



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE
MEXICO**

FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**PREDICTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD POR
TOS FERINA.**

HIES, 2009-2013

TESIS

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

PRESENTA:

DR. ARMANDO MARTINEZ LOPEZ

HERMOSILLO, SONORA.

JUNIO 2014



Universidad Nacional
Autónoma de México

Dirección General de Bibliotecas de la UNAM

Biblioteca Central



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

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

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



**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA
DE MEXICO**



FACULTAD DE MEDICINA

DIVISION DE ESTUDIOS DE POSGRADO E INVESTIGACION

HOSPITAL INFANTIL DEL ESTADO DE SONORA

**PREDICTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD POR
TOS FERINA.**

HIES, 2009-2013

TESIS

QUE PARA OBTENER EL DIPLOMA EN LA ESPECIALIDAD DE
PEDIATRÍA

PRESENTA:

DR. ARMANDO MARTINEZ LOPEZ

Dra. Elba Vázquez Pizaña

Jefe del Departamento de Enseñanza, Investigación y Calidad

Hospital Infantil del Estado de Sonora

Profesor Titular del Curso Universitario de Pediatría

Dr. Luis Antonio González Ramos

Director General Hospital Infantil del Estado de Sonora

Dr. Gerardo Álvarez Hernández

Director de Tesis

HERMOSILLO, SONORA.

JULIO 2014

Agradecimientos

Gracias a dios por enseñarme un nuevo camino, por darme a conocer lo hermoso de la vida, a mis padres por el apoyo y el abrigo que encontré en ellos, a mi esposa por ser mi acompañante fiel en esta vida y su apoyo incondicional en todo momento; a mis hijos: Bryan, Ian e Iván por superar la ausencia de no estar con ellos, quienes tuvieron la ilusión y confianza de algún día estar nuevamente juntos y por todo el amor que me han brindado.

Un agradecimiento especial al Dr. Gerardo Álvarez Hernández por su apoyo y confianza en este proyecto.

Resumen

Objetivo. Identificar mediante un estudio de casos y controles, los factores de riesgo asociados a la mortalidad en niños con tos ferina atendidos en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES), entre el 1° de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2013

Materiales y Métodos. Mediante un diseño retrospectivo de casos y controles se comparó a niños con diagnóstico de tos ferina atendidos en el HIES. Datos clínicos y epidemiológicos fueron recolectados de expedientes médicos. Se describieron las características clínicas y epidemiológicas. La relación entre el riesgo de muerte por tos ferina y las variables: edad, cuenta leucocitaria, retraso en el diagnóstico, hipertensión pulmonar, neumonía asociada y ventilación mecánica asistida, fue modelada mediante regresión logística multivariada, usando el paquete estadístico NCSS versión 8.0

Resultados. En el periodo de estudio ocurrieron 18 muertes por tos ferina en 136 pacientes, pediátricos atendidos en el HIES, lo que representa una letalidad de 13.2%. La tos ferina es un padecimiento potencialmente fatal para niños menores de 4 meses de edad, particularmente por la presencia de cuentas leucocitarias $>50,000 \text{ mm}^3$ que incrementan el riesgo de muerte 7.17 veces (IC95% 2.47, 20.81), y la concurrencia de neumonía OR=5.96, IC95% (1.84, 19.23)

Conclusiones. La tos ferina permanece como un problema de salud pública en el estado de Sonora, y es una enfermedad que amenaza la vida de niños menores de 4 meses que aún no cuentan con inmunización completa contra *B. pertussis*. La presencia de neumonía y leucocitosis $>50,000 \text{ mm}^3$ debe ser motivo de alerta médica para el manejo cuidadoso de pacientes con tos ferina.

Palabra clave: Mortalidad. Cuenta leucocitaria, neumonía, edad

INDICE

I.- INTRODUCCION.	1
II.- PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	2
III.- MARCO TEORICO	
Definición	3
Epidemiología.	3
Fisiopatología	5
Cuadro clínico	5
Diagnóstico	6
Tratamiento	7
Factores de mortalidad asociado a tos ferina	
A. Edad	8
B. Retraso diagnóstico.....	8
C. Hiperleucocitosis	9
D. Hipertensión pulmonar	9
E. La ocurrencia simultánea con neumonía	10
F. La ventilación mecánica asistida	10
IV.- JUSTIFICACION	10
V.- HIPOTESIS	11
VI.-	

OBJETIVOS	
Generales	11
Específicos	12
VII.- PREGUNTA DE INVESTIGACION	12
VIII.- METODOLOGIA	
Tipo de estudio y diseño general	12
Sujetos de estudio	12
Tipo y tamaño de muestra	13
Fuente de recolección de datos	13
Plan de análisis	13
CONSIDERACIONES BIOETICAS	
Beneficios a los sujetos investigados	14
Beneficios e importancia del conocimiento	14
Inclusion de niños	14
IX.- RESULTADOS.....	15
X.- DISCUSIÓN	18
XI.- CONCLUSIONES	23
XII.-ANEXOS	25
XIII.-BIBLIOGRAFIA	31

I. Introducción

La tos ferina es una enfermedad reemergente en diversas partes del mundo (Tan, 2005; Wood, 2008; Suárez, 2012) y un problema de salud pública con elevada letalidad (Suárez, 2012; Dotrez, 2012, Mattoo, 2005). Aunque no hay precisión su carga de morbilidad y mortalidad, se estima una prevalencia global anual de entre 40 y 50 millones de casos (OMS, 2012), de los que fallecen entre 300,000 y 400,000 personas (Crowcroft, 2003; OMS, 2012).

Su incidencia en México es de 455 casos anuales, con la mayor proporción (83.7%) ocurriendo en niños menores de 1 año de edad (DGE, 2011). De forma semejante a otros países, en México la prevalencia más elevada (53.7%) se observa en niños menores de 1 año de edad, seguidos por los de 1 a 4 años (9%). En el caso de Sonora, la incidencia registrada es de 23.5 casos por 100 000 habitantes menores 19 años (SSS/UE, 2012). Por lo que respecta a la situación registrada en el Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES), entre 2009 y el 2012 se confirmaron 109 casos de tos ferina, con una letalidad estimada de 14.4% en el mismo periodo (UVEH, 2013).

La enfermedad se asocia a diversas complicaciones médicas relacionadas con la severidad de su expresión clínica, misma que provoca resultados fatales en una proporción de pacientes pediátricos. Factores que han sido asociados a la letalidad y complicaciones del padecimiento incluyen: la edad menor a 5 años (Mikelova, 2003) ,retraso diagnóstico, hiperleucocitosis $>100,000 \text{ mm}^3$ (Pierce, 2000), hipertensión pulmonar (Paddock, 2008; Pierce 2000), coexistencia de neumonía (Villalobos, 2012) y uso de ventilación mecánica asistida (Villalobos, 2012). No obstante, existe.

Poca evidencia publicada en México acerca del tamaño del efecto de los factores asociados a la mortalidad de niños con la enfermedad, particularmente en niños sin cobertura vacunal

específica contra *Bordetella pertussis*. Por tal motivo, este proyecto estudiará la relación entre variables clínicas y sociodemográficas relacionadas con la mortalidad por tosferina

II. Planteamiento del problema

La tosferina causada por *Bordetella pertussis* es un problema de salud pública y de relevancia médica, debido fundamentalmente a su elevada letalidad que ha sido asociada con la procesos infecciosos concurrentes (Suárez, 2012; Dotrez, 2012, Mattoo, 2005). La tos enfermedad puede provocar la muerte, entre otras cosas, por las diversas complicaciones médicas que se observan, entre las que se encuentran: (a) Respiratorias, entre las que se encuentran apnea, neumonía, neumotórax, neumomediastino, fibrosis pulmonar, otitis media aguda, enfisema subcutáneo; (b) Neurológicas, como: las crisis convulsivas por hipoxia, hemorragias cerebrales, parálisis espástica, afasia y encefalopatía; y (c) otras, como anergia y reactivación tuberculosa, fracturas costales, desnutrición, hipoglucemia, hiponatremia(SIAHD), bronquiectasias, ruptura diafragmática, dilatación de cavidades derechas, hemorragia subconjuntival, hernias, epistaxis y petequias, úlceras del frenillo, prolapso rectal (Villalobos, 2012; Dotres, 2012; Tozzi, 2005)

Entre los factores que han sido asociados a la letalidad y otros resultados adversos del padecimiento se encuentran que el niño sea menor a 6 meses de edad (Mikelova, 2003), el retraso diagnóstico, las cuentas leucocitarias $>100,000 \text{ mm}^3$ (Pierce, 2000), la hipertensión pulmonar (Paddock, 2008; Pierce 2000), la ocurrencia simultánea de neumonía y la ventilación mecánica asistida (Villalobos, 2012).

La reemergencia de la tosferina en diversas partes del mundo (Tan, 2005; Wood, 2008; Suárez, 2012) y su impacto en poblaciones pediátricas vulnerables (p.e. sin seguridad social o viviendo en pobreza) requiere que se identifiquen de modo preciso los factores que incrementan el riesgo de muerte y que se tornan en predictores de mal pronóstico para la

atención médica del paciente. Aunque ya han sido identificados esos factores en diversas investigaciones en el mundo, es relativamente escasa la investigación en México y no se conoce con precisión cuál es la magnitud y dirección del efecto de los factores asociados a la mortalidad en niños con tosferina atendidos en el HIES

Por tal motivo, esta investigación tiene el propósito identificar a las variables clínicas y sociodemográficas potencialmente relacionadas con la mortalidad por tos ferina.

III. Marco teórico

Definición

La tos ferina es una enfermedad infecciosa causada por la bacteria *Bordetella pertussis*, un bacilo aerobio, gram-negativo, pleomórfico, no móvil, que afecta exclusivamente al ser humano y se transmite directamente a través de secreciones respiratorias de personas infectadas [Grupo de Expertos en Vacunación contra Tos ferina(GEVT), 2011]. La enfermedad puede ocurrir en cualquier edad, pero los infantes entre 1 mes y 1 año de edad son más vulnerables a la infección. Tras un periodo de incubación de 7-10 días ocurre un cuadro de tos de 2 o más semanas de duración, que se acompaña al menos de uno de los siguientes datos: paroxismos, estridor inspiratorio y tos emetizante sin otra causa aparente (Organización Mundial de la Salud (OMS), 2007).

Epidemiología

Es difícil precisar el volumen de casos de tos ferina debido a discrepancias en los métodos de medición, detección y reporte de enfermos, lo que impide que haya un consenso respecto a la carga real del padecimiento, así, las cifras fluctúan considerablemente. Por ejemplo, mientras algunos reportes señalan que anualmente ocurren unos 18 millones de casos y mueren 195,000 niños (OMS, 2010), otras agencias internacionales señalan que ocurren cada año entre 30 y 50 millones de casos y unas

300,000 a 400,000 defunciones debido a la enfermedad (CDC, 2012). No obstante las discrepancias, se acepta que existe una tendencia creciente en la incidencia de la enfermedad, particularmente en países en desarrollo. En México, tampoco se conoce con precisión la carga de enfermedad y muerte asociada al padecimiento, pero algunos reportes (DGE, 2011) dan cuenta de 455 casos anuales para una incidencia global de 4 casos por cada millón de habitantes, y 381 (83.7%) de esos casos ocurrieron en niños menores de 1 año de edad. En el país, Sonora es el estado con mayor incidencia registrada en el último lustro, y tan sólo en el año 2012 se documentaron 232 casos, para una incidencia de 23.54 casos por cada 100,000 habitantes menores de 19 años. En el HIES, entre el año 2009 y el 2012 se confirmaron aproximadamente 200 casos de tos ferina, con una letalidad estimada de 10% (Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria [UVEH], 2013) la que es sólo inferior a la de fiebre manchada, pero superior a otros padecimientos infecciosos como la neumonía, la tuberculosis o la enfermedad diarreica aguda.

Por otra parte, a nivel mundial en adición al incremento de casos, también se ha observado un cambio en la frecuencia reportada por grupo de edad, con adolescentes y jóvenes adultos aumentado su porcentaje de participación y siendo una fuente de transmisión que no es identificada oportunamente (Cherry, 2005). El papel de los adolescentes y los adultos jóvenes en la transmisión de la enfermedad es crucial, ya que por lo general presentan una infección leve y poco sintomática y sirven de fuente de contagio a lactantes que por ser muy pequeños no han recibido las dosis de vacuna necesarias para tener protección contra *B. Pertussis* (Cherry, 2005; Hurtado, 2012). Esta razón fundamenta la propuesta de incorporar inmunización rutinaria en adolescentes y adultos contra la tos ferina, siendo posible en la actualidad con las nuevas vacunas acelulares, cuya seguridad, inmunogenicidad y eficacia ha sido demostrada.

Fisiopatología

La *Bordetella pertussis* da lugar a la agresión del aparato respiratorio humano a través de sus componentes que se dividen en dos grupos: toxinas y adhesinas (Guiso 2004). Las toxinas son: (1) toxina pertúsica (TP), responsable de la linfocitosis, de la hiperinsulinemia y de la hipersensibilidad a la histamina; (2) la adenilciclase que es dependiente del calcio, misma que penetra la célula eucariota y perturba las funciones de los polimorfonucleares y macrófagos, induciendo muerte celular por apoptosis; (3) la toxina citotraqueal (TCT), que es una glucoproteína que afecta el epitelio respiratorio, evitando su limpieza y regeneración; y (4) la toxina dermonecrótica (TDN) no bien conocida aún, pero que coopera junto con la TCT en la lesión del epitelio respiratorio (Grimprel, 1997; Guiso, 2004; Donoso, 2006; GEVT, 2011)

Por otra parte, las adhesinas identificadas incluyen a: (1) la hemaglutinina filamentosa cuya función es ayudar a las glucoproteínas a fijarse a las membranas ciliadas del epitelio respiratorio, aunque también posee lugares de fijación para las integrinas de los linfocitos y macrófagos; (2) la pertactina proteína de la membrana externa, posee dos lugares para la fijación de las integrinas de los linfocitos y macrófagos; (3) los aglutinógenos secretados por la bacteria también llamados fili o fimbrias que desempeñan la adhesión a las células epiteliales; y (4) la toxina pertusis en su subunidad B, funciona como proteína de adhesión al fijar a los linfocitos e impide que migren a la reacción inflamatoria, además ayuda a la adherencia de la hemaglutinina filamentosa (Grimprel, 1997; Guiso, 2004; Donoso, 2006; GEVT, 2011)

Cuadro clínico

Las manifestaciones clínicas de la tos ferina en lactantes y niños no inmunizados se agrupa 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 puede presentarse en bajo grado (GEVT, 2011; Tozzi, 2005)

a) Periodo catarral

Esta fase dura desde pocos días hasta una semana. Las manifestaciones son indistinguibles a las de una infección leve del tracto respiratorio alto e incluyen rinorrea, lagrimeo y tos seca moderada. Durante la transición a la fase paroxística, la tos incrementa en frecuencia y gravedad y ocurre en paroxismos (GEVT, 2011). Esta etapa es la más contagiosa y clínicamente es indistinguible de otras infecciones de las vías respiratorias superiores (Tozzi, 2005; Wood, 2009).

b) Periodo paroxístico

Este periodo dura entre 2 y 6 semanas y se caracteriza por episodios (usualmente entre 5 y 10) de tos forzada durante una sola fase espiratoria. Se puede oír un estridor al final de la tos paroxística, como un esfuerzo del niño de inspirar a través de una glotis estrechada y espasmódica. Estos accesos pueden ocurrir varias veces al día y pueden ser más graves por la noche (GEVT, 2011; Tozzi 2005; Wood, 2009)

Periodo convaleciente

En esta fase, la tos disminuye en frecuencia y gravedad. Dura alrededor de dos semanas, pero puede tomar meses para que el lactante se restablezca por completo (GEVT, 2011, Tozzi, 2005; Wood, 2009). En este estadio, puede ocurrir exacerbación por infecciones respiratorias virales subsecuentes (Florens, 2005)

Diagnóstico

Los métodos de diagnóstico más comunes para la detección de *B. pertussis* son el cultivo, la detección directa del antígeno mediante anticuerpos fluorescentes, la prueba de Reacción en Cadena de Polimerasa (PCR), demostración serológica mediante ELISA

[Ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas] y aglutinación que miden cambios en la concentración de la respuesta inmunológica de los anticuerpos IgG e IgM (GEVT, 2011). El método diagnóstico estándar es el cultivo, aunque un resultado negativo no descarta la infección, y es que la validez de las pruebas diagnósticas guarda estrecha relación con la fase de la enfermedad en la que se toma la muestra al paciente (GEVT, 2011). En la siguiente tabla, se resume la utilidad de los distintos métodos diagnósticos de acuerdo con la fase de la enfermedad

Tipo de estudio	Fase de la enfermedad		
	Catarral	Paroxística	Convalecencia
Cultivo	++	-/+	-
PCR	++	++	-
Serología	-/+	++	++

Por ello, es fundamental identificar la fase clínica en que se toma la muestra para mejorar la probabilidad de confirmar el diagnóstico de tos ferina en el adulto, en que no son tan evidentes dichas fases, la semana de evolución después del inicio de la tos (GEVT, 2011)

Tratamiento

En casos severos de tos ferina, los antibióticos para la erradicación de *B. pertussis* de las vías aéreas son limitados, pero se aconseja su inicio en la fase catarral (Tozzi, 2005; Dotrez, 2012). El tratamiento estándar del padecimiento debe completarse a 14 días con dosis de eritromicina, aunque evidencia reciente señala que un esquema corto de 7 días es igual de efectivo, aunque la tendencia actual es el uso de otros macrólidos (p.e. la claritromicina y la azitromicina) para el tratamiento (Tozzi, 2005, Dotrez, 2012).

Con fines de control epidemiológico y cuidado individual, se ha recomendado que se inicie tratamiento profiláctico con eritromicina a los contactos domiciliarios de pacientes

con *pertussis*; adicionalmente, debe vigilarse el estado de vacunación de esos contactos, así como indicar medidas de prevención asociados a neumonía (Tozzi, 2005; CDC, 2000)

Fármaco	Dosis	Duración	Indicaciones	Contraindicaciones
Eritromicina	Niños 40 -50 mg/ kg/ día Adultos 500mg, cuatro veces al día Estolato de Eritromicina 333mg, tres veces al día	14 días	Primera elección de terapia	Intolerancia a macrólidos, edad igual o menor de 2 semanas
Azitromicina	10–12 mg/kg diariamente 10 mg/kg en el día 1; 5 mg/kg diariamente	5 - 7 días 5 días	Pacientes con intolerancia a la eritromicina en lactantes de igual o menor de 2 semanas	Intolerancia a macrólidos
Claritromicina	Niños: 15- 20 mg/kg diariamente en dosis divididas Adultos 500mg dos veces al día	10 a 14 días	Pacientes con intolerancia a la eritromicina en lactantes de igual o menor de 2 semanas	Intolerancia a macrólidos
Trimetoprim – sulfametoxazol	Niños: 8mg/ kg y 40mg/ kg/ día en dosis divididas Adultos una tableta dos veces al día	14 días	Hipersensibilidad o intolerancia a macrólidos	Embarazo de término Edad menor de 2 meses

Factores de mortalidad asociados a tosferina

A. Edad

La edad menor a 6 meses es considerada como factor de mortalidad en lactantes muy pequeños, infectados con *B. pertussis* que han presentado un patrón clínico anormal caracterizado por pausas de apneas prolongadas que conlleva a una disminución del oxígeno arterial y la persistencia de una hipoxia severa continuando con movimientos respiratorios (Mikelova, 2003; Wood, 2008; Paddock, 2008)

B. El retraso en el diagnóstico

Aun cuando los síntomas son típicos, la tos ferina no puede ser diagnosticada, debido a la idea errónea que la tos ferina es un problema infantil. Los sistemas de

vigilancia, las definiciones inconsistentes, la falta de estandarización de casos o la falta de disposición de las técnicas de laboratorio son también los principales factores del subdiagnóstico de la enfermedad (Cherry, 2005).

C. La hiperleucocitosis

La hiperleucocitosis es definida por cuentas leucocitarias superiores a $100,000/\text{mm}^3$ y regularmente se observa al final de la fase catarral. De forma típica, la leucocitosis con linfocitosis absoluta alcanza su pico máximo en la etapa paroxística, en que los niveles de leucocitos en sangre se asemejan a los observados en una leucemia no linfoblástica aguda (Florens, 2005). Se ha descrito que la hiperleucocitosis es un factor independiente para resultado fatal (Donoso, 2006; Mikelova, 2003).

Es posible que esta complicación se produzca por el aumento en la viscosidad sanguínea, lo que puede ocasionar leucostasis consistente en lesión endotelial y oclusión vascular. Si bien puede afectar cualquier órgano, los más frecuentemente afectados son el cerebro y el pulmón. El incremento de la masa leucocitaria disminuye el flujosanguíneo, incrementando la resistencia vascular, no obstante la hipertensión pulmonar generalmente se inicia y persiste por muchos factores, en donde destaca que la hiperleucocitosis en los procesos fatales en la población pediátrica por tos ferina, documentándose que altos niveles de leucocitosis y linfocitosis pueden predecir un resultado fatal (Paddock, 2008; Rowlands, 2010)

D. La hipertensión pulmonar

Hallazgos patológicos en lactantes menores de 4 meses que fallecieron por tos ferina, señalan como factor de mortalidad la hipertensión pulmonar producida por un mecanismo de defensa fisiológica del pulmón infantil a la hipoxia, que en adición a un cuadro de neumonía por *B. pertussis*, provoca una cascada de eventos que desencadena en

la vasoconstricción pulmonar, cuyo componente muscular de las arterias pulmonares en estos lactantes son relativamente prominentes y reactivas y mediante las toxinas de la *B. pertussis* desencadena una hiperleucocitosis en masa, comprometiendo el flujo sanguíneo pulmonar, agravando la hipoxia y acidosis, creando un circuito vicioso de hipertensión pulmonar refractaria (Paddock, 2008). Una hipertensión pulmonar refractaria conduce a falla cardíaca y choque reconocido actualmente en tos ferina severa (Paddock, 2008), una vez desarrolladas son refractarias al manejo (Donoso, 2006).

E. La ocurrencia simultánea de neumonía

La complicación más frecuente observada en niños con tos ferina, es la neumonía, la cual se documenta que se presenta en aproximadamente 6% de los casos (Tozzi, 2005; Wood, 2009; Florens, 2005). Se acepta que la neumonía y la hipertensión pulmonar son las complicaciones más graves, ambas relacionadas con alta mortalidad (Cherry, 2005; Villalobos, 2012).

F. La ventilación mecánica asistida

Habitualmente los pacientes con tos ferina grave evolucionan hacia un síndrome de distress respiratorio agudo, asociados a signos de falla cardíaca aguda, empeorando la hipoxia y acidosis por hipoperfusión sistémica mismos que aumentarán el tono vascular pulmonar requiriendo de ventilación mecánica sin sobrepasar umbrales conocidos de seguridad, ya que la hiperventilación empeora la hipertensión pulmonar existente (Donoso, 2006; Villalobos, 2012)

IV. Justificación

Investigaciones previas en el HIES (Gómez, 2011; López, 2011) han caracterizado aspectos clínicos, radiográficos y de laboratorio de niños con tos ferina, lo que ha sido útil para identificar factores asociados al riesgo de resultados fatales, pero lo que aún no se ha

precisado es la magnitud de tal asociación ni se ha evaluado la potencial interacción entre los predictores de mortalidad antes mencionados. Mediante un modelo de regresión multivariada es posible controlar el papel confusor y modificaciones del efecto conjunto de las variables edad, hiperleucocitosis, ventilación mecánica y neumonía. Esto producirá un estimador ajustado del riesgo de muerte por tos ferina, lo que puede contribuir favorablemente al diseño de intervenciones clínicas y de prevención a nivel local.

Si es exitoso, el proyecto permitirá avanzar el entendimiento acerca de factores de riesgo asociados a la mortalidad por tos ferina, particularmente en recién nacidos menores de 2 meses, y aquellos parcialmente o no inmunizados, que se acepta están en mayor riesgo de tos ferina fatal. Los hallazgos del proyecto, serán difundidos en círculos académicos y médicos mediante la elaboración de una tesis y un manuscrito para publicación en una revista científica

V. Hipótesis

El riesgo de mortalidad por tos ferina es mayor en niños que presenta hiperleucocitosis una vez que se controla el efecto de: edad, neumonía y ventilación mecánica en niños atendidos en el HIES entre el 1° de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2012

VI. Objetivos

A) General:

Identificar mediante un estudio retrospectivo de casos y controles, la magnitud y dirección del efecto de factores de riesgo asociados a la mortalidad en niños con tos ferina atendidos en el HIES, entre el 1° de enero de 2009 y el 31 de diciembre de 2013

B) Específicos

- I. Caracterizar a los sujetos de estudio de acuerdo a sus rasgos clínicos, radiológicos, de laboratorio y epidemiológicos
- II. Estimar el riesgo individual de muerte de los sujetos de estudio a través de un modelo multivariado de regresión logística
- III. Comparar el efecto independiente de 3 diferentes puntos de corte de leucocitos sanguíneos: (a) $\geq 50,000 \text{ mm}^3 < 75,000 \text{ mm}^3$; (b) $\geq 75,000 < 100,000 \text{ mm}^3$; y (c) $> 100,000 \text{ mm}^3$, sobre el riesgo de muerte en niños con tos ferina.

VII. Pregunta de investigación

¿Cuál es la dirección y tamaño del efecto de factores de riesgo asociados a la mortalidad en niños menores de 5 años con tos ferina, analizados en un modelo de regresión multivariada atendidos en el HIES, entre el 1° enero de 2009 y el 31 de diciembre del 2013

VIII. Metodología

Tipo de estudio y diseño general

Se trata de un estudio observacional, retrospectivo de una serie consecutiva de pacientes entre los 0 y 5 años de edad, que recibieron el diagnóstico de tos ferina (códigos CIE-10, A37.0-A37.9), que hayan sido atendidos entre el 1° de Enero del 2009 y el 31 Diciembre del 2013. La muestra del estudio fue constituida por niños hospitalizados con el diagnóstico de tos ferina, establecido sea por criterios clínicos- epidemiológicos o por pruebas confirmatorias de laboratorio. Todos los procedimientos del estudio recibieron aprobación por el Comité de Ética del HIES antes de su implementación.

Sujetos de estudio

Para ser elegible para el estudio el sujeto debió recibir atención hospitalaria en el HIES en el periodo comprendido entre el 1° enero de 2009 y el 31 de diciembre del 2013,

tener referido el diagnóstico de tosferina en el expediente médico y ser residente habitual del estado. El sujeto fue excluido si se identificó la presencia de bronquiolitis o neumonía adquirida en la comunidad, neumonías asociadas a otras patologías, así como displasias broncopulmonares, fibrosis quística, enfermedades pulmonares o cardiopatías congénitas. La definición operacional de las variables de estudio en cada sujeto se detalla en el anexo 1, mientras en el anexo 2 se despliega el diagrama causal que fue objeto de análisis del presente estudio.

Tipo y tamaño de muestra

Se usó un muestreo no probabilístico en una serie de pacientes consecutivos, hospitalizados en el HIES entre el 1° enero de 2009 y el 31 de diciembre del 2013, con el diagnóstico de egreso confirmado o compatible de tosferina (CIE-10 A37.0, A37.9). De acuerdo a la incidencia registrada, 225 sujetos fueron elegibles, pero sólo 136 de ellos cumplieron con los criterios de selección.

Fuente de recolección de datos

Los datos se recolectaron de las diversas fuentes secundarias contenidas en los expedientes médicos de los sujetos con diagnóstico de tosferina, e incluyen registros médicos, de laboratorio, de gabinete, de patología, de epidemiología y los certificados de defunción. En todos los casos, la recolección se apego a estrictos estándares de confidencialidad. Todos los sujetos incluidos fueron identificados y ninguna información personal fue difundida

Plan de análisis

La caracterización clínica y epidemiológica de los casos se realizó mediante estadística descriptiva, para ello se formaron dos categorías de análisis, el primero formado por las defunciones y el segundo por los pacientes que sobrevivieron. La distribución de las

variables se describió mediante medidas de tendencia central y proporciones. La significancia estadística se evaluó mediante pruebas de χ^2 (variables categóricas) y T de Student (variables continuas). El efecto de hiperleucocitosis sobre el riesgo individual de muerte se examinó mediante regresión logística multivariada, ajustando el efecto de 5 covariables: edad, VMA, hipertensión pulmonar, neumonía y retraso diagnóstico. La pertinencia del modelo final fue examinada mediante una prueba de F. El tamaño del efecto se determinó por una razón de momios ajustada (RMA) para el que se estimó su intervalo de confianza al 95% (IC 95%). Todas las pruebas de hipótesis fueron a dos colas y valores de $p < .05$ fueron considerados como significativos. El paquete estadístico que se empleó para todos los análisis fue el NCSS versión 8.0

IX. Consideraciones bioéticas

Beneficios a los sujetos investigados

No se identifican beneficios directos para los sujetos de estudio

Beneficios e importancia del conocimiento

Este estudio tiene el potencial de mejorar el entendimiento acerca de la magnitud y factores asociados a la mortalidad por tosferina. Estudiando niños, el proyecto puede contribuir a reconocer la importancia de un padecimiento que es considerado habitualmente como prioritario en los programas de salud infantil. Este proyecto puede tener un impacto positivo para futuras investigaciones en la materia, toda vez que proporciona información que puede ser de aplicación clínica y de salud pública.

Inclusión de niños

El proyecto considero benéfico realizar el estudio en niños toda vez que los resultados pueden ser utilizados para mejorar el entendimiento clínico y epidemiológico de la tos ferina en una población que es considerada altamente susceptible de padecer la

enfermedad. Se pretende que los resultados obtenidos sean utilizados para el diseño de estrategias de intervención dirigidas específicamente a este grupo, que es de alta prioridad en el Sistema de Salud de México. Se consideró importante realizar el estudio en niños porque poseen características biológicas y epidemiológicas que les distinguen, y que les hacen más susceptibles de adquirir la infección y expresarla clínicamente, que otras poblaciones adultas. No se tuvo contacto directo con los sujetos de estudio, de modo que no es requerido el consentimiento informado. No implicó ningún costo económico para los menores ni sus familiares. Esta propuesta tuvo la aprobación del Comité de Ética del Hospital Infantil del Estado de Sonora (Folio 003/2014) antes de su ejecución.

Este proyecto tiene un beneficio identificado que puede ser utilizado para mejorar las condiciones de salud de esta población. No simplifica ni duplica ninguna investigación previa realizada en la región. Tampoco está diseñado para obtener ventajas financieras ni profesionales para los investigadores participantes. Los resultados que se obtengan serán objeto de publicación y difusión mediante reportes técnicos, presentaciones y artículos de investigación.

IX. Resultados

Los sujetos seleccionados para el estudio fueron 136, 18 de ellos fallecieron lo que representa una letalidad de 13.2%, mientras 118 sobrevivieron. No se apreciaron diferencias significativas en el sexo ($p=0.459$) de los pacientes ni en la distribución etaria ($p=0.083$), aunque no ocurrió ninguna defunción en niños mayores de 1 año, y 16 de las 18 muertes tuvieron lugar en los niños menores de 4 meses de edad. La mayor proporción (68.4%) de sujetos residía en Hermosillo ($p=0.002$). Aunque el mayor porcentaje (49.2%) de los casos fue confirmado por datos clínicos y epidemiológicos, no hubo diferencia

significativa ($p=0.549$) con la confirmación por cultivo bacteriológico (30.9%) ni por el método de PCR (19.9%). Los detalles de esta descripción se encuentran en la tabla 1.

Por otra parte, la totalidad de pacientes manifestó tos, la mayoría (93.3%) en accesos. Los episodios de tos cianozante (75.0%) fueron los más frecuentes aunque no hubo diferencia significativa entre los niños que fallecieron y los sobrevivientes. En la disnea si se observó una diferencia significativa ($p<0.001$) pues la totalidad de las defunciones la presentó, mientras 43.2% de los controles la tuvo. La fiebre fue más frecuente (72.2%) en las muertes que en los sobrevivientes (43.2%) [$p=0.041$]. No hubo diferencias en los episodios de apnea/cianosis, sibilancias espiratorias ni manifestaciones hemorrágicas. Tabla 2.

Tampoco se encontraron diferencias significativas en la edad media de los casos (38.1 ± 14.1 días) comparada con la de los controles (60.0 ± 8.2 días), ni en la edad materna (22.5 ± 0.6 años) ni paterna (26.3 ± 0.7). En promedio, todos los niños fueron diagnosticados con tosferina en el día 9.0 ± 0.4 , aunque los que fallecieron fueron identificados más tempranamente (6.0 ± 0.9) que los sobrevivientes (9.5 ± 0.5), una diferencia marginal ($p=0.049$). No apreciamos diferencias en los días de estancia intrahospitalaria ni en la cuenta plaquetaria de los casos y los controles, aunque ambos grupos estuvieron por arriba del valor de referencia (150,000-450,000 u/L). La cuenta leucocitaria de los niños que fallecieron fue significativamente mayor que la de los sobrevivientes ($p<0.001$), así como los linfocitos ($p<0.001$). En este sentido, 16 de los 18 sujetos (88.9%) que murieron presentaron leucocitosis $\geq 50,000$ u/L, mientras únicamente 9 de 118 (7.6%) de los sobrevivientes estuvieron por arriba de ese punto de corte. La velocidad de sedimentación globular ($p=0.003$) y la procalcitonina sérica ($p<0.001$) fueron mayores en las defunciones que en los controles. Los detalles en la tablas 3 y 4.

Por otro lado, casi la totalidad (94.4%) de las defunciones presentaron como complicación clínica a la neumonía, mientras esta proporción (17.0%) fue significativamente menor en los sobrevivientes ($p < 0.001$). También se apreció una mayor prevalencia de otras complicaciones médicas en las defunciones como la sepsis, la hipertensión arterial y la hemorragia pulmonar. Tabla 5.

Respecto a los hallazgos radiográficos en la telerradiografía del tórax, se encontró diferencia significativa en imágenes compatibles con infiltrado intersticial difuso en los pacientes que murieron, lo mismo que en imágenes radio-opacas, pero no en micro-macro nódulos ni en sobredistensión pulmonar. Tabla 6

Al examinar la asociación bivariada entre los predictores de muerte y potenciales confusores contemplados en el modelo causal, se apreció que ni la edad, el sexo, el retraso diagnóstico, ni las cuentas leucocitaria $\geq 100,000 \text{ mm}^3$ ni plaquetaria $\geq 450,000 \text{ mm}^3$ tuvieron una relación estadísticamente significativa con el riesgo de muerte por tosferina. Las variables que si se asociaron a la mortalidad fueron la presencia de neumonía, que incrementó casi nueve veces el riesgo de muerte [RMc=8.94; IC95% (3.17,25.21)], la cuenta leucocitaria $\geq 50,000 \text{ mm}^3$ que también aumentó nueve veces la probabilidad de morir [RMc=8.82; IC95% (3.97, 19.59)], mientras que los niños que tuvieron cuentas leucocitarias $\geq 75,000 \text{ mm}^3$ tuvieron 3.18 veces más riesgo de morir, IC95% (1.73, 5,84) y la presencia de hipertensión pulmonar [RMc=6.86; IC95% (2.28, 20.60)] como se puede apreciar en la tabla 7.

No obstante lo anterior, en el modelo multivariado final que sólo incorporó a las variables con significancia estadística identificadas en el análisis bivariado, la hipertensión pulmonar y la cuenta leucocitaria $\geq 75,000$ no mantuvieron la significancia. En cambio, el efecto ajustado de la cuenta leucocitaria $\geq 50,000 \text{ mm}^3$ provocó un incremento significativo

de muerte de 7.2 veces (IC95% 2.46, 16.19) a los niños que la presentaron, mientras que la neumonía produjo un riesgo similar [R_{Ma}=5.96; IC95% (1.84, 19.23)]. El modelo final fue estadísticamente significativo pues la χ^2 para el modelo saturado fue de 72.54 (p<0.001) y se observó una R²=0.723. Los detalles se despliegan en la tabla 8. Es importante señalar que probamos interacciones entre la neumonía y la cuenta leucocitaria, la neumonía y la hipertensión pulmonar y la cuenta leucocitaria e hipertensión pulmonar, pero la rutina de máxima probabilidad no garantizó la convergencia de las pruebas estadísticas, y por lo tanto la validez de las interacciones no fue significativa, esto ocurre cuando el tamaño de la muestra es pequeño.

X. Discusión

Nuestro estudio confirma que la tosferina constituye un problema de relevancia médica, cuya mayor carga de morbilidad y mortalidad se encuentra en los niños menores de 4 meses de edad que no recibieron inmunización específica o tienen esquemas de vacunación incompletos, tal como ha sido señalado (Greenberg, 2005; Long, 2005). En este grupo de la población, *B. pertussis* produce con frecuencia complicaciones clínicas severas e incluso la muerte, como fue demostrado en nuestra serie de pacientes y que es consistente con reportes de la literatura (Pierce, 2000; Mikelova, 2003; Caro, 2005; Donoso, 2012)

Nuestros resultados indican que la leucocitosis $\geq 50,000 \text{ mm}^3$ incrementa el riesgo de muerte de los niños con tosferina. En comparación con los sobrevivientes, los sujetos que fallecieron tuvieron siete veces más probabilidad de presentar una cuenta leucocitaria superior o igual al punto de corte antes señalado. Esto sugiere que en pacientes en los que se sospeche de tosferina, la leucocitosis $\geq 50,000 \text{ mm}^3$ puede ser considerada como un indicador clínico de gravedad y deben realizarse esfuerzos para manejarle apropiadamente en el ámbito hospitalario.

Aunque la leucocitosis es ya un predictor conocido de mortalidad en tosferina (Pierce, 2000; Mikelova, 2003; Gómez-Rivera, 2011), nuestro estudio establece a la leucocitosis $\geq 50,000 \text{ mm}^3$ como un factor que incrementa el riesgo de muerte, lo que es diferente de la mayoría de investigaciones previas, mismas que usualmente han empleado un punto de corte $\geq 100,000 \text{ mm}^3$. Aunque otros como Mikelova (2003) han manifestado que la leucocitosis no es útil como predictor de muerte y que sólo sirve para monitorear la evolución clínica del paciente. Debe apuntarse, sin embargo, que recientemente se ha documentado que cuentas leucocitarias $\geq 55,000 \text{ mm}^3$ incrementan el riesgo de muerte de los niños con tosferina (Chacón, 2012; Quian, 2012). En este sentido, los resultados de nuestra investigación son similares al reporte de Berger (2013), quien en una cohorte prospectiva estimó que la leucocitosis $> 50,000$ incrementa 10 veces el riesgo de muerte.

Lo anterior es concordante con nuestro estudio, pues hemos encontrado que los niños que presentan leucocitosis $\geq 50,000 \text{ mm}^3$ pero $< 75,000 \text{ mm}^3$ al ingreso hospitalario, tienen un exceso de riesgo que es significativo, incluso al ajustar por la presencia de neumonía. No obstante, ese riesgo no se mantiene una vez que la cuenta leucocitaria se incrementa por arriba de ese umbral, aunque somos cautelosos en la conclusión porque sólo 2 de los 18 (11%) niños que fallecieron, mostraron cuentas por arriba de 100,000 leucocitos/ mm^3 , mientras que en los sobrevivientes sólo 2 de 118 (1.7%) mostraron esas cifras, por lo que estudios con mayor tamaño de muestra podrían arrojar mejores argumentos en este sentido.

Se reconoce que *B. pertussis*, a través de al menos siete proteínas estructurales, provoca daño severo al epitelio respiratorio. Una de esas proteínas es la toxina pertussis (TP), que es responsable de diversas alteraciones sistémicas como la leucocitosis, la hipoglucemia y la sensibilización a la histamina, entre varias otras. En el caso de la

leucocitosis, la TP incrementa el recuento periférico de neutrófilos y particularmente de linfocitos, lo que no se debe a un incremento en su producción sino a una mayor migración desde sitios extravasculares, aumentando su número absoluto en la circulación al estar también disminuida la quimiotaxis (Donoso, 2012). Es interesante señalar que SurrIDGE (2007) encontró en un estudio que la linfocitosis *per se*, incrementa el riesgo de muerte hasta 6 veces. Los altos recuentos leucocitarios, principalmente de linfocitos, asociados a hipertensión pulmonar, falla respiratoria y colapso cardiorrespiratorio, son los rasgos patológicos más distintivos de las formas graves de la enfermedad (SurrIDGE, 2007; Donoso, 2012).

La elevada leucocitosis da lugar a mayor viscosidad de la sangre, lo que favorece la formación de trombos en vasos pequeños y consecuentemente la coagulación intravascular diseminada. La severidad del cuadro inducido por la toxemia se ve agravada frecuentemente por la presencia de datos neurológicos inespecíficos (disminución del estado de alerta, cefalea, convulsiones, papiledema y distensión de los vasos de la retina), hipoxemia, falla ventricular derecha e insuficiencia renal (Chacón, 2003)

Se ha señalado que la letalidad tiene una relación directa con el grado de hiperviscosidad sanguínea (Chacón, 2012), pues algunos reportes indican que cuando la tosferina es asociada a hiperleucocitosis ($>100,000 \text{ mm}^3$) la letalidad es cercana al 80% (Oñoro, 2012), de modo semejante a nuestra serie, pero con la diferencia de que dicha letalidad ocurrió con cuentas leucocitarias apenas por arriba de $50,000 \text{ mm}^3$ y no la franca hiperleucocitosis que se ha documentado en la literatura; de hecho, en 14 de los 18 (78%) de los niños de nuestro estudio, el rango de los leucocitos osciló entre 58,000 y 97,000 mm^3 .

En adición a la leucocitosis, también se ha apuntado que la trombocitosis $\geq 450,000$ por mm^3 incrementa el riesgo de muerte por tosferina (Chacón, 2012), aunque este hecho no pudo ser confirmado en nuestro estudio, pues no encontramos diferencias significativas en este rubro entre los pacientes que murieron y los sobrevivientes, no obstante que 60% de todos los enfermos mostraron recuentos plaquetarios $\geq 450,000 \text{ mm}^3$. Esta trombocitosis, reactiva o secundaria, que usualmente ocurre en la 2^a o 3^a semana de evolución clínica, sería un marcador para apoyar la sospecha de tosferina en ausencia de otras causas, dado que ya ha sido documentada su presencia en niños con la enfermedad (Bhayan, 2012), e incluso se ha sugerido que la leucocitosis y la trombocitosis de los pacientes puede predisponer al síndrome urémico hemolítico, aunque no es claro el mecanismo fisiopatológico de esta relación que ha sido observada en pacientes con tosferina (Cohen-Ganelin, 2012).

El síndrome de hiperviscosidad sanguínea atribuido al exceso de leucocitos en pacientes con coqueluche grave, parece jugar un papel fundamental en la obstrucción mecánica de la vasculatura pulmonar debido al desarrollo de trombos leucocitoclásticos. Esta hipótesis ha sido el fundamento para usar terapias leucorreductoras y evitar esa obstrucción (Burr, 2011; Donoso, 2012). La más utilizada es la exsanguino-transfusión (ET), misma que tiene el propósito de reducir los leucocitos circulantes y así evitar la trombosis pulmonar. No hay evidencia concluyente al respecto, pues mientras algunos estudios han documentado un efecto positivo otros no lo han encontrado. Romano (2004) observó una mejoría notable en la oxigenación de un lactante infectado por *B. pertussis*, de 3 meses de edad, posterior a la ET, sugiriendo que en escenarios en los que haya datos tempranos de hipertensión pulmonar e hipoxemia, se comience la ET antes de que ocurra un colapso cardiovascular irreversible. Estudios de caso con similar éxito han sido

reportados por Cruces (2005), Donoso (2006), Grzesczak (2006), y la mayor serie de casos publicada al momento (Rowlands, 2010) incluyó a 8 niños, que también recomienda la ET como una estrategia de tratamiento en formas graves de la enfermedad.

Contrario a esos resultados favorables, en un estudio prospectivo realizado en 127 niños de Estados Unidos, Berger no encontró beneficio significativo en la supervivencia de 14 niños que tenían una mediana de leucocitos de $72,400 \text{ mm}^3$, 8 de los cuales desarrollaron hipertensión pulmonar, a los que se les administró terapia de leucorreducción, fuera mediante exsanguinotransfusión o leucoféresis, o ambos (Berger, 2013). Esos 14 niños fueron comparados con otro grupo de 12 pacientes que tenían cuentas leucocitarias $\geq 50,000 \text{ mm}^3$.

En ambos casos, tanto los que muestran beneficios como los que no, la evidencia es insuficiente para apoyar o descartar la ET, fundamentalmente por el reducido tamaño de la muestra de los estudios publicados al momento. No obstante esto, lo que parece que tendría un efecto favorable es que la ET se comience temprano, únicamente en formas graves con datos de neumonía, distress respiratorio, leucocitosis $\geq 50,000 \text{ mm}^3$ y trombocitosis $>450,000 \text{ mm}^3$, empleando el juicio clínico, particularmente en situaciones de epidemia como las que han ocurrido en el estado de Sonora desde el año 2009.

Finalmente, también en consistencia con lo reportado en la literatura médica, la neumonía es otro predictor de mortalidad en niños con tosferina y como en nuestra serie, es un marcador clínico muy recurrente en las formas severas que requieren cuidados intensivos. De hecho, los niños que presentan neumonía tienen una mayor probabilidad de presentar cuentas elevadas de leucocitos y menor saturación arterial de oxígeno (Romano, 2004; Namachivayam, 2007; Heininger, 2012; Berger, 2013). El estudio de Namachivayam (2007) comparó a tres grupos de niños con tosferina, el primero fue un grupo de sujetos con

neumonía, uno más con pacientes que tuvieron episodios de apnea y el tercero, que presentó convulsiones. Encontró de modo interesante que los niños con neumonía tuvieron estancia prolongada en la unidad de cuidados intensivos, requirieron intubación con más frecuencia y presentaron cuentas superiores de leucocitosis que los grupos de comparación, lo que indica la importancia de atender adecuadamente la neumonía.

Típicamente, la neumonía de la tosferina grave depleta la oxigenación y deteriora la ventilación, y es frecuentemente acompañada por hipertensión pulmonar que es muy difícil de tratar a pesar de los avances en soporte vital (Burr, 2011). Desafortunadamente, no pudimos evidenciar la relación de la enfermedad con la hipertensión pulmonar porque no se documentó sistemáticamente en los expedientes médicos y permanece como un reto al interior del HIES, definir con claridad los criterios para establecer este diagnóstico y los procedimientos estandarizados para su manejo.

XI.- Conclusiones

La enfermedad por *Bordetella pertussis* continúa siendo un problema de salud pública para el estado de Sonora. Su ocurrencia debe alertar a médicos de todos los niveles de atención pues constituye una amenaza para la vida de los niños, especialmente los menores de 4 meses de edad. En el periodo de estudio, en Sonora el padecimiento tuvo un comportamiento epidémico que se asoció a una elevada letalidad y morbilidad. El Hospital Infantil del Estado de Sonora es un centro de referencia pediátrico y los reportes que al respecto se hagan deben ser cuidadosamente evaluados por las diferentes áreas de epidemiología y salud pública de la entidad.

El presente estudio confirma que la tosferina es un padecimiento potencialmente fatal para los niños menores de 4 meses de edad, fundamentalmente debido a la ocurrencia de dos factores: (a) leucocitosis $\geq 50,000 \text{ mm}^3$, y (b) la presencia de neumonía. Respecto del

primero, nuestro hallazgo puede ser de valor clínico, pues usualmente el riesgo de muerte se ha vinculado a la hiperleucocitosis ($\geq 100,000 \text{ mm}^3$). Lo que hemos encontrado, es que cuentas leucocitarias $\geq 50,000 \text{ mm}^3$ incrementan siete veces el riesgo de un desenlace fatal en población pediátrica como la que acude al HIES. Por lo que se refiere a la neumonía, hemos observado que incrementa seis veces la probabilidad de muerte en tosferina. Esos dos predictores pueden ser indicadores de riesgo y orientarían al médico clínico en el manejo de casos. No pudimos constatar la asociación con otros factores citados en la literatura como el uso de ventilación mecánica y la presencia de hipertensión pulmonar, fundamentalmente porque los datos no fueron sistemáticamente registrados en los expedientes clínicos, pero ambos eventos deben ser cuidadosamente evaluados ante la sospecha de tosferina.

El juicio clínico debe determinar la pertinencia de iniciar terapias leucorreductoras, por ejemplo, mediante la exsanguino-transfusión, pues aunque no hay evidencia concluyente al respecto es razonable inferir que un paciente crítico que tenga leucocitosis $\geq 50,000 \text{ mm}^3$, trombocitosis $\geq 450,000 \text{ mm}^3$, distress respiratorio y datos de hipertensión pulmonar, puede beneficiarse de la disminución de la hiperviscosidad sanguínea inducida por la toxina pertussis de la bacteria. Nosotros recomendaríamos la evaluación clínica de su comienzo temprano a fin de disminuir el riesgo de muerte en niños con tosferina.

Tabla 1. Características seleccionadas de pacientes con tosferina. HIES, 2009-2013

Variable	N (%)			P ^{1/}
	Defunción n=18	Vivo n=118	Total n=136	
Sexo				
Masculino	10 (55.6)	54 (45.8)	64 (47.1)	0.459
Femenino	8 (44.4)	64 (54.2)	72 (52.9)	
Edad				
Menor de 2 meses	12 (66.7)	45 (38.1)	57 (41.9)	0.083
2 a 5 meses	4 (22.2)	58 (49.2)	62 (45.6)	
6 a 11 meses	2 (11.1)	9 (7.6)	11 (8.1)	
≥ 12 meses	0 (0.0)	6 (5.1)	6 (4.4)	
Municipio de residencia				
Hermosillo	6 (33.3)	87 (73.7)	93 (68.4)	0.002
Otro	12 (66.7)	31 (26.3)	43 (31.6)	
Derechohabiencia				
Seguro popular	11 (61.1)	84 (71.2)	95 (69.9)	0.608
Ninguna	6 (33.3)	31 (26.3)	37 (27.2)	
Seguridad social	1 (5.6)	3 (2.5)	4 (2.9)	
Clasificación				
Confirmado por laboratorio	7 (38.9)	62 (52.5)	70 (51.5)	0.320
Compatible ^{2/}	11 (61.1)	56 (47.5)	66 (48.5)	
Método diagnóstico				
Cultivo	4 (22.2)	38 (32.2)	42 (30.9)	0.549
PCR	3 (16.7)	24 (20.3)	27 (19.9)	
Clínica - Epidemiología	11 (61.1)	56 (47.5)	67 (49.2)	

PCR = Muestra de exudado nasofaríngeo (+) en prueba de reacción en cadena de polimerasa

1/Basado en una prueba exacta de Fisher

2/ Cumplió con criterios clínicos y epidemiológicos de tosferina, pero sin evidencia de laboratorio

Tabla 2. Características clínicas seleccionadas de pacientes con tosferina. HIES, 2009-2013

Variable	N (%)			P ^{1/}
	Defunción n=18	Vivo n=118	Total n=136	
Tos	18 (100.0)	118 (100.0)	136 (100.0)	1.000
– En accesos	14 (77.8)	113 (95.8)	127 (93.3)	0.820
– Cianozante	10 (55.5)	92 (78.0)	102 (75.0)	0.304
– Paroxística	13 (72.2)	85 (72.0)	98 (72.1)	0.987
– Espasmódica	7 (38.9)	53 (44.9)	60 (44.1)	0.800
– Emetizante	7 (38.9)	60 (50.8)	67 (49.3)	0.450
Disnea	18 (100.0)	51 (43.2)	69 (50.7)	<0.001
Fiebre	13 (72.2)	51 (43.2)	64 (47.1)	0.041
Episodios de apnea/cianosis	9 (50.0)	45 (38.1)	54 (39.7)	0.609
Estridor laríngeo	4 (22.2)	39 (33.0)	43 (31.6)	0.517
Sibilancias espiratorias	6 (33.3)	24 (20.3)	30 (22.1)	0.229
Hemorragias	2 (11.1)	6 (5.0)	8 (5.9)	0.635

1/Basado en una prueba exacta de Fisher

Tabla 3. Características clínicas seleccionadas de pacientes con tosferina. HIES, 2009-2013

Variable	Media* (Error estándar)			P ^{1/}
	Defunción n=18	Vivo n=118	Total n=136	
Edad del paciente (días)	38.0±14.1	60.0±8.2	60.0±4.9	0.097
Edad de la madre (en años)	23.8±1.5	22.3±0.6	22.5±0.6	0.397
Edad del padre (en años)	28.1±1.6	26.1±0.8	26.3±0.7	0.364
Retraso diagnóstico (días)	6.0±0.9	8.3±0.5	9.0±0.4	0.049
Estancia intrahospitalaria (días)	7.5±3.8	8.2±1.1	7.1±1.1	1.000
Leucocitos al ingreso (por 10 ³ /uL)	72.8±5.6	23.9±1.8	27.7±2.2	<0.001
Linfocitos al ingreso (%)	41.7±2.6	57.7±1.5	58.6±1.4	<0.001
Plaquetas al ingreso (por 10 ³ /uL)	511.4±68.5	499.2±15.4	500.6±15.6	0.426
VSG (mm/hr)	16.9±6.5	7.9±1.1	8.6±1.3	0.003
Procalcitonina sérica (ng/mL)	3.2±4.6	0.2±3.8	0.3±3.3	<0.001

VSG=Velocidad de sedimentación globular

* Media geométrica

1/ Basada en una prueba de Kolmogorov Smirnof para distribuciones diferentes

Tabla 4. Marcadores sanguíneos seleccionados en pacientes con tosferina. HIES, 2009-2013

Variable	N (%)			P ^{1/}
	Defunción n=18	Vivo n=118	Total n=136	
Leucocitos al ingreso				
—Mayor de 100,000	2 (11.1)	2 (1.7)	4 (2.9)	0.146
—75,000 a 99,999	8 (44.4)	2 (1.7)	10 (7.3)	<0.001
—50,000 a 74,999	6 (33.3)	7 (6.0)	13 (9.5)	0.002
—25,000 a 49,999	2 (11.2)	49 (41.9)	51 (37.5)	0.026
—10,000 a 24,999	0 (0.0)	50 (42.7)	50 (36.8)	0.001
—Menor de 10,000	0 (0.0)	6 (5.1)	6 (4.4)	0.717
Trombocitosis (>450,000 por 10 ³ / uL)	9 (50.0)	73 (61.9)	82 (60.2)	0.439
VSG (>15 mm/hr)	8 (44.4)	20 (17.0)	28 (20.5)	0.013
PCT (> 0.5 ng/mL)	12 (66.7)	11 (9.3)	23 (16.9)	<0.001

Tabla 5. Complicaciones clínicas en pacientes con tosferina. HIES, 2009-2013

Variable	N (%)			P ^{1/}
	Defunción [n=18]	Vivo [n=118]	Total n=136	
Neumonía	17 (94.4)	20 (17.0)	37 (27.2)	<0.001
Sepsis	13 (72.2)	11 (9.3)	24 (17.6)	<0.001
Hipertensión pulmonar	6 (33.3)	1 (0.8)	7 (5.1)	<0.001
Hemorragia pulmonar	3 (16.7)	0 (0.0)	3 (2.2)	0.003
Infección nosocomial	1 (5.6)	2 (1.7)	3 (2.2)	0.859
Prolapso rectal	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.7)	n.s.
Hemorragia intracraneana	0 (0.00)	1 (0.8)	1 (0.7)	n.s.
Otras*	8 (44.4)	12 (10.2)	20 (14.7)	0.005

1/Basada en una prueba de χ^2 para diferencia de proporciones

Tabla 6. Hallazgos en la radiografía de tórax* de pacientes con tosferina. HIES, 2009-2013

Variable	N (%)			P ^{1/}
	Defunción [n=18]	Vivo [n=118]	Total [n=136]	
Infiltrado intersticial difuso	14 (77.8)	59 (50.0)	73 (53.7)	0.041
Micro - macronodulaciones	5 (27.8)	12 (10.2)	17 (12.5)	0.051
Radio - opacidad	7 (38.9)	11 (9.3)	18 (13.2)	0.003
Sobredistensión pulmonar ^{2/}	8 (44.4)	23 (19.5)	31 (22.8)	0.077
Otros hallazgos radiológicos ^{3/}	0 (0.0)	22 (18.7)	22 (16.8)	0.308

* Placa de rayos X en posición postero-anterior

1/Basado en una prueba exacta de Fisher

2/ Incluye imágenes de atelectasia, hiperexpansión, horizontalización de espacios intercostales

Tabla 7. Regresión logística bivariada de predictores seleccionados de mortalidad por tosferina. HIES, 2009-2013

Variable	β	SE	RMc	IC 95%
Edad (1=30 días)	0.12	0.16	1.13	(0.99, 1.14)
Sexo (1=Masculino)	-0.39	0.51	0.68	(0.25, 1.83)
Retraso diagnóstico (1= Igual o mayor a 14 días)	0.49	0.67	1.63	(0.46, 1.63)
Neumonía (1=Presente)	2.19	0.53	8.94	(3.17, 25.21)*
Hipertensión pulmonar (1=presente)	1.93	0.56	6.86	(2.28, 20.60)*
Leucocitosis $\geq 50,000 \text{ mm}^3$	2.18	0.41	8.82	(3.97, 19.59)*
Leucocitosis $\geq 75,000 \text{ mm}^3$	1.16	0.31	3.18	(1.73, 5.84)*
Leucocitosis $\geq 100,000 \text{ mm}^3$	0.99	0.52	2.69	(0.97, 7.39)
Trombocitosis $\geq 450,000 \text{ mm}^3$	0.24	0.25	1.27	(0.77, 2.10)

SE=Error estándar; RMc= Razón de momios sin ajustar

* Estadísticamente significativo al 95% de confianza

Tabla 8. Regresión logística multivariada de predictores seleccionados de mortalidad por tosferina. HIES, 2009-2013

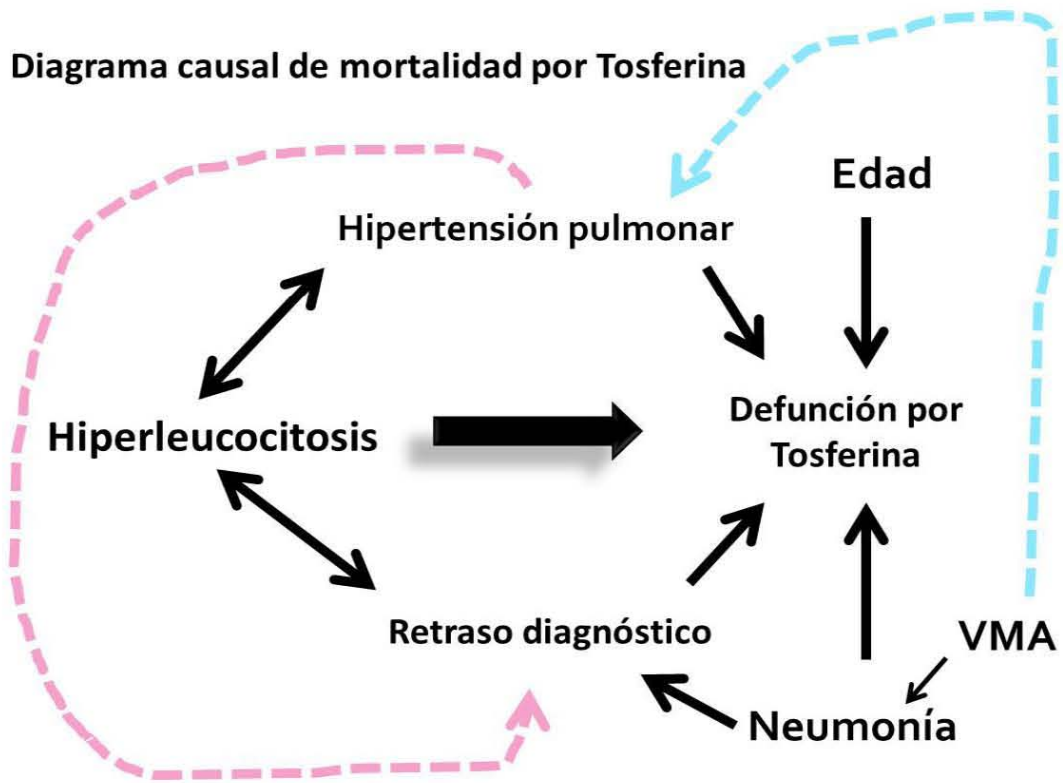
Variable	β	SE	RMa	IC 95%
Leucocitosis $\geq 50,000 \text{ mm}^3$	1.97	0.54	7.17	(2.47, 20.81)*
Leucocitosis $\geq 75,000 \text{ mm}^3$	-0.34	0.62	0.71	(0.21, 2.38)
Neumonía (1=Presente)	1.78	0.60	5.96	(1.84, 19.23)*
Hipertensión pulmonar (1=presente)	0.87	0.73	2.39	(0.57, 10.09)

SE=Error estándar; RMa= Razón de momios ajustada por las variables contenidas en el modelo final

$R^2 = 0.723$ para el modelo completo

χ^2 para el modelo completo = 72.54, $p < 0.001$. *Estadísticamente significativo al 95% de confianza

Diagrama causal de mortalidad por Tosferina



XIII. BIBLIOGRAFIA

- Berger JT, Carcillo JA, Shanley TP, Wessel DL, Clark A, Holubkov R, et al. Critical pertussis illness in children, a multicenter prospective cohort study. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14 (4). doi:10.1097/PCC.0b013e31828a70fe.
- Bhayan GI, Tanir G, Nar-Otgun S, Aydin-Teke T, Metin-Timur O, Öz FN. The clinical characteristics and treatment of pertussis patients in a tertiary center over a four-year period. *Turk J Pediatr* 2012; 54: 596-604
- Burr JS, Jenkins TL, Harrison R, Meert K, Anand KJS, Berger JT et al. The collaborative pediatric critical care research network (CPCCRN) critical pertussis study: collaborative research in pediatric critical care medicine. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12 (4): 387-392
- Campins M, Moreno- Pérez D, Gil- de Miguel A, González Romo F, et al. Tos ferina en España. Situación epidemiológica y estrategias de prevención y control. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Tos ferina. *Enf Infecc Microbiol Clin* 2013; 31 (4): 240-253
- Caro JJ, Getsios D, Payne K, Annemans L, Neumann PJ, Trindale E. Economic burden of pertussis and the impact of immunization. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: S48-S54
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Guidelines for the Control of Pertussis Outbreaks. Centers for Disease Control and Prevention: Atlanta, GA, 2000. Disponible en: <http://www.cdc.gov/pertussis/outbreaks/guide/index.html>. Consultado el día 12 de abril de 2013
- Chacón-Gómez M, Flores-Nava G, Hernández-Delgado L, Lavallo-Villalobos A. Hyperleukocytosis and thrombocytosis in a probable case of whooping cough. *Rev Mex Pediatr* 2003; 70: 77-80
- Cherry JD, Grimprel E, Guiso N, Heininger U, et al. Defining Pertussis Epidemiology. Clinical, Microbiologic and Serologic Perspectives. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: S25-S34
- Cohen-Ganelin E, Davidovits M, Amir J, Prais D. Severe *Bordetella pertussis* infection associated with hemolytic uremic syndrome. *IMAJ* 2012; 14: 456-458
- Cruces P, González M, Maldonado B, Cruces M. Coqueluche grave con hipertensión pulmonar tratado con exanguineotransfusión. *Rev Chil Pediatr* 2005; 76 (5): 513-517
- Donoso AF, Cruces PI, Camacho JF, León JA, Kong JA. Exchange transfusion to reverse severe pertussis-induced cardiogenic shock. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25 (9): 846-848
- Donoso- Fuentes A, Arriagada D, Cruces P. y Díaz F. Coqueluche grave: Estado del arte. *Rev Chil Infectol* 2012; 29 (3): 290-306
- Donoso A, Díaz F. Coqueluche grave: Puesta al día. *Neum Pediatr* 2006; 1(3): 111-119.
- Dotrez-Martínez C, Vega-Mendoza D, Toraño-Peraza G, Alvarez-Carmenate M, Broche-Morera A. Pertussis - like syndrome and whooping cough. *Rev Cub Med Gen Integr.*2012; 28(4); 725-734
- Florens GA, Versteegha, Joop F.P. Schellekensb, Fleerc A, and Roord J. Pertussis: a concise historical review including diagnosis, incidence, clinical manifestations and the role of treatment and vaccination in management. *Rev Med Microbiol* 2005, 16:79-89
- Gómez- Rivera N, García- Zarate MA, Álvarez- Hernández G, Villalobos- García L, Fonseca- Chon I, Cano- Rangel MA, et al. Tos ferina y Síndrome Coqueluchoide en niños menores de 1 año de edad: Factores de riesgo asociados a mortalidad. *Bol Clin Hosp Inf Edo Son* 2011; 28(1): 2- 6
- González-Escudero R, Llorente-Otones L, González-Tomé MI, Negreira- Cepeda S, et al. Tos ferina maligna en un neonato de 25 días. *Acta Pediatr Esp* 2006; 64: 297-299

Greenberg DP, Caro JJ. Health and economic burden of pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24: S55-S57

Grimprel E, Guiso N, Begue P. Tos ferina. *Encycl Méd Chir. Elsevier Paris-France. Pédiatrie* 1997; 4- 280-A-30

Grupo de Expertos en Vacunación contra Tos ferina. Consenso para el diagnóstico clínico y microbiológico y la prevención de la infección por *Bordetella pertussis*. *Salud Pública Mex* 2011; 53:57-65.

Grzeszczak M, Churchwell K, Edwards K, Pietsch J. Leukopheresis therapy for severe infantile pertussis with myocardial and pulmonary failure. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7: 580-2

Grzezk E, Tejza B; Wicinski M, Malinowski B, Szadujkis-Szadurska K, Baran L, et al. Effect of pertussis toxin on calcium influx in three contraction models. *Biomedic Rep* 2014; 2: pp 584- 588

Guiso N, Bassinet L, Reinert P. La tos ferina en el lactante, en el niño y en el adulto. *Enciclopedia Médico-Quirúrgica*. 2004; E- 4; 355-A-05: 1-8

Heininger U. Pertussis: what the pediatric infectious disease specialist should know. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31 (1): 78-79

Hurtado-Mingo A, Mayoral- Cortes JM, Falcón- Neyra D, Merino- Díaz L, Sánchez-Agüera M, Obando I; Características epidemiológicas y clínicas de la tos ferina en los lactantes hospitalizados en Sevilla durante el periodo 2007-2011. *Enf Infec Microbiol Clin*. 2013; 31 (7):437-441

Long SS. Age-specific presentation and burden of pertussis. *Adv Stud Med* 2005; 5 (5A): S449-S454)

Mattoo S, Cherry J. Molecular Pathogenesis, Epidemiology, and Clinical Manifestation. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18:326-382

Mikelova L, Halperin L, Scheifele D, Smith B, Ford-Jones E, Vaudry W, et al. Predictors of death in infants hospitalized with pertussis. *J Pediatr* 2003; 143: 576-581.

Namachivayam P, Shimizu K, Butt K. Pertussis: severe clinical presentation in pediatric intensive care and its relation to outcome. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8: 207-211

Oñoro G, Salido AG, Martínez LM, Cabeza B, et al. Leukoreduction in patients with severe pertussis with hiperleukocytosis. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 3 (8):873-876

Paddock C, Sanden G, Cherry, Gal A, Langston C, Tatti K, et al. Pathology and pathogenesis of fatal *Bordetella pertussis* infection in infants. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 328- 38

Pierce C, Klein N, Peters M. Is leukocytosis a predictor of mortality in severe pertussis infection? *Intens Care Med* 2000; 26: 1512-1514

Quián J, Fernández A, Ferre A, Payseé S, et al. Tos convulsa grave con hiperleucocitosis e hipertensión pulmonar. *Arch Pediatr Urug* 2013; 84 (3): 206-209.

Rowlands HE, Goldman AP, Harrington K, Karimova A, Brierley J, Cross N, et al. Impact of Rapid Leukodepletion on the Outcome of Severe Clinical Pertussis in Young Infants. *Pediatr* 2010; 126; 816-827

Sistema Nacional de Salud. Procesos R-02 Vigilancia y control en salud pública: Protocolo de vigilancia y control de tos ferina. Versión 02, Colombia. 2013 – Mar – 22 PRO-R02.0000-013, 1-29.

Suarez-Idueta L, Herbas-Rocha I, Gómez-Altamirano CM, Richardson-LópezCollada V. Tosferina, un problema de salud pública vigente en México. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2012; 69(4): 314- 320

Surridge J, Segedin ER, Grant CC. Pertussis requiring intensive care. *Arch Dis Child* 2007; 92: 970-975

Tan T, Trindade E, Skowronski. Epidemiology of Pertussis. *Pediatr Infect Dis J* 2005; 24:S10-S18

Tozzi E, Pastore L, Ciofi ML, Salmaso S. Diagnosis and management of pertussis. *Can Med Assoc J* 2005; 174(4): 509- 15

Villalobos- Pinto E, Martínez- Villanueva J, Cano Fernández J, Flores Pérez P, Sánchez-Bayle M. Factores de riesgo de complicaciones y duración del ingreso hospitalario en pacientes con tos ferina. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2012; 14: 207- 15

Wood N, McIntyre P. Pertussis: review epidemiology, diagnosis, management and prevention. *Paediatr Resp Rev* 2009; 9: 201- 212

1. Datos del Alumno	
Autor	Armando Martínez López
Teléfono	4431828630
Universidad	Universidad Michoacana de San Nicolás de Hidalgo
Facultad	Facultad de Medicina: Ignacio Chávez
Número de Cuenta	512221665
2. Datos del Director	Dr. Gerardo Álvarez Hernández Jefe del servicio de Epidemiología, HIES
3. Datos de la Tesis	
Título	PREDICTORES ASOCIADOS A LA MORTALIDAD POR TOS FERINA. HIES, 2009-2013
Número de Páginas	34