



**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO
"DR. RODOLFO NIETO PADRÓN"
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD EN EL ESTADO
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRÍA**

TITULO:

**PCR COMO HERRAMIENTA DIAGNOSTICA EN EL SINDROME
COQUELUCHE DEL 01 ENERO DE 2011 AL 31 DE AGOSTO DE
2011 DEL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL
NIÑO "DR RODOLFO NIETO PADRON"**

Alumno: Dr. Frederic Velasco Sandoval

ASESOR:

DR. CARLOS HUMBERTO AGUILAR ARGUELLO

ASESORES METODOLÓGICOS:

M. en C. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA.

M. en C JOSÉ MANUEL DÍAZ GÓMEZ

Villahermosa, Tabasco. Agosto de 2012



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.



**HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO
"DR. RODOLFO NIETO PADRÓN"
INSTITUCIÓN DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA
E INVESTIGACIÓN
SECRETARIA DE SALUD EN EL ESTADO
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO**

**TESIS DE POSGRADO
PARA OBTENER EL TÍTULO DE:**

**MÉDICO ESPECIALISTA
EN
PEDIATRÍA**

TITULO:

**PCR COMO HERRAMIENTA DIAGNOSTICA EN EL SINDROME
COQUELUCHE DEL 01 ENERO DE 2011 AL 31 DE AGOSTO DE
2011 DEL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL
NIÑO "DR RODOLFO NIETO PADRON"**

ALUMNO: Dr. Frederic Velasco Sandoval

ASESOR:

DR. CARLOS HUMBERTO AGUILAR ARGUELLO

ASESORES METODOLÓGICOS:

M. en C. MANUEL EDUARDO BORBOLLA SALA.

M. en C JOSÉ MANUEL DÍAZ GÓMEZ

Autorizo a la Dirección General de Bibliotecas de la UNAM a difundir en formato electrónico e impreso el contenido de mi trabajo recepcional.

NOMBRE: FREDERIC VELASCO SANDOVAL

FECHA: AGOSTO 2012. _____

Villahermosa, Tabasco. Agosto de 2012

AGRADECIMIENTOS

A QUIEN ME HAN HEREDADO EL TESORO MAS GRANDE QUE PUEDA TENER UN HIJO, A QUIENES SI ESCATIMAR ESFUERZO ALGUNO, HAN SACRIFICADO GRAN PARTE DE SU VIDA, EN AYUDARME A VIVIR, EN FORMARME Y EDUCARME PARA SER HOMBRE DE BIEN. Y CON GRAN AMOR ME DIERON VIDA, A QUIENES SU ILUSIÓN MAS GRANDE ES CONVERTIRME EN PERSONA DE PROVECHO.

A MIS MAESTROS DE TODA MI VIDA DESDE LOS QUE ME ENSEÑARON LAS PRIMERAS LETRAS, HASTA LOS ACTUALES QUE ME SIGUEN ENSEÑANDO GRACIAS POR SU PACIENCIA Y ENTREGA.

A MIS COMPAÑEROS POR SER PARTE DE MI SEGUNDA FAMILIA, Y QUE POR SUS MOTIVACIONES Y SU ENTUSIASMO HAN LOGRADO MOTIVARME A SEGUIR PREPARÁNDOME.

Y FINALMENTE A MIS MAESTROS ASESORES POR GUIARME CON SUS DISCIPLINA Y ENSEÑANZA

INDICE

I	RESUMEN	1
II	ANTECEDENTES	2
III	MARCO TEORICO	4
IV	PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	8
V	JUSTIFICACION	9
VI	OBJETIVOS	10
	a. Objetivo general	
	b. Objetivos específicos	
VII	HIPOTESIS	11
VIII	METODOLOGIA	11
	a. Diseño del estudio.	
	b. Unidad de observación.	
	c. Universo de Trabajo.	
	d. Calculo de la muestra y sistema de muestreo.	
	e. Definición de variables.	
	f. Estrategia de trabajo clínico	
	g. Criterios de inclusión.	
	h. Criterios de exclusión	
	i. Criterios de eliminación	
	j. Métodos de recolección y base de datos	
	k. Análisis estadístico	
	l. Consideraciones éticas	
IX	RESULTADOS	16
X	DISCUSIÓN	18
XI	CONCLUSIONES	22
XII	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	23
XIII	ORGANIZACIÓN	25
XIV	EXTENSION	
XV	CRONOGRAMA DE ACTIVIDADES	
	ANEXO	

I. RESUMEN

LA PCR COMO HERRAMIENTA DIAGNOSTICA EN EL SINDROME COQUELUCHE DEL 01 ENERO DE 2011 AL 31 DE AGOSTO DE 2011 DEL HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO "DR RODOLFO NIETO PADRON"

Introducción: Las infecciones respiratorias bajas agudas son importante problema de salud pública y principal causa de mortalidad en el menor de 5 años¹. El síndrome coqueluche se caracteriza por tos de más de 7 días, paroxismos de tos, estridor inspiratorio o vómito². Los agentes etiológicos son los rinovirus y *Bordetella pertussis*³. Los menores de un año son el principal grupo de riesgo para presentar coqueluche grave⁴. En los últimos años se ha observado un preocupante aumento en su incidencia, a pesar de los actuales esquemas de vacunación vigente¹

Objetivo: Describir la utilidad de la PCR como prueba diagnóstica en el síndrome coqueluche y las características clínicas y de laboratorio que presentan estos pacientes menores de 5 años, tratados en Hospital Regional del Niño de Alta Especialidad "Dr. Rodolfo Nieto Padrón" 2011-2012.

Material y Métodos: Se revisó una muestra piloto de diez y siete niños y sus expedientes clínicos con diagnóstico síndrome coqueluche, con base en cuadro clínico sugestivo y confirmado por una reacción en cadena de la polimerasa para *Bordetella pertussis*, El diagnóstico de tos ferina se confirmó por PCR-BP. En caso de comparación de dos grupos se utilizó el método estadístico para variables categóricas chi cuadrado (χ^2) y t de Student para variables continuas. Se aplicó la prueba de contraste de medias (t de Student) para las variables cuantitativas. Para todas las pruebas se tomó como significativo un valor de $p < 0,05$

Resultados: La edad promedio fue tres meses, habitantes por familia 5 ± 1 DE, a 6/17 se encontró con inmunización contra *Bordetella*, el resto fueron menores de 2 meses. De los tres pacientes (17.6%) inmunizados. En las características clínicas, en primer lugar la ocuparon la dificultad respiratoria seguido de tiros intercostales con 83.3%, tos paroxística 83.3 %, aleteo nasal 75%, la biometría hemática con 40,383 con una diferencial de 24980 linfocitos totales $\pm 11,283$. El 41.1% de los pacientes requirió intubación endotraqueal, la oximetría de ingreso marco 93% $\pm 3\%$. El antibiótico más utilizado fue claritromicina (75%) De los 17 pacientes 15 fueron dados de alta por mejoría y ocurrió dos defunciones (11.7%)

Discusión: los niños cursan con tos paroxística, quintosa característica y radiografía de tórax con imágenes de estasis de secreciones parahiliares de la misma forma se presento en los casos presentados. Además la leucocitosis y linfocitosis es un dato de laboratorio frecuente y útil para integrar el diagnóstico.

Conclusiones: La tos convulsiva producida por *Bordetella pertussis* es aún una enfermedad actual, la fuente de contagio principal son los adultos que han perdido la inmunidad

Palabras clave: síndrome coqueluche, PCR, *Bordetella Pertussis*

II. ANTECEDENTES

La primera epidemia esta descrita en París en 1578 en 1906 Bordet y Gengou por primera vez aíslan el agente etiológico *Bordetella pertussis*.⁵

En la década de los 30, en Europa se desarrollo la primera vacuna con cepas atenuadas, casi al mismo tiempo en EEUU, desarrolla otra vacuna similar.⁶

Se estima que cada año se presentan entre 20 y 50 millones de casos de *B. pertussis* en el mundo con aproximadamente 20000 a 40000 muertes al año, de las cuales 90% ocurre en países en desarrollo, la mayoría en lactantes de edad muy temprana para haber sido vacunados o tener un esquema completo de vacunación⁷.

En México se han realizado al menos cuatro encuestas seroepidemiológicas de detección de anticuerpos antipertussis en población menor de 15 años; la última fue hace 22 años, por lo que los datos con que contamos para calcular la seroprevalencia de la enfermedad no corresponden al estado actual de la tos ferina en México. En las tres seroencuestas realizadas entre los años sesenta y setenta se utilizaron diferentes métodos serológicos y un tamaño de muestra cada vez más grande. Se encontraron porcentajes de seropositividad cada vez mayores: en 1965, 15.3%; 1966, 24.7% y en 1973, 33%. Los porcentajes de seropositividad variaron por edad y dosis recibidas de vacuna, pero a pesar de haberse utilizado diferentes técnicas, se aprecia un incremento en la seropositividad, probablemente debido al incremento en las coberturas de vacunación, pero también pudiera haber sido por una mejora en los métodos de detección⁸.

En la última seroencuesta llevada a cabo en México en 1987, se determinaron aglutininas en 25 666 muestras de sueros de niños de 1 a 15 años de edad en los diferentes estados de la República. Se consideraron positivos los títulos iguales o mayores a 1:16 y 1:32, y se encontró un 65 y 40% de seropositividad para cada dilución, respectivamente, con prevalencias mayores en las entidades del norte y centro de la República, así como en las mujeres, y títulos menores en los niños residentes en áreas rurales o los que fueron clasificados con nivel socioeconómico bajo.

En un reporte de un brote de tos ferina en 1988 en una comunidad de Veracruz de 461 habitantes, se confirmaron 85 (18.5%) casos por serología, donde el grupo más afectado es el de 7 a 11 meses, y como factores de riesgo se reconocieron la convivencia de 10 personas o más en la misma habitación y tener contacto con un enfermo. En ese mismo año se documentó una cobertura de vacunación de 6% en dicha comunidad⁹.

Entre 2002 y 2003 se realizó un estudio transversal para determinar la frecuencia de tos prolongada (>14 días) en 14 escuelas secundarias de la Ciudad de México, donde 12273 adolescentes fueron evaluados. Se documentaron 62 casos de tos prolongada (5 por 1000). Entre esos sujetos se documentaron 20 (32.8%) casos positivos para *B. pertussis* mediante la reacción en cadena de la polimerasa (PCR). También fueron positivos 16 (10%) de 152 contactos escolares y 8 (27.6%) de 29 contactos familiares¹⁰.

De acuerdo con los informes de la Dirección General de Epidemiología (DGE) en el año 2009 se notificaron hasta la semana epidemiológica 46, 180 casos probables de tos ferina. En el reporte por casos confirmados en la República mexicana, los estados con mayor prevalencia fueron Sonora con 95 casos, Jalisco con 25 casos, Nuevo León con 20 y el Estado de México y Durango con 7 cada uno. En el grupo de edad de menores de un año se reportaron 103 casos (57%) y en el grupo de 1 a 4 años, 17 casos (9%).¹¹

III. MARCO TEORICO

La coqueluche es un tema de salud aun presente en nuestros días, es una enfermedad altamente contagiosa vigente y problema de salud pública a pesar de la casi cobertura de vacunación en nuestro país, definida como un cuadro caracterizado de tos de más de 7 días acompañada de paroxismos, de tos, estridor inspiratorio, o vomito producido por la tos, en neonatos y lactantes con tos y estridor final, y llegar incluso a presentar apneas, el agente etiológico es un bacilo gran negativo de reservorio humano exclusivo, es uno de los principales agentes letales en infantes los menores de un año son el grupo atareo mayor afectado por el coqueluche grave que puede desencadenar desenlaces fatales⁹ La *Bordetella pertussis*, agente etiológico de la tos ferina o tos convulsiva, es una Beta *proteobacteria*, familia *Alcaligenaceae*, género *Bordetella*. Fue aislada por primera vez en cultivo puro en 1906 por Bordet y Gengou. El genoma de la cepa de *B. pertussis* Tohama I, ha sido secuenciado, posee 4.086.186 pb, 3816 genes, 358 pseudogenes y tres secuencias de inserción (con varias copias (c) de cada una) ISI 481: 238 c; IS 1002: 6 c; IS 1663: 17c. Estas características indican una gran plasticidad génica.¹²

La PCR es una técnica rápida, sensible y específica que ha sido de gran utilidad en el diagnóstico de *B. pertussis*. Respecto a las zonas ADN blanco que se utilizan para la amplificación, las más utilizadas son: una secuencia de inserción altamente repetida ISI 481; una secuencia de la región promotora de la toxina pertusis; el gen de la adenilato ciclasa y parte del gen de una porina¹³.

Características microscópicas y macroscópicas.

B. Pertussis es un cocobacilo Gram negativo pequeño, con 0,2 a 0,5 μm de diámetro y 0,5 a 2 μm de largo. Generalmente se disponen como células únicas o en pares, su temperatura óptima de crecimiento es de 35 °C. Aeróbica estricta, de metabolismo oxidativo, exigente, se desarrolla en forma lenta en los medios de cultivo. Las colonias de *B. pertussis* aparecen usualmente a las 72 horas, son pequeñas, brillantes, lisas, de bordes regulares, convexas y de color perlado, (gotas de mercurio, o de rocío). Identificación bacteriana. Cultivo: es la técnica de confirmación diagnóstica. La muestra se debe sembrar de inmediato en Agar Regan Lowe, se incuba en atmósfera húmeda a 35-36° C hasta 7 días. En nuestra experiencia, las colonias de *B. Pertussis* aparecen usualmente al tercer día. La identificación presuntiva se basa en la morfología de la colonia, la tinción de Gram a partir del cultivo y el uso de pruebas bioquímicas como catalasa, ureasa y oxidasa. Su confirmación diagnóstica se realiza por inmunofluorescencia con anticuerpos policlonales o monoclonales o aglutinación con antiseros específicos desde la cepa. Detección directa de antígenos: La IFD es una técnica rápida de diagnóstico presuntivo, que permite visualizar las bacterias fluorescentes debido a la reacción de sus antígenos de pared con anticuerpos específicos (policlonales o monoclonales). Sus resultados son variables con relación a sensibilidad y especificidad, se trata de una técnica altamente operador-dependiente y, por otro lado, su sensibilidad baja considerablemente dependiendo de la edad del paciente. Sin embargo, con un operador experimentado, es una técnica útil especialmente en lactante menor. El uso de anticuerpos monoclonales mejora la

especificidad, pero no significativamente la sensibilidad. Detección molecular de ADN: La PCR es una técnica rápida, sensible y específica que ha sido de gran utilidad en el diagnóstico de *B. pertussis*. Respecto a las zonas ADN blanco que se utilizan para la amplificación, las más utilizadas son: una secuencia de inserción altamente repetida ISI 481; una secuencia de la región promotora de la toxina pertusis; el gen de la adenilato ciclasa y parte del gen de una porina 2. Susceptibilidad a antimicrobianos: *B. Pertussis* es sensible a macrólidos, antimicrobianos de elección; además es sensible cotrimoxazol.¹⁴

La inmunidad después de la vacunación tiene una duración limitada. Con la vacuna DTP de células completas y vacunas DTPa pediátricas, la inmunidad empieza a disminuir después de 3 a 5 años, y no existe protección demostrable de los 10 a los 12 años.⁷ Con la vacuna DTP acelular (dTpa) no se ha determinado aún la duración de la protección, pero los valores de anticuerpos postvacunación sugieren que la protección dura entre 5 y 10 años.⁷ Reportes recientes sugieren que la inmunidad posterior a la infección natural por *B. pertussis* no es mayor que la que se obtiene por inmunización. En estudios llevados a cabo en Canadá y BU, donde se evaluaron grupos de niños menores de 16 años con tos prolongada (≥ 14 días), se encontró tos ferina en 35% de los adolescentes y que entre 60 y 80% habían sido inmunizados en la infancia.

A continuación enumeramos las posibles causas del aumento en los reportes de tos ferina:¹⁵

1. Cambios genéticos en la *B. pertussis* que hacen que las vacunas sean menos efectivas

2. Vacunas actuales menos eficaces que las anteriores.
3. Disminución de la inmunidad inducida por las vacunas
4. Mayor preocupación por esta infección de parte de las autoridades en salud, los médicos y en algunos países desarrollados, la población en general.
- 5.-Mayor eficiencia de los laboratorios y mejores métodos para confirmación del diagnóstico en algunos países.
6. Mayor capacidad para reconocer la enfermedad en adolescentes y adultos.

Como podemos ver, existe muy poca información sobre la epidemiología de la enfermedad en adolescentes y adultos. Los datos disponibles nos hacen suponer que el país presenta una situación similar a la que existe en otros países de América Latina.

Diagnóstico

Los métodos de diagnóstico más comunes para la detección de *B. pertussis* son el cultivo, detección directa del antígeno mediante anticuerpos fluorescentes, PCR y demostración serológica (ELISA y aglutinación) que miden incremento en la titulación de los valores, o valores individuales muy altos. Factores como la exposición anterior a la bacteria, edad, administración de antibióticos, inmunización, tiempo de toma de la muestra y sofisticación del laboratorio, pueden afectar la sensibilidad y la especificidad de las pruebas individuales.

Históricamente, el cultivo ha sido considerado como el método diagnóstico estándar de oro en los niños, sin embargo, la sensibilidad de las pruebas diagnósticas guarda relación con la fase de la enfermedad en la que el paciente se encuentra. El médico debe conocer las limitaciones de las diferentes pruebas

actualmente disponibles en relación con la fase de la enfermedad para emitir un diagnóstico confirmatorio de infección por *B. pertussis*

Los métodos de diagnóstico más comunes para la detección de *B. pertussis* son el cultivo, detección directa del antígeno mediante anticuerpos fluorescentes, PCR y demostración serológica (ELISA y aglutinación) que miden incremento en la titulación de los valores, o valores individuales muy altos. Factores como la exposición anterior a la bacteria, edad, administración de antibióticos, inmunización, tiempo de toma de la muestra y sofisticación del laboratorio, pueden afectar la sensibilidad y la especificidad de las pruebas individuales.

Históricamente, el cultivo ha sido considerado como el método diagnóstico estándar de oro en los niños, sin embargo, la sensibilidad de las pruebas diagnósticas guarda relación con la fase de la enfermedad en la que el paciente se encuentra. El médico debe conocer las limitaciones de las diferentes pruebas actualmente disponibles en relación con la fase de la enfermedad para emitir un diagnóstico confirmatorio de infección por *B. pertussis*.

A continuación mostramos las ventajas y desventajas de las diferentes pruebas diagnósticas para la detección de enfermedad por *B. pertussis*.

Otro criterio importante que debe tomarse en cuenta para elegir la prueba adecuada para hacer el diagnóstico de tos ferina es el periodo clínico en que se encuentra (catarral, paroxístico o convalecencia) o, en el adulto, en que no son tan evidentes dichos periodos, en la semana de evolución después del inicio de la tos.

Cuadro clínico en diferentes grupos de edad.

Cuadro clínico en lactantes y niños

Las manifestaciones clínicas en lactantes y niños no inmunizados se agrupan en tres periodos: catarral, paroxística y convaleciente. La presencia de fiebre es rara durante todo el curso de la enfermedad, a excepción de la fase catarral, en que se puede presentar en bajo grado.

Periodo catarral

Esta primera fase dura desde pocos días hasta una semana. Las manifestaciones clínicas en esta fase son indistinguibles a las de una infección leve del tracto respiratorio alto y son: rinorrea, lagrimeo y tos seca moderada. Durante la transición a la fase paroxística, la tos incrementa en frecuencia y gravedad y ocurre en paroxismos.

Periodo paroxístico.

Esta segunda fase puede durar entre 2 y 6 semanas y se caracteriza por 5 a 10 episodios de tos forzada durante una sola fase espiratoria. Se puede oír un estridor (*whoop*) al final de la tos paroxística, como un intento del niño de inspirar a través de una glotis estrechada y espasmódica. Estos accesos pueden ocurrir varias veces al día (docenas) y pueden ser más graves durante la noche.

Periodo convaleciente

En esta tercera fase la tos disminuye en frecuencia y gravedad. Este periodo dura alrededor de 2 semanas, pero puede tomar meses para que el lactante se reestablezca por completo. Pueden ocurrir exacerbaciones durante infecciones respiratorias virales subsecuentes.

Los mejores regímenes para la limpieza microbiológica, con menores efectos secundarios, son: tres días con azitromicina (10 mg/kg en una sola dosis); cinco días con azitromicina (10 mg/kg el primer día de tratamiento y 5 mg/kg una vez al

día del segundo al quinto día de tratamiento); o siete días con claritromicina (7,5 mg/kg/dosis dos veces al día). Siete días con trimetoprima/sulfametoxazol (20 mg de trimetoprima con 100 mg de sulfametoxazol por dosis, dos veces al día, para niños menores de seis meses de edad; el doble de esta dosis para niños mayores) parece que es efectivo para la erradicación de *B. pertussis* de la nasofaringe y puede servir como un tratamiento antibiótico alternativo para los pacientes que no pueden tolerar un macrólido. No se recomienda el uso de oxitetraciclina o de cloranfenicol para el tratamiento de la tos ferina por sus efectos secundarios potenciales, especialmente en niños, y porque existen otros antibióticos efectivos y seguros.¹⁶

IV. PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La mortalidad de los niños con síndrome coqueluche fue de 11.7% siendo los menores de 2 meses. De un total de 17 pacientes.

El cultivo no excluye el diagnóstico. La reacción en cadena de la polimerasa (PCR, por su sigla en inglés) para diagnóstico de *Bordetella pertussis* se utiliza cada vez más como método de diagnóstico, debido a su rapidez y mayor sensibilidad. Requiere que se tome la muestra de nasofaringe por lavado nasal o con hisopo de dacrón; deben evitarse los hisopos de alginato-calcio ya que inhiben la PCR. La desventaja es que algunos laboratorios tienen altas tasas de resultados falsos positivos.

Una de las motivaciones de indagar el pronóstico del paciente pediátrico con coqueluche grave que ingresa a la nuestra unidad, es el de la toma de decisiones

a favor de la salud del paciente. Para tal fin, se utilizan PCR como método de diagnóstico y así ofrecer el manejo y el tratamiento específico.

Considerando que el deterioro clínico, es producto de la hipertensión arterial pulmonar, las variaciones del oxígeno y la hipercoagulabilidad ocasionada por la leucocitosis.

Tomando en consideración que la mortalidad es alta y que, es de difícil predicción, se busca un instrumento que nos anticipe de forma oportuna el riesgo de muerte.

¿Cuál es la utilidad de la PCR como prueba diagnóstica en el síndrome coqueluche.?

V. JUSTIFICACION:

En el HNRNP se ingresan anualmente 1700 Casos de neumonía comunitaria en menores de 5 años de los cuales se desconoce etiología viral o bacteriana. En el último año se han tenido un aumento de casos de síndrome coqueluche, tal es el caso que en el año 2011, se presentaron 17 casos diagnosticados por PCR, Siendo los menores de 5 años los más afectados de esta enfermedad y mas graves su presentación en los menores de 2 meses, con alta mortalidad que es del 11.7%.

El calcular la probabilidad de muerte proporciona un dato que con anticipación, provee al equipo de salud. El realizar el PCR permitiría adelantarse al pronóstico a través de instrumentos económicos y accesibles a cualquier hospital.

Es posible la realización del presente estudio ya que de manera temporal se cuenta con el recurso en el área de urgencias de nuestro hospital por lo que el costo del estudio será a cargo del hospital.

VI. OBJETIVO:

a. OBJETIVO GENERAL.

Describir la utilidad de la PCR como prueba diagnóstica en el síndrome coqueluche, las características clínicas, de laboratorio que presentan estos pacientes menores de 5 años de edad, tratados en Hospital Regional del Niño de Alta Especialidad “Dr. Rodolfo Nieto Padrón” 2011-2012.

b. OBJETIVOS ESPECIFICOS

1. Describir las características clínicas, radiográficas y de laboratorio que presenta el menor de 5 años con síndrome coqueluche, atendidos en el servicio de urgencias e infectología del Hospital de Alta Especialidad del Niño RNP.
2. Evaluación de la respuesta al tratamiento con claritromicina en el menor de 5 años con síndrome de coqueluche a través de la variación de los leucocitos y la mejoría en la sintomatología.
3. La PCR como herramienta de diagnóstico rápido.

VII. HIPOTESIS.

No se realiza hipótesis en el objetivo específico 1 debido a que es descriptivo.

H₀₂: La claritromicina no mejora la respuesta al tratamiento del menor de 5 años con síndrome coqueluche evaluado a través de leucocitosis y mejoría de la sintomatología.

H_{i2}: La claritromicina mejora la respuesta al tratamiento del menor de 5 años con síndrome coqueluche evaluado a través de leucocitosis y mejoría de la sintomatología.

VIII. METODOLOGIA

a. Diseño del estudio

Es un estudio observacional, retrospectivo, transversal y analítico.

b. Unidad de Observación:

El grupo estuvo constituido por niños menores de 5 meses de edad , ingresado en al servicio de urgencias con el diagnostico de síndrome coqueluche del Hospital Regional De Alta Especialidad Del Nino “Dr Rodolfo Nieto Padron “.

c. Universo de trabajo

Todos los pacientes que presentaron neumonía adquirida en la comunidad y que presentaron insuficiencia respiratoria, atendidos en el servicio de urgencias y de neumología en un periodo de 8 meses que abarco del 01 de enero del 2011 a 31

de agosto de 2011 del hospital Regional de alta especialidad del niño “Dr. Rodolfo Nieto Padrón”

d. Cálculo de la muestra y sistema de muestreo

De los 60 pacientes aproximadamente que se presentaron durante el periodo 2010, se calculó la muestra con el universo anterior considerando un error máximo del 5%, con un nivel de confianza del 95%, dio un total de 52 pacientes para ser analizados durante un periodo anual, el presente trabajo consistió en el análisis de un semestre un total de 17 pacientes. Ya que se realiza durante 8 meses solamente El cálculo de la muestra se realizó con el programa STATS V.2, que incluyó la siguiente fórmula para el cálculo de la muestra:

$$N = \frac{Z_c^2 (P.Q)}{d^2}$$

e. Definición de variables:

Variables independientes:

- a) Estado de vacunación: cuantas dosis de vacunas aplicadas a estos pacientes
- b) Edad: cronología desde el nacimiento hasta el momento en que fueron incluidos en el presente estudio, pacientes desde un mes de nacidos hasta menores de un año de edad.
- c) Radiografía: se considero radiografía con características típicas las que mostraron al menos tres signos radiográficos de coqueluche (corazón peludo líneas B de Kerling).

- d) Signos vitales: son medidas de varias estadísticas fisiológicas frecuentemente tomadas por profesionales de salud para así valorar las funciones corporales más básicas.
- e) Días de estancia: periodo desde el ingreso hasta el egreso, medido en días.
- f) Características del egreso: condición de salud que presenta el paciente al egreso hospitalario a la salida del hospital, pudiendo ser mejoría, mejoría con secuela y defunción.
- g) Comorbilidades: enfermedades asociadas que presentan los pacientes durante su estancia hospitalaria, pueden ser acompañantes o desencadenantes de la enfermedad principal, motivo del ingreso a la unidad de cuidados intensivos.

Variables de pendientes

En todos los casos de nuestros pacientes se uso claritromicina como el antibiótico de primera línea ya fue de forma directa o en combinación con ampicilina, ya que es el antibiótico disponible de aplicación IV, debido a que la gran mayoría de nuestros pacientes se encontraban en ayuno por la dificultad respiratoria.

f. Estrategia de trabajo clínico:

A partir del ingreso del paciente en urgencias, con historia clínica compatible con diagnóstico de síndrome coqueluche (variables independientes) se analizaron los archivos clínicos de todos los pacientes ingresados, en los servicios de urgencias e infectología sus primeras 24 horas de estancia. Se recolectaron los datos a partir de un cuestionario que constó de ficha de identificación, características

clínicas y de laboratorio del paciente al ingreso, gasometría, características radiográficas, edad, sexo, dificultad respiratoria, la cuanta de leucocitosis diferenciando los linfocitos, así como nivel de hemoglobina y la cantidad de plaquetas de cada paciente, los días de ayuno, los días de ventilación mecánica, el lugar de origen, (por municipio), (VER ANEXO 2).

A todos los pacientes tomamos muestra por aspirado bronquial, y se analizan bajo la técnica de tipificación y amplificación de Ácidos Nucléicos, con el analizador automatizado LightCycler 1536, La tecnología LightCycler es además la única que incorpora 6 canales de detección y su gran flexibilidad permite el uso de un amplio abanico de formatos de detección.

La información fue recolectada a las 24 horas del ingreso, reportando el valor más alterado de aquellas variables analizadas en más de una oportunidad. Al momento del egreso fue registrado el estado del paciente como vivo o muerto. Para el procesamiento de los datos se utilizó estadística descriptiva básica, que incluyó medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación típica). Se aplicó la prueba de contraste de medias (t de Student) para las variables cuantitativas.

Las variables categóricas se analizaron a través de la prueba de asociación chi cuadrada (χ^2) con el propósito de observar posibles vínculos entre las mismas. Para todas las pruebas se tomó como significativo un valor de $p < 0,05$.

Se tomo en consideración el tratamiento empleado en todos los pacientes como fue claritromicina, benzonatato, ampicilina, cefotaxima y en los que se empleo dosis de dobutamina como apoyo inotrópico cardiaco.

g. Criterios de inclusión

1. Niños menores de 12 meses de edad, de ambos sexos. Sin tomar en consideración su esquema de vacunación.
2. Con diagnóstico único de Síndrome coqueluche por PCR.

h. Criterios de exclusión.

Se excluyeron pacientes que no reunieron el criterio de aceptación, a pesar de tener un cuadro clínico de sospecha, pero no se pudo constatar mediante PCR.

i. Criterios de Eliminación.

De la muestra obtenida no eliminamos a ningún paciente.

j. Método de recolección y base de datos

La información fue recolectada al ingreso, a las 24 horas, a 48 y 72 hrs, reportando el valor de aquellas variables analizadas en más de una oportunidad. Al momento del egreso fue registrado el estado del paciente como vivo sin secuelas vivo con secuelas y defunción. (Ver anexo 2)

k. Análisis estadístico

Las variables categóricas se analizaron a través de la prueba de asociación chi cuadrado (χ^2) con el propósito de observar posibles vínculos entre las mismas.

Para todas las pruebas se tomó como significativo un valor de $p < 0,05$.ieron de haberles aplicado, para el procesamiento de los datos se utilizó estadística descriptiva básica, que incluyó medidas de tendencia central (media) y de dispersión (desviación típica). Se aplicó la prueba de contraste de medias (t de Student) para las variables cuantitativas.

I. Consideraciones éticas:

El presente trabajo contó con el consentimiento informado de la admisión general del paciente a Urgencias, (VER ANEXO 1) no se realizó otro consentimiento informado, ya que el análisis efectuado proviene de los estudios y pruebas de laboratorio rutinarios en los pacientes ingresados al servicio de Infectología y Urgencias. Los resultados son confidenciales y manejados exclusivamente con fines académicos por lo que no se manejaron nombres y/o datos personales de los pacientes. El presente estudio contempla lo dispuesto en las normas internacionales de la ética de la investigación médica de la declaración de Helsinki 2004.

IX. RESULTADOS

Todos nuestros pacientes(100%) con PCR positiva para *Bordetella Pertussis*. En relación al sexo se pudo inferir que no representa un factor de importancia para el predominio de la enfermedad, en los 17 casos analizados en un periodo de 6 meses, los más afectados del sexo femenino con 9 casos contra 8 casos, se

encontró una relación 1:1.4, en sexo masculino femenino respectivamente, la edad promedio de los afectados fue de tres meses. El número de habitantes por familia fue $4.7 \pm$ uno, solamente a 4 de los 17 pacientes(23.4%) se encontró que tenían aplicada algún tipo de inmunización contra *Bordetella*, por tener dos o más meses; El resto fueron menores de 2 meses por lo que no tuvieron alguna inmunización contra *Bordetella pertusis*, representando 76.4% (como se muestra en la figura 1) de los 4 pacientes (11.7%), inmunizados dos fueron de dos meses y tenía una dos aplicación y(11.7%) dos fueron mayores de 6 meses y tuvieron tres aplicaciones de la vacuna acelular incluidas en nuestro actual esquema de vacunación.

Tres fueron de estrato socioeconómico medio el resto de estrato socioeconómico bajo. En las características clínicas, en primer lugar la ocuparon la dificultad respiratoria seguido de tiros intercostales con 83.3%, tos paroxística 83.3 %, aleteo nasal 75%, retracción xifoidea 58.3%, coriza 58.3%, radiografía características 58.3%, disociación toracoabdominal 41.7%, la analítica de la biometría hemática con 40,383 con una diferencial de 24980 linfocitos totales \pm 11,283. La presencia de leucocitosis a expensas de linfocitosis ($> 15,000$) se encontró en 13 pacientes (76.4%) del total de casos de tos ferina, siendo la más baja de 15,000 y la más alta de 84,000 células.

El 50% de los pacientes requirió intubación endotraqueal por la grad dificultad respiratoria con ingreso según la escala de Silverman Andersen de 5-6 puntos con un promedio de tres días de ventilación mecánica \pm dos días. Se realizo exanguinotransfusión a dos pacientes (16.7%) y el resto (83.3%) no se les realizo. La oximetría de ingreso marco $93\% \pm 3\%$. Del total de pacientes con tos

ferina, el 60.7% requirió tres días de hospitalización, el 35.7% una semana y sólo el 3.5% de los pacientes que se complicaron permanecieron por más de 2 semanas.

El antibiótico más utilizado fue la claritromicina (75%) seguido de la ampicilina (50%) y cefotaxima (16.7%) Otros medicamentos frecuentemente utilizados fueron benzonatato (50%), dopamina y dobutamina (33.3% cada una respectivamente)

De los 17 pacientes 15 fueron dados de alta por mejoría y ocurrió dos defunciones (11.7 % Letalidad).

Con una hemoglobina de ingreso fue de 10.9 gr/dl \pm 1.7, plaquetas al ingreso 450 000 \pm 133,953.

Se encontró que de los dos pacientes que fallecieron ambos tenían por arriba de 55% de linfocitosis en la biometría hemática, los dos pacientes requirieron de ventilación mecánica y uno de ellos se realiza exanguinotransfusión.

TABLA 1. PRINCIPALES CARACTERÍSTICAS CLINICAS DEL SINDROME COQUELUCHE DEL HGAEN RNP 2011-2012	
SINTOMAS Y SIGNOS	%
DIFICULTAD RESPIRATORIA	91.7
TIROS INTERCOSTALES	83.3
TOS PAROXISTICA	83.3
ALETEO NASAL	75
RETRACCION XIFOIDEA	58.3
CORIZA	58.3
DISOCIACION TORACOABDOMINAL	41.7
RADIOGRAFIA CARACTERISTICA	58.3

fig. 1 Gráfica de Esquema de Vacuación de pacientes con síndrome coqueluche del AGAEN RNP 2011-2012

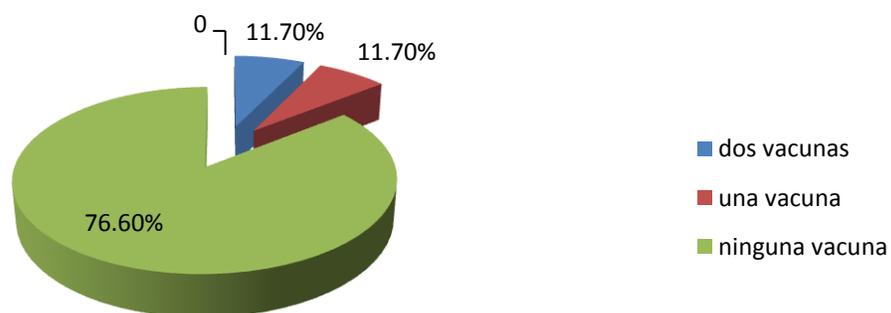


TABLA 2. VARIACION DE LAS CIFRAS DE LEUCOCITOS AL INGRESO Y A LAS 24 HRS, EN PACIENTES CON SINDROME COQUELUCHE, DEL HRAEN RNP 2011-2012				
MOMENTO DE TOMA	LEUCOCITOS TOTALES	DS	LINFOCITOS	DS
INGRESO	40383	17035	24980	11283
PRIMER DIA (24 HRS)	37550	21799	19433	8849
TOTAL	2833		5547	

X. DISCUSION

De acuerdo con los informes de la Dirección General de Epidemiología (DGE) en el año 2009 se notificaron hasta la semana epidemiológica 46, 180 casos probables de tos ferina. En el reporte por casos confirmados en la República mexicana, los estados con mayor prevalencia fueron Sonora con 95 casos, Jalisco con 25 casos, Nuevo León con 20 y el Estado de México y Durango con 7 cada uno. Sin embargo, nuestro estudio solo se realiza a 6 meses encontrando 17 casos, Como podemos ver, existe muy poca información sobre la epidemiología de la enfermedad en adolescentes y adultos. Los datos disponibles nos hacen suponer que el país presenta una situación similar a la que existe en otros países de América Latina.¹⁷

La tos ferina continúa siendo una causa importante de enfermedad severa y muerte, tanto en países pobres como en desarrollados, particularmente en infantes que no son vacunados.

A pesar de la dramática disminución de la enfermedad por *Bordetella pertussis* desde la introducción de la vacuna de células completas en 1940, la enfermedad continúa siendo endémica en el mundo¹⁸.

El incremento de reportes de *pertussis* en las dos últimas décadas, es principalmente debido a mejores métodos de detección del agente etiológico y quizás al uso de vacunas menos eficaces.¹⁹

Los estudios disponibles muestran que los pacientes cursan con tos paroxística, quintosa característica y radiografía de tórax con imágenes de estasis de secreciones parahiliares lo que se le da el nombre de corazón peludo, de la misma forma se presentó en los casos mostrados. Además la leucocitosis y linfocitosis es un dato de laboratorio frecuente y útil para integrar el diagnóstico, además de la utilidad de imagen radiográfica que resulto ser con características propias de la enfermedad, encontrando que la necesidad de hospitalización muerte es alta. Así que la necesidad de vacunar a adolescentes y adultos.

La PCR, se puede usar más rápidamente y también aun cuando ya se haya usado antibiótico, ya que a todos nuestros pacientes se les realizo cultivo encontrando reportado negativo.

XI. CONCLUSIÓN

Se corroboraron los datos clínicos que presentan los pacientes menores de 5 años con síndrome coqueluche como son dificultad respiratoria, tiros intercostales, tos paroxística, aleteo nasal y coriza. La radiografía resultó en el 58% de los casos ser característica.

La claritromicina fue utilizada exclusivamente como tratamiento antibiótico específico, asociado con penicilina y cefotaxima. Tratamiento erradicación y profiláctico.

El uso de la PCR por La mayor rapidez y sensibilidad de la técnica respecto al cultivo ayudan drásticamente en la toma precoz de decisiones terapéuticas y preventivas. Se recomienda la recogida de la muestra.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Montimer E. Cherry J. pertussis Krugman cough En *Infections Diseases of Children* 11 th Mosby inc 2004: 443-457
- ² Ledermann W. Breve historia de Bordetella pertussis, una elusiva damicela. *Rev Chil Infect* 2004; 21:241-246.
- ³ Consenso para el diagnóstico clínico y microbiológico y la prevención de la infección por Bordetella pertussis, *salud pública de méxico / vol. 53, no. 1, enero-febrero de 2011*
- ⁴Eidlitz-Markus T, Mimouni M, Zeharia A. Pertussis symptoms in adolescents and children versus infants: the influence of vaccination and age. *Clin. Pediatr* 2007;46:718-723.
- ⁵ Schouls LM, van der Heide HG, Vauterin L, Vauterin P, Mooi FR. Multiplelocus reveals rapid genetic changes with clonal expansion during the late 1990s. *J Bacteriol* 2004;186:5496-505.
- ⁶ Centers for Disease Control and Prevention. Recommended antimicrobial agents for treatment. and postexposure prophylaxis of pertussis: 2005 CDC guidelines. *MMWR* 2005; 54 (RR-14): 1-16.
- ⁷Muñoz F. Pertussis in infants, children, and adolescents: diagnosis, treatment, and, prevention. *Semin Pediatr Infect Dis* 2006; 17:14-9.
- ⁸ Ulloa-Gutierrez R, Avila-Aguero M. Pertussis in Latin America: current situation and future vaccination challenges. *Expert Rev Vaccines* 2008;7:1569-1580.
- ⁹ Consenso para el diagnóstico clínico y microbiológico y la prevención de la infección por Bordetella pertussis, *Salud Publica Mex* 2011;53:57-65.

¹⁰ Cherry JD. Epidemiological, clinical, and laboratory aspects of pertussis in adults. Clin Infect Dis 1999;28 Suppl 2:S112-117.

¹¹ World Health Organization Pertussis vaccines WHO position paper. Weekly Epidemiological Record 2005; 80: 31-9.

¹² Pichichero ME. Booster vaccinations: can immunologic memory outpace disease pathogenesis? Pediatrics 2009;124:1633-1641.

¹³ *Bordetella Pertussis*. Libro Azul de Infectología Pediátrica. Comité Nacional de Infectología. Buenos Aires: FUNDASAP; 2007. Págs. 556-562.

¹⁴ Committee on Infectious Diseases, the American Academy of Pediatrics. Pertussis. In: Pickering LK ed. 2006 Red Book: Report of the Committee on Infectious Diseases. 27th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2006. p. 498-520.

¹⁶ Tan T, Trindade E, Skowronski D. Epidemiology of pertussis. Pediatr Infect Dis J 2005; 24:S10-8.

¹⁷ Panorama clínico-epidemiológico de tos ferina en un hospital de referencia. Azael Meza Pérez, René Rodarte Elías, José Luis Vázquez Castellanos, Pediatría de México Vol. 12 Núm. 1 - 2010

¹⁸ World Health Organization Pertussis vaccines WHO position paper. Weekly Epidemiological Record 2005; 80: 31-9.

¹⁹ Kowalzik F, Prata B et al. Prospective multinational study of pertussis infection in hospitalized infants and their household contacts. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26: 238-241.

ANEXO 1

CARTA DE CONSENTIMIENTO INFORMADO

HOSPITAL REGIONAL DE ALTA ESPECIALIDAD DEL NIÑO
"DR RODOLFO NIETO PADRÓN"
SERVICIO DE HOAPITALIZACION

LUGAR Y FECHA: _____

NOMBRE DEL PACIENTE: _____

EDAD: _____ SEXO: _____

NO. DE EXPEDIENTE: _____

NOMBRE DEL FAMILIAR RESPONSABLE: _____

Por medio del presente documento manifiesto haber sido informado por el servicio de HOSPITALIZACION sobre el manejo y tratamiento que se empleará en mi hijo así como beneficios y riesgos que ello implica. Manifiesto de total acuerdo cualquier procedimiento, tratamiento y demás que sea para beneficio de mi hijo en la enfermedad que presenta.

Acepto y firmo de enterado.

Nombre y firma de medico tratante

nombre y firma del familiar responsable

Nombre y firma del testigo

Nombre y firma del testigo