mal pronóstico⁽⁹⁾, sin embargo, a diferencia de otros autores, nosotros no encontramos hiperleucocitosis^(10,13) ($\geq 100,000 \text{ mm}^3$). En lo que respecta a la presentación clínica de la tos, en los niños de 1 mes de edad, más que una presentación de tos paroxística la crisis pueden presentarse en forma de apneas, tal y como lo observamos en el G1 (cuadro 2), en que todos los casos presentaron estos episodios, en relación al G2 en que estuvo presente únicamente en 5 casos siendo significativa la diferencia (≤ 0.001) y por otro lado, la presencia de neumonía se presentó en todos los casos del G1 en relación a al G2 con 21 casos (cuadro 3) siendo muy significativo, con un valor de $p = <0.05$, por lo mismo, concordamos con otros autores que consideran a las apneas y las

neumonías como factores de mal pronóstico^(17,18.), En lo que respecta a la morbi-letalidad principalmente en lactantes de 1 a 2 meses de edad tal y como lo muestran nuestros resultados el 52% correspondió a estas edades, alcanzando una mortalidad del 15%, muy por arriba de lo publicado⁽²⁰⁾, su importancia radica en lo vulnerable de su edad, cuando no inician la vacunación, como lo muestran nuestros resultados (grafica 2); el 73% (31 casos) no tenían la vacuna DPT ya que no tenían edad para su aplicación o bien esquema incompleto con una aplicación de DPT de 2 a 4 meses (21%), encontrándose desprotegidos. Actualmente se dispone de la vacuna en formas acelulares, más eficaces y menos reactógena que las formas anteriores. La administración de estas vacunas al nacimiento y al mes de edad, quizás sería un de las estrategias para evitar las formas graves de esta enfermedad; Buñuel Álvarez JC en una publicación reciente^(20,21.) mencionan sus beneficios induciendo una respuesta inmunológica que no se ven reducidas con dosis subsecuentes de la vacuna a los 2,4 y 6 meses. Por otro lado, llama la atención 3 casos (6%) del G2 que estando previamente inmunizados (grafica 2), con esquema de vacunación completo desarrollaron la enfermedad, por lo tanto, es posible, que la inmunidad inducida por la vacuna ha afectado a la evolución de B. pertussis, adquiriendo una adaptación que le ha permitido continuar endémica a pesar de la vacunación generalizada, contribuyendo quizás en su reaparición^{(21,22).}

CONCLUSIONES.

La presentación clínica de ambas entidades respiratorias fue muy similar en ambos grupos. Se encontró diferencias significativas en cuanto la presentación clínica de las apneas, leucocitosis y neumonía en el grupo 1 en relación al grupo 2, lo cual se acepta como verdadera la hipótesis de investigación, que planteaba que los pacientes que presentaban estos factores de riesgo tenían más probabilidad de mortalidad.

El 73% de los casos no estaban protegidos con la vacuna DPT ya que por su edad de 1 a 2 meses no habían iniciado la vacunación siendo los más susceptibles que el resto de la población.

La mortalidad encontrada fue del 15%, lo que representa 5 veces más alta de lo reportada por la OMS.

ANEXOS

Tabla 1.- Principales factores de virulencia de *Bordetella pertussis*

Adhesinas	
Hemaglutinina Filamentosa (HFA)	Proteína de superficie y de secreción, adhesina principal, gran potencial inmunogénico.
Fimbria (FIM)	Proteína filamentosa de superficie, requerida para colonización traqueal persistente.
Pertactina (PRN)	Proteína de superficie, mediación en la unión a células epiteliales.
Factor de Colonización Traqueal (FCT)	Proteína de secreción, rol en la colonización traqueal.
Toxinas	
Toxina Pertussis (TP)	Toxina A-B, con actividad ADP-ribosiladora de proteínas G; Factor promotor de linfocitosis.
Toxina Adenilato Ciclasa (CyaA)	Toxina termolábil con actividad dual adenilato ciclasa/hemolisina; fundamental en el daño celular; actúa como anti-inflamatorio y antifagocítico.
Toxina demonecrótica (TDN)	Produce necrosis tisular (in vitro)
Citotoxina Traqueal (CTT)	Producto monomérico de la síntesis de peptidoglicanos. Disrupción de tight junctions, edema mitocondrial, extrusión de células epiteliales. Estimula producción de IL-1 y NO

Tabla 2.- Complicaciones secundarias a paroxismos de tos en la Coqueluche

Enfisema intersticial y subcutáneo	Ruptura diafragmática
Hemorragia subaracnoidea e intraventricular	Hernia inguinal e umbilical
Hematoma subdural y epidural	Prolapso rectal
Laceración y ruptura del frenillo lingual	Fractura costal
Epistaxis	Vómitos y deshidratación grave
Hemorragia subconjuntival	Alcalosis grave y tetania

Tabla 5.- Esquema terapéutico antibiótico y alternativo de la Coqueluche

Eritromicina
40-50 mg/kg/día dividida en cuatro dosis por 14 días (puede ser acortado a 7 días para los contactos) Adultos: 500 mg c/6 horas por 14 días
Azitromicina
10 mg/kg en el día 1 y 5 mg/kg en los días 2 a 5 en dosis única Adultos: 500 mg en el día 1 y 250 mg en los días 2 a 5 en dosis única
Claritromicina
15 a 20 mg/kg/día en dos dosis por 7 días Adultos: 1 g/día en dos dosis por 7 días En los casos de alergia a macrólidos* De elección:
Trimetoprim-sulfametoxazol
TMP 8 mg/kg y SXT 40 mg/kg/día en 2 dosis Adultos: 1 comprimido forte c/12 h por 14 días Otra alternativa:
Cloramfenicol palmitato
50 mg/kg/día en cuatro tomas. Dosis máxima: 2g/día

BIBLIOGRAFIA

1. Riva C, Miceli I. Evolución de la Coqueluche en la Argentina a finales del siglo xx. Medicina, Buenos Aires. 2005; 65: 7-16
2. Donoso A, Díaz F. Coqueluche grave: Puesta al día. Área de Cuidados Críticos, Unidad de Gestión Clínica del Niño. 2006; 1(3): 111-119.
3. Herrera RD, De la Hoz F, Mariño C. Adenovirus en Niños Menores de Cinco Años. Patrones de Circulación, Características Clínicas y Epidemiológicas en Colombia, 1997-2003. Revista de Salud Publica. 2007: 409-429.
4. Muñoz B, Miranda O, Bueno B., Hernández AE. Coqueluche, hemograma y manifestaciones radiológicas en menores de 6 meses. Revista Pediátrica Electrónica 2006; 4 (3): 0718-0918. Disponible en <http://www.revistapediatrica.cl/vol4num3/resumen13.html>
5. Realpe M, Herrera D, Agudelo C. Diagnostico diferencial por el laboratorio de síndrome coqueluchoide. Pediatría. 2001; 36(4):322-7.
6. Wirsing V, Finger H. Role of Pertussis toxin in causing symptoms of Bordetella Parapertussis infection. European Journal, Microbiological Infection disease. June 1994; 13 (6): 455-458.
7. Ledermann W, Breve historia de la *Bordetella pertussis*, una elusiva damisela Rev. Chil Infect. 2004; 21 (3): 241-246.

8. Mancebo A, Gonzales A, Lombardo E. Síndrome coqueluchoide y tosferina: situación actual de la vigilancia epidemiológica. *Acta Pediátrica de México*. 2005; 26(5):257-69.
9. Pierce C, Klein N, Peters M. Is leukocytosis a predictor of mortality in severe pertussis infection. *Intensive Care Medicine*. 2000; 26:1511-1514.
10. Romano M, Weber MD, Weisse ME, Weisse B . Hypertension: Improvement in Oxygenation After a Double Volume Exchange Pertussis Pneumonia, Hypoxemia, Hyperleukocytosis, and Pulmonary Transfusion. *Pediatrics*. 2004; 114: e264-e266.
11. Brooks G, Butel J, Morse S. Haemphilus, Bordetella y Brucela. *Microbiología medica. Manual Moderno*. 1998;16 (19): 306-309.
12. Kliegman R, Behrman R, Jenson H. Tos ferina (Bordetella pertussis y Bordetella parapertussis). *Nelson Tratado de Pediatría*. 2009; 18 (194): 1178-1182.
13. Paddock, Sanden G. Pathology and pathogenesis of fatal Bordetella Pertussis infection in infants. *Clinical on the pathogenesis of pertussis infectious in infants. Clinical infectious diseases*. 2008; 47 (3): 328-338.
14. Mattos S, Cherry JD, Molecular pathogenesis, epidemiology and clinical manifestations of respiratory infections due Bordetella pertussis and other Bordetella subspecies. *Clin. Microbiol. Rev.*2005; 18: 326-382
15. Prevención y control de la Tos convulsa. Dirección Nacional Maternidad e Infancia. Argentina. Recomendaciones 2008. Disponible en <http://www.observatorio.msal.gov.ar/pdf/Coqueluche-08-Prevencion-control.pdf>

16. Forbes B, Diagnostico Microbiológico. Bordetella pertussis y Bordetella parapertussis. Editorial Panamericana. 2009; 12 (39):419-438.
17. López E, Cattaneo MA. Tos convulsa. Infectología clínica pediátrica, Editorial Klicskowski, Buenos Aires, Argentina. 2002; 3: 489-496.
18. Pertussis surveillance. A global meeting. Department of vaccines and biological. World Health organization. Standards Geneva. 2000; 1(19): 1-31. Disponible en:
<http://www.who.int/vaccines-documents/DocsPDF01/www605.pdf>
19. De Serres G, Shadmani R, Duval B, et al. Morbidity of pertussis in adolescents and adults. J Infect Dis. 2000; 182(1):174-179.
20. Buñuel Á, Guarch IB. La vacuna acelular de la tos ferina, administrada al nacimiento y al mes de vida, es eficaz para obtener títulos detectables de anticuerpos anti toxina Pertussis a los dos meses de edad. Evid Peditr. 2010; 6(2): 29-35.
21. Wood N, McIntyre P, Marshall H, Robertson D. Acellular pertussis vaccine at birth and one month induces antibody responses by two months of age. Pediatr Infect Dis J. 2010; 29(3):209-15.