

+ -



UNIVERSIDAD NACIONAL AUTÓNOMA DE MÉXICO

Facultad de Medicina
División de Estudios de Posgrado e Investigación

Secretaría de Salud de México

Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias
Ismael Cosío Villegas

**Factores asociados a síndrome coqueluche y coqueluchoide en
población pediátrica**

Tesis de Posgrado
Para obtener el título de especialista en
Neumología Pediátrica

Presenta:

Dra. Juliana Taborda Merchán

Tutor:

Dra. Rosangela Del Razo Rodríguez

Co-Tutor:

Dr. Alejandro Alejandro García

Ciudad de México, a 22 de Octubre del 2021.





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.

+-



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 está 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.

+ -

Dr. Juan Carlos Vázquez García
Dirección de Enseñanza
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

Dra. María del Carmen Cano Salas
Subdirectora de Enseñanza
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

Dra. Dayanna Lorelly Álvarez Monter
Jefe del Departamento de Formación de Posgrado
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

Dr. Alejandro Alejandro García
Jefe de Departamento de Neumología Pediátrica y Co-tutor
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

+ -

Dra. Rosangela Del Razo Rodríguez
Médico Adscrito del Servicio de Neumología Pediátrica
Tutor de Tesis
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

Dra. Dra. Laura Elena Carreto Binhagi.
Infectologa Peditra e investigadora en Ciencias Médicas, Depto. de Investigación en
Microbiología
Colaborador de Tesis
Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas

+-

AGRADECIMIENTOS

Agradezco primero a Dios por darme fortaleza en este camino, por mostrarme día tras día que los sueños se hacen realidad, aunque a veces vengan en presentaciones inesperadas. Agradezco a mi familia, mi pilar, mi ancla, mi guía, sin ellos y sin su apoyo incondicional y amor eterno este proyecto de vida jamás hubiera podido llegar a su fin.

Gracias al Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, por permitirme vivir esta experiencia, por el fortalecimiento de mis capacidades, por la excelencia académica impartida y el compromiso permanente para brindarme la mejor educación, hace dos años elegí el instituto y lo hice parte de mi proyecto de vida y hoy puedo decir con toda seguridad que seguirá siendo mi mejor elección.

Al Dr. Alejandro Alejandro García por ser la base de este equipo de neumología pediátrica. A la Doctora Rosángela del Razo Rodríguez porque su dedicación, su profesionalismo, su inteligencia y entrega, hicieron de estos años una experiencia sumamente gratificante.

A cada una de las personas que se toparon en mi camino estos dos años y permitieron el fortalecimiento de mis conocimientos y el cumplimiento de mi proyecto de vida infinitas gracias hoy y siempre.

“Todos llevamos dentro una insospechada fuerza, que emerge cuando la vida nos pone a prueba”

-Isabel Allende-

+-

Tabla de contenido

<i>RESUMEN</i>	7
MARCO TEÓRICO	8
Epidemiología	8
Etiopatogenia	9
Presentación clínica.....	11
Diagnóstico.....	14
Tratamiento.....	15
Prevención.....	15
PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA	18
PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN	188
JUSTIFICACIÓN	188
HIPÓTESIS	19
OBJETIVOS	19
Objetivo Principal	19
Objetivos Específicos.....	19
MATERIAL Y MÉTODOS	19
Diseño del estudio	19
Descripción general del estudio	19
A. Lugar de estudio	19
B. Descripción de la población de estudio.....	19
C. Criterios de inclusión y exclusión.....	20
D. Captura, procesamiento, análisis e interpretación de la información	20
E. Descripción de las variables	20
Variables independientes	20
Variables dependientes	20
F. Recursos Humanos.....	23
IMPLICACIONES ÉTICAS	23
Confidencialidad de la información	24
Formación de nuevos recursos humanos durante el proyecto.....	24
RESULTADOS	25
CONCLUSIONES	32
BIBLIOGRAFÍA	33
ANEXO 1. DICTÁMEN DE APROBACIÓN	37

+-

RESUMEN

La tos ferina o coqueluche, es una enfermedad respiratoria aguda, contagiosa y prevenible por vacunación, subdiagnosticada, con una alta morbi-mortalidad. Hasta el momento, tenemos poca información sobre los factores asociados a estos síndromes en México, por lo que consideramos la realización de este proyecto para obtener la información necesaria para la descripción de esta patología en población pediátrica. En Latinoamérica existe poca notificación de casos, reportándose brotes epidémicos cada 3 a 5 años atribuibles a que las vacunas disponibles proporcionan protección menor a formas de presentaciones intermedias, probablemente debido a un número creciente de cepas de *Bordetella pertussis* con alta inmunogenicidad y nuevos mecanismos de patogenia. En el 2011, en México, se agregó la prueba de PCR aumentando 19% los casos notificados anualmente.

La tos ferina y el síndrome coqueluchoide siguen siendo un problema de salud pública, con elevada morbilidad en la edad pediátrica, y que en países como México representa un alto índice de hospitalización, por lo que se requiere la descripción de los principales aspectos clínicos y paraclínicos de la enfermedad con el fin de evitar complicaciones graves y fomentar medidas de prevención limitando así, la diseminación en la población pediátrica. Dado que, en México, existen pocos reportes de series de casos y estudios epidemiológicos pequeños sobre la patología, proponemos este estudio para caracterizar Es un estudio descriptivo, observacional, retrospectivo, transversal.

MARCO TEÓRICO

Introducción

La tos ferina o coqueluche, es una enfermedad respiratoria aguda, altamente contagiosa, inmunoprevenible, conocida así clásicamente, debido a su tos característica, con una alta morbi-mortalidad a nivel mundial (1)(2); es una enfermedad endémica en todos los países del mundo descrita durante la primera mitad del siglo XX y que además presenta ciclos epidémicos cada 3 a 5 años, incluso después de la implementación de programas de vacunación efectivos (3).

Epidemiología

La Organización Mundial de la Salud (OMS) estimó 89,000 muertes debidas a esta enfermedad en 2008 y reportó un total de 143,661 casos a nivel mundial en 2017, siendo las tasas más altas de reporte en menores de un año de edad, donde se ha evidenciado un comportamiento más agresivo y con alta mortalidad (4); con la introducción de la vacunación contra *Bordetella pertussis*, la epidemiología de las infecciones notificadas ha cambiado: en Estados Unidos en la década de 1990, más de la mitad de los casos reportados ocurrieron en adolescentes entre 11 y 19 años de edad, siendo estos grupos de edad reservorios para la infección en lactantes y preescolares; se estima a nivel mundial una incidencia actual de 16 millones de casos anuales y alrededor de 200 mil defunciones, ocupando esta entidad el quinto lugar entre las causas de muerte por enfermedades inmunoprevenibles en niños menores de 5 años de edad (5)(6). En particular, en Latinoamérica existe poca notificación de casos de tos ferina, desde el inicio de la vacunación en dicha región aproximadamente en 1950, sin embargo, en los últimos 20 años se han reportado brotes epidémicos, por ejemplo, se detectó un brote de 2011 a 2012 en muchos países de la zona, lo que significó un número importante de casos reportados en menores de 5 años de edad y muertes en menores de 3 meses; dicha predisposición se pudiera atribuir a que las vacunas disponibles actualmente proporcionan buena protección contra formas típicas, pero sustancialmente menor a formas de presentaciones intermedias, lo que sugiere que aunque la vacunación en países de Latinoamérica tiene altas coberturas, la transmisión de la infección continua, probablemente debido a un número creciente de cepas de *Bordetella pertussis* con alta inmunogenicidad y nuevos mecanismos de patogenia que aún se están dilucidando (7)(8)(9).

En el 2011, en México, cuando se agregó la prueba de PCR al abordaje diagnóstico de la tos ferina, se produjo un aumento del 19% de los casos notificados anualmente, siendo la mayoría de estos, detectados en menores de 1 año de edad, sin embargo, esta enfermedad sigue teniendo bajas tasas de notificación en cuanto a la mortalidad asociada en el país. En un estudio realizado en diferentes centros de la República Mexicana, durante un periodo de 3 años, se encontró que el 6.7% de los niños en ese grupo etario falleció por tos ferina grave; en consecuencia se recomendó la vacunación materna como estrategia de salud pública, con el fin de prevenir muertes en lactantes menores de 3 meses de edad, sin embargo, la cobertura ha mostrado ser inadecuada hasta la fecha, lo que favorece la prevalencia persistente de la enfermedad en pacientes pediátricos (10)(11).

+-

Etiopatogenia

La mayoría de las enfermedades humanas son causadas por el cocobacilo gramnegativo, aeróbico, pleomórfico *Bordetella pertussis*, un patógeno humano estricto, sin reservorio animal o ambiental y en menor medida es causada por *Bordetella parapertussis* (2), adicionalmente se han descrito seis especies de *Bordetella*, como son *Bordetella bronchiseptica*, *Bordetella avium*, *Bordetella hinzii*, *Bordetella holmesii*, *Bordetella trematum* y *Bordetella petrii* (2)(12)(13); tres de estas especies (*Bordetella parapertussis*, *Bordetella bronchiseptica* y *Bordetella holmesii*), pueden causar enfermedades respiratorias en humanos, principalmente en inmunodeprimidos (9). *Bordetella parapertussis* puede causar un espectro de enfermedades que van desde una enfermedad inespecífica del tracto respiratorio superior hasta una entidad clínicamente indistinguible de la tos ferina clásica (2)(9). Existen diferentes factores de virulencia de origen proteico en su mayoría, responsables de la patogenia de la enfermedad causada por *Bordetella pertussis*, dichos factores tienen propiedades antigénicas y son biológicamente activos, entre ellos podemos encontrar las fimbrias que son proyecciones altamente inmunogénicas y de adherencia, la hemaglutinina filamentosa que actúa como factor de unión de la *Bordetella*, siendo el componente principal acelular de la mayoría de las vacunas, la pertactina es una proteína de la membrana externa que le permite resistir el aclaramiento mediado por neutrófilos (14), la toxina pertussis es una proteína de secreción con actividad ribosiladora de adenosin difosfato (ADP), compuesta por 2 subunidades, la tipo A es enzimáticamente activa y la B es una estructura con forma de anillo que se une a la membrana de las células para facilitar el ingreso de la unidad A, una vez que penetra a nivel intracelular causa diferentes efectos biológicos por vías de transducción como son la sensibilización a la histamina, el aumento de la secreción de insulina, altera la respuesta inmune al inhibir la quimiotaxis y la secreción de enzimas lisosomales por neutrófilos y macrófagos; entre otros de los efectos generados por esta toxina están el bloqueo de los receptores β_2 adrenérgicos y los receptores D2 de dopamina, siendo este efecto responsable en parte de la resistencia a las catecolaminas observada en los casos graves; la toxina pertussis además está asociada con la mortalidad en los lactantes pequeños y es exclusiva de *Bordetella pertussis*, es responsable de la leucocitosis con predominio de linfocitos observada en las infecciones graves. Esto no se debe a un aumento de su producción, sino a una mayor migración desde sitios extravasculares, acrecentando su número absoluto en circulación al estar disminuida también la quimiotaxis y migración (15). La leucocitosis extrema, que se observa con mayor frecuencia en lactantes pequeños con tos ferina, puede provocar la obstrucción de pequeños vasos pulmonares y provocar hipertensión pulmonar grave (16)(17), falla respiratoria y muerte. Otro factor de virulencia es la toxina adenilato ciclasa, una enzima extracitoplasmática que altera la función de las células inmunitarias del huésped, ésta ingresa a los neutrófilos y cataliza en forma excesiva la producción de AMP cíclico (cAMP), intoxicando a la célula y comprometiendo la fagocitosis; además de ésta, la citotoxina traqueal y la toxina dermo-necrótica ciclasa se han implicado en el daño tisular local del tracto respiratorio (2)(13)(18).

+-

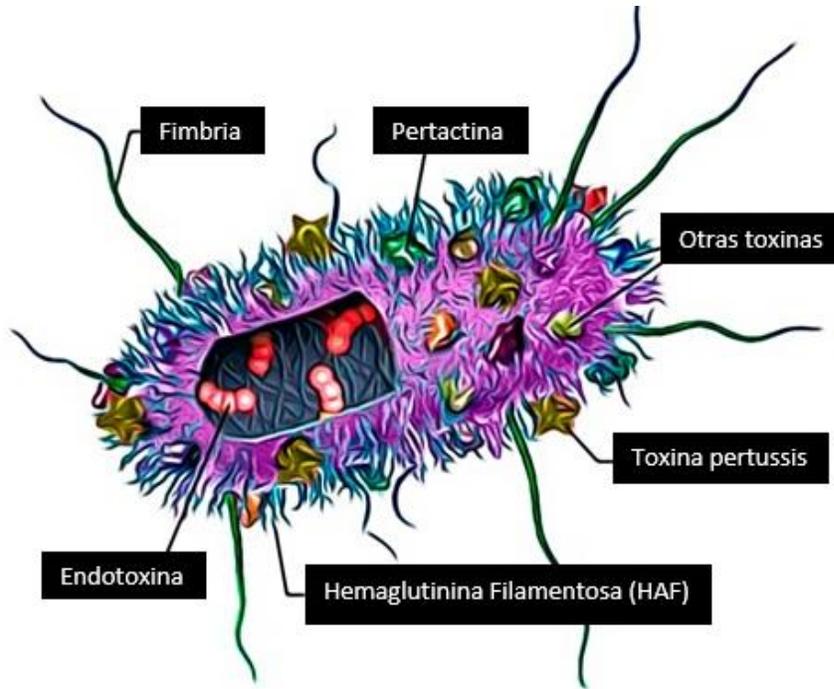


Figura 1. *Bordetella pertussis* y sus principales toxinas.

El mecanismo exacto de patogénesis no se comprende completamente; se conoce que la infección inicia en el epitelio del tracto respiratorio por la unión de *Bordetella pertussis* a las células ciliadas del mismo desencadenando una respuesta inmune y citotóxica variada (19), sin invasión a la submucosa, ni acceso al torrente sanguíneo; además se desconoce la causa de la tos paroxística característica de la enfermedad, al parecer la bradicinina puede desempeñar un papel fundamental en su desarrollo, ya que esta aumenta su concentración durante la infección, activando vías aferentes sensoriales implicadas en el desarrollo de la tos. Además, diferentes estudios en animales han demostrado que la infección natural se asocia con una fuerte respuesta de la IgA secretora en las vías respiratorias superiores e inferiores y la estimulación de células T de memoria; además se ha informado recientemente que estas estimulan la liberación de CD69, CD4, interleucina 17 e interferón gamma (20) (21). Toda esta respuesta secundaria a la infección natural por *Bordetella pertussis*, según estudios, no asegura una protección permanente contra la tos ferina, varios estudios han documentado que un segundo episodio de tos ferina puede ocurrir algunos años después del primero, las estimaciones actuales de la duración de la protección debida a la infección natural oscilan entre 7 y 10 años (22).

+ -

Patogenia de la tos ferina

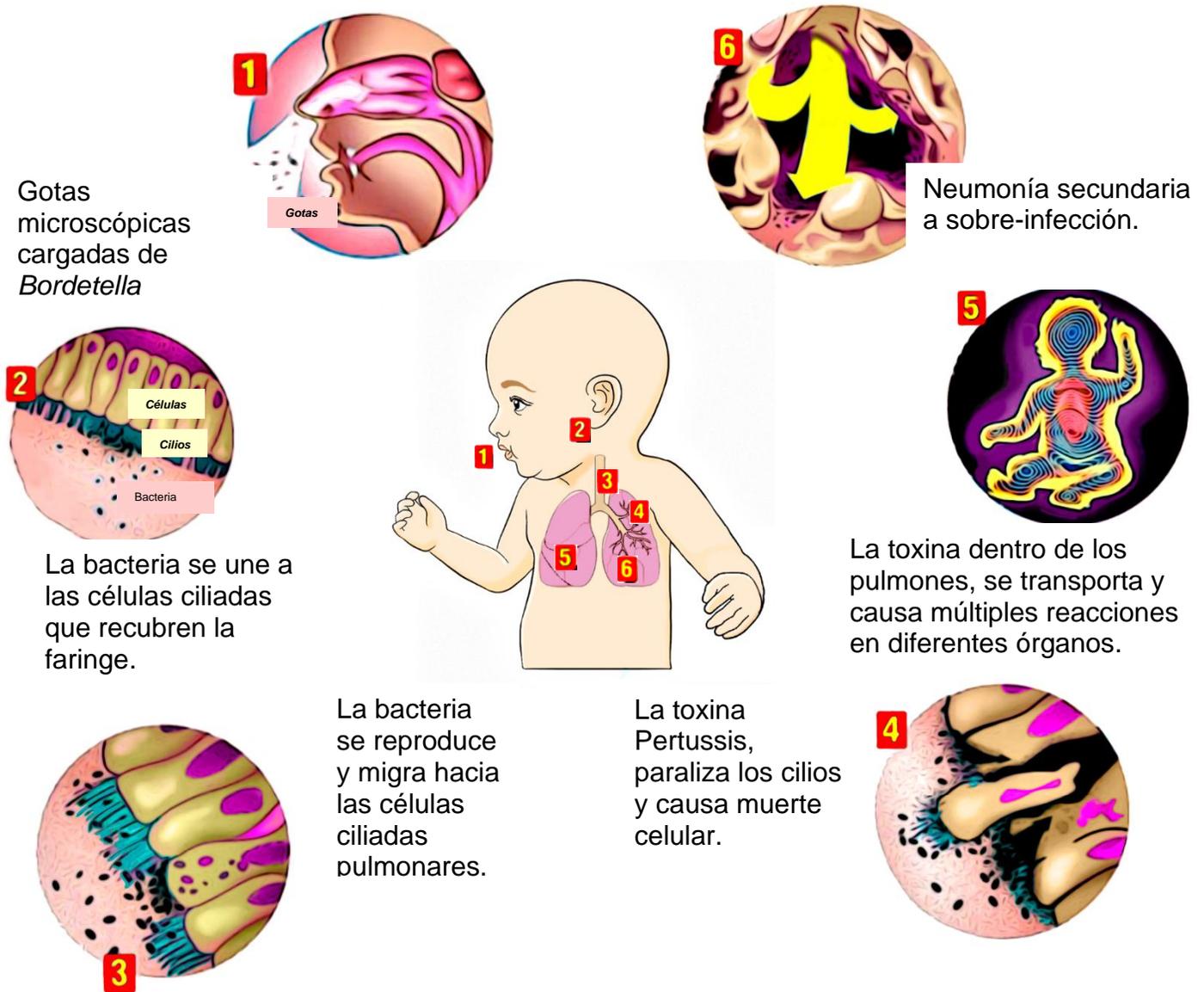


Figura 2. Fisiopatología de la tos ferina.

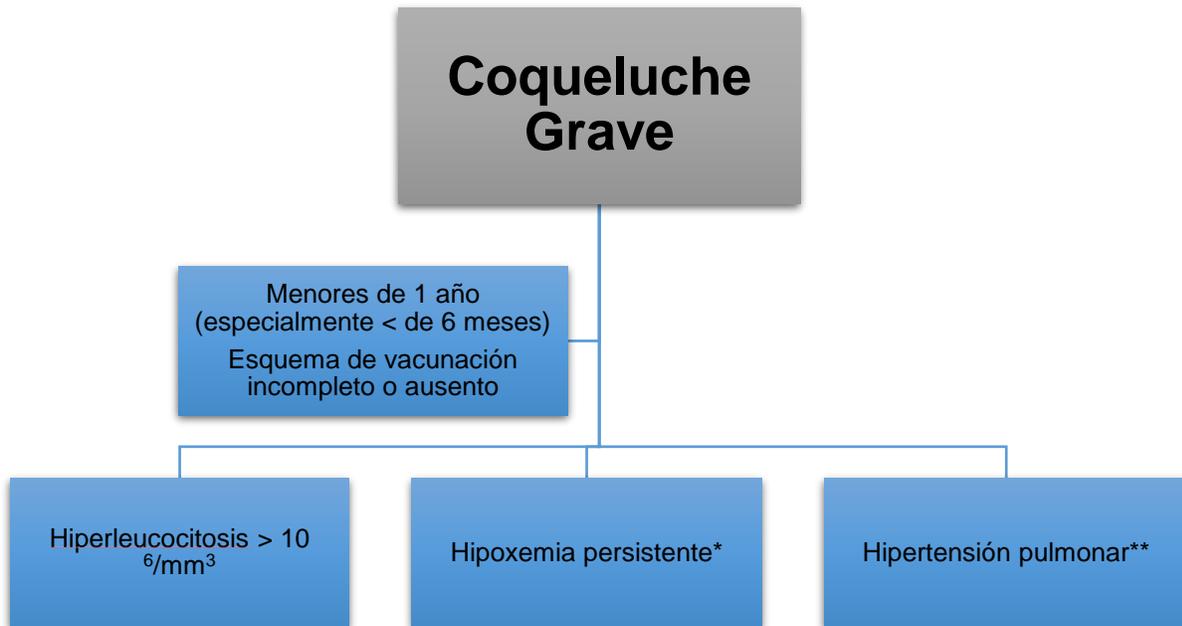
Presentación Clínica

La presentación clínica típica de la tos ferina se manifiesta habitualmente en niños no vacunados, con un periodo de incubación de 7 a 10 días, donde los pacientes afectados son altamente contagiosos y pueden propagar rápidamente la enfermedad de persona a persona a través del contacto con gotitas en el aire; la presentación habitual se da en **tres fases**: catarral, paroxística y de convalecencia; la *fase catarral* es un síndrome clínico leve, inespecífico, que dura aproximadamente de 1 a 2 semanas, donde

+-

encontramos congestión nasal, coriza, rinorrea, lagrimeo con inyección conjuntival y odinofagia, todo un conjunto de síntomas similares al resfriado común, además puede hallarse leucocitosis importante con predominio de linfocitos, es importante tener en cuenta que la fiebre no es un síntoma común y puede sugerir infección secundaria tardía; la *fase paroxística* que puede tener una duración de 2 a 6 semanas, se caracteriza por un aumento en la frecuencia y la intensidad de la tos, con paroxismos que van de 5 a 10 episodios, seguido de estridor inspiratorio y habitualmente emesis posterior a los accesos de tos, dichos paroxismos pueden aparecer ante la exposición a diferentes estímulos como son el beber y estrés físico o emocional; la última fase es la de *convalecencia* que suele tener una duración de 1 a 12 semanas y se caracteriza por la disminución de la frecuencia y la intensidad de la tos, en algunos pacientes esta puede extenderse por varios meses y presentarse exacerbaciones por infecciones virales subsecuentes (23)(24)(25). La presentación clínica en preescolares, escolares y adolescentes, inmunizados y no inmunizados suele ser variable e inespecífica, con tasas de morbi-mortalidad más bajas (22) a diferencia de lo que ocurre en recién nacidos y lactantes (14)(26)(27), en los que se desarrolla una enfermedad grave y potencialmente mortal; un hallazgo directamente relacionado con la mortalidad en este grupo de edad y que ha sido ampliamente estudiado, es el recuento excesivamente elevado de los glóbulos blancos a expensas de linfocitos, donde se han expuesto valores de leucocitos por encima de 30,000 a más 100,000 células/mm³, siendo este hallazgo directamente asociado con el desarrollo de hipertensión pulmonar grave, falla respiratoria y muerte. Dentro de los factores de riesgo asociados con el desarrollo de enfermedad grave en este grupo de edad, se han identificado la prematurez, el bajo peso al nacer, el sexo masculino, bajo nivel socioeconómico y una edad menor a 3 meses (28)(29)(30). De esta forma se define coqueluche grave como el cuadro caracterizado por falla respiratoria, hipoxemia refractaria e hipertensión pulmonar. Esta hipoxia y acidosis respiratoria (pH <7.3, pCO₂ > 50mmHg) refractarias, generan vasoconstricción pulmonar que más el incremento de la masa leucocitaria, condicionan una reducción del flujo sanguíneo pulmonar, exacerbando la hipoxemia y causando finalmente falla cardíaca, choque, síndrome de distrés respiratorio agudo y muerte (15)(31). Dentro de las complicaciones a tener en consideración la más común es la neumonía seguida de la otitis media aguda, la hemorragia conjuntival, convulsiones secundarias a encefalopatía hipóxica, hematoma subdural; además se han identificado coinfecciones con virus respiratorios como son el virus sincitial respiratorio, adenovirus y virus de la influenza y patógenos bacterianos respiratorios como el *Streptococcus pneumoniae* y *Haemophilus influenzae* considerando que estos últimos no necesariamente contribuyen a la gravedad de la tos ferina *per se* (32)(33)(34).

+ -



*Hipoxia y acidosis respiratoria (pH <7.3, pCO₂ > 50mmHg).

**Presión arterial pulmonar (PAP) media (PAPm) ≥ 25 mmHg en reposo, calculada mediante cateterismo cardíaco derecho.

Figura 3. Factores asociados a Síndrome Coqueluche Grave. Tomado de: Rev Chilena Infectol 2012;29(3): 290-306.

El término síndrome coqueluchoide se ha utilizado de forma global para incluir a aquellos pacientes que presentan un cuadro clínico indistinguible de la tos ferina, pero en donde el cultivo y la PCR para *Bordetella pertussis* resultaron negativos y cuya etiología corresponde a otros agentes virales y bacterianos, tales como otras especies de *Bordetella*, Adenovirus, Virus Sincitial Respiratorio, Bocavirus, Influenza (35) y agentes bacterianos como son *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae*, *Mycobacterium tuberculosis*, *Moraxella catarrhalis* y hongos endémicos (36)(37)(38); se ha evidenciado que el síndrome coqueluchoide afecta en mayor medida a pacientes menores de 12 meses de edad, esto se debe a las características anatómicas propias de la vía respiratoria, debilidad muscular, inmadurez mucociliar que hacen que en este grupo de edad se presenten complicaciones pulmonares similares a las de la tos ferina, sin embargo, se ha identificado que en el síndrome coqueluchoide no se observa un recuento tan elevado de glóbulos blancos, en comparación con la tos ferina probablemente por la ausencia de la toxina Pertussis presente en *Bordetella Pertussis* (39), además en diferentes estudios se ha demostrado que no hay cambios en las pruebas de funcionamiento hepático como se suele ver en la tos ferina, solo se ha hallado un discreto aumento de la creatin-kinasa, además se encontró que no hay repercusión en los recuentos de CD3, CD4 y CD8 en relación con la tos ferina donde dichos valores están aumentados (40)(41). La utilidad de los estudios radiológicos en la tos ferina es

+-

escasa, se debe realizar radiografía de tórax solo en los pacientes con casos graves o en los que se sospechen complicaciones pulmonares, donde se pueden observar datos como consolidación, atelectasia o linfadenopatías hiliares; el uso de la tomografía axial computarizada no está indicada de forma rutinaria en los pacientes con tos ferina (38).

Microorganismos etiológicos del síndrome coqueluche*	Microorganismos etiológicos del síndrome coqueluchoide**
<i>Bordetella parapertussis</i>	Influenza/parainfluenza
<i>Bordetella bronchiseptica</i>	Adenovirus
<i>Bordetella holmesii</i>	Virus sincitial respiratorio
	<i>Mycoplasma pneumoniae</i>
	<i>Mycobacterium tuberculosis</i>
	<i>Moraxella catarrhalis</i>

Tabla 1. Etiología del síndrome coqueluche y coqueluchoide. Tomado de: Tao Y; Tang M, Luo L; *et al.* Ann Transl Med 2019;7(18):443.

Diagnóstico

El diagnóstico clínico de tos ferina y síndrome coqueluchoide es indistinguible como se comentó previamente, ya que ambas entidades tienen manifestaciones clínicas similares, según la OMS ambas tienen al menos tos de dos semanas de duración, más uno de los siguientes criterios clínicos: paroxismos, estridor inspiratorio o emesis posterior al episodio tusígeno (24)(26). En el caso particular de la tos ferina se hace el diagnóstico en un paciente con un cuadro respiratorio compatible más un cultivo positivo para *Bordetella pertussis* o reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva o asociación epidemiológica con un caso confirmado (2)(18)(27). *Bordetella* puede recuperarse de muestras nasofaríngeas, con la mayor probabilidad de aislamiento dentro de las primeras 3 semanas de iniciada la tos, tanto en cultivos como en la prueba de PCR. Posterior a este periodo de tiempo, y si aunado a esto estamos ante un paciente mayor de un año de edad, el estudio de elección para confirmar el diagnóstico es la determinación de anticuerpos específicos para *Bordetella*. En la enfermedad clásica en niños, el cultivo será positivo en aproximadamente el 80% de los casos si la muestra se obtiene dentro de las 2 semanas posteriores al inicio de la tos y no se han administrado antibióticos previamente (42). En algunos países de Europa, como Francia, la definición clínica de la tos ferina se describe como un cuadro de tos con duración mayor a 14 días asociado a paroxismos, cianosis, vomito o apnea, con un cultivo o PCR positivo para *Bordetella pertussis* para menores de tres años o un título de anticuerpos contra *Bordetella pertussis* superior a 100 UI/ml para mayores de tres años de edad que cuentan con vacunación previa.

+-

Tratamiento

Se recomienda el tratamiento con antibióticos para los casos confirmados de tos ferina y la profilaxis para los contactos cercanos. Desde 1970, los macrólidos han sido la terapia de elección y han demostrado mejoría en la gravedad de la enfermedad, así como reducción de los síntomas clínicos; eliminando de la nasofaringe a la *Bordetella pertussis* y de esta forma, se ha acortado el tiempo de infectividad y disminuido la diseminación secundaria cuando se prescriben de forma temprana. Al comenzar el tratamiento después de tres semanas de tos paroxística impacta poco en el curso de la enfermedad ya establecida, pero sí parece acelerar la negatividad en el cultivo y disminuye la propagación a otros individuos susceptibles (27)(29). La eritromicina en ciclos de 7 a 14 días, la azitromicina por 5 días, la claritromicina por 7 días, han demostrado ser efectivas para el tratamiento de la tos ferina y su elección está condicionada por la tolerabilidad de los pacientes a las mismas; como alternativa al tratamiento en caso de intolerancia a los macrólidos, se cuenta con el trimetoprim-sulfametoxazol por 14 días de tratamiento, recomendado en mayores de 2 meses de edad; hasta la fecha no se han documentado tasas de resistencia significativas a los macrólidos por lo que continúan siendo la primera línea de tratamiento contra la tos ferina; además ha mostrado altas tasas de erradicación de *Bordetella pertussis* del tracto respiratorio por lo que posterior al tratamiento no se requiere continuar aislamiento (43).

Además de la terapia con antibióticos, las medidas de sostén son fundamentales en el manejo del paciente hospitalizado con el diagnóstico de tos ferina, dentro de estas se incluyen una adecuada nutrición e hidratación, así como evitar situaciones que desencadenen estrés; el oxígeno en particular para los bebés con neumonía y dificultad respiratoria por infecciones graves, además puede ser necesaria la ventilación mecánica invasiva (44)(45). Los lactantes con enfermedad grave que desarrollan hipertensión pulmonar grave e insuficiencia respiratoria y cardiovascular, responden mal a los vasodilatadores y con frecuencia requieren oxigenación por membrana extracorpórea, los datos sugieren que la hipertensión pulmonar refractaria es el resultado de la leucocitosis extrema con linfocitosis; por lo tanto, las medidas de reducción de leucocitos como son la leucofiltración y la exanguinotransfusión, son pautas de manejo importantes a considerar. La exanguinotransfusión es una herramienta terapéutica útil para el manejo de estos pacientes, pudiendo ser mejor que la leucofiltración porque elimina de forma eficaz la toxina Pertussis circulante, reduciendo el número de leucocitos circulantes y mejorar así la insuficiencia cardíaca y pulmonar (17)(29). El uso de corticoides en el tratamiento de la tos ferina no ha demostrado acortar el tiempo de hospitalización y por el contrario aumentó la mortalidad según lo evaluado en diferentes estudios, también se ha sugerido que el uso de salbutamol no muestra beneficio clínico estadísticamente significativo (44).

Prevención

Posterior al descubrimiento del agente causal de la tos ferina, se desarrolló la primera vacuna de células compuestas, dicha vacuna se creó al inactivar a la *Bordetella pertussis* con calor o formalina, induciendo a la formación anticuerpos tipo IgG1, IgG2 e IgG3, lo que sugiere una fuerte respuesta Th1, es por esto que a mediados del siglo XX fue

+-

comercializada en combinación con toxoide tetánico y diftérico como DTP, mostrando desde su introducción a nivel mundial en 1950, altas tasas de eficacia e inmunogenicidad a largo plazo, posterior a la aplicación de la tercera dosis y sobre todo adecuada cobertura para evitar casos de tos ferina grave. Además, se conoce que las citocinas Th1 desempeñan un papel importante en la protección contra la tos ferina, este parece ser un hallazgo que puede explicar aún más la mejor protección que ofrecen las vacunas de primera generación. Sin embargo, en los años setenta, varios países del mundo lanzan una alerta mundial en contra de la vacuna por sus reacciones adversas locales y posible encefalopatía, lo que genera pánico a nivel mundial, siendo suspendida su aplicación en varios países por lo que se hizo necesario producir una segunda generación de la vacuna, compuesta por cinco antígenos purificados de *Bordetella Pertussis*; entre los más característicos encontramos a la toxina Pertussis y la hemaglutinina filamentosa en combinación con toxoide tetánico y diftérico (DTaP) (46). La respuesta inmune de esta generación de vacunas, mostró un componente mixto de células Th2 y Th17, además se halló un incremento en la liberación de células T CD4 +, que producen altas concentraciones de IL 4 e IL 5 y bajas cantidades de interferón gamma; esta vacuna acelular mostró ser menos reactogénica e igual de efectiva contra *Bordetella Pertussis*, sin embargo, cabe resaltar que diferentes estudios han demostrado una duración mucho menor de la inmunidad a largo plazo al usar esta vacuna en comparación a la de células completas (47).

A pesar de esto, la tendencia mundial iniciada en el siglo XXI ha sido la introducción y comercialización de este tipo de vacuna, ya que ha mostrado adecuada eficacia y mejor tolerancia en cuanto a las reacciones locales evidenciadas con la vacuna de células completas (48)(49). A pesar de que la cobertura a nivel mundial es alta, puede haber variaciones regionales que conduzcan a casos esporádicos de tos ferina y brotes de la enfermedad. Es indiscutible entonces que la vacuna óptima contra la tos ferina, sería aquella que indujera respuesta tanto sistémica como en la mucosa respiratoria como ocurre en la infección natural; lo que conduciría a una protección a largo plazo, tanto contra la enfermedad como contra la infección; tal vacuna podría resultar en una mejor aceptación a nivel mundial (50)(51).

El resurgimiento de la tos ferina

El resurgimiento de la tos ferina, observado en los últimos años parece ser un fenómeno complejo pero real, resultante de varios factores, entre ellos se destaca que los genes que codifican a antígenos incluidos en las vacunas acelulares han evolucionado a tasas más altas que otros genes que codifican proteínas de superficie no vacunales y de esta forma parecen favorecer a la adaptación de las cepas de *Bordetella pertussis* con la aparición de cepas mutadas, además de la falta de respuesta inmunitaria de las mucosas después de la administración de vacunas acelulares lo que favorece a la infección, la colonización persistente y la transmisión del patógeno, sin embargo, aún se requieren más estudios para dilucidar dicha teoría (52).

La inmunidad menguante después de la vacunación acelular deja a los adolescentes y adultos susceptibles a la infección por *Bordetella pertussis*, por lo que se han implementado diferentes medidas de prevención contra la tos ferina, entre ellas destacan las recomendadas en el 2006 por el Comité Asesor sobre Prácticas de

+-

Inmunización del Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés), donde se indica la vacunación rutinaria en este grupo de edad con toxoide tetánico, toxoide diftérico y Pertussis acelular, dicha medida ha mostrado menor transmisión en este grupo etario. Otra medida preventiva a destacar es la vacunación materna que se ha asociado con niveles significativamente altos de anticuerpos contra la tos ferina al nacer, tanto en las madres como en los recién nacidos, disminuyendo así los casos de tos ferina grave en recién nacidos (53).

La tos ferina y el síndrome coqueluchoide siguen siendo un problema de salud pública, con elevada morbilidad en la edad pediátrica, por lo que requieren de una adecuada identificación clínica y abordaje integral, con el fin de evitar complicaciones graves, además de fomentar medidas de prevención para evitar la diseminación.

+-

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

La tos ferina o coqueluche, es una enfermedad respiratoria aguda, contagiosa y prevenible por vacunación, que si bien, requiere notificación epidemiológica, se considera subdiagnosticada por su evolución hacia la mejoría en la mayoría de los casos, sin embargo, existen reportes de una alta morbi-mortalidad a nivel mundial, es por esto que la atención hospitalaria debe ir encaminada a la caracterización adecuada de los pacientes con síndrome coqueluche y coqueluchoide, ya que al valorar a la mayoría de estos no se tienen en cuenta parámetros clínicos, paraclínicos y las complicaciones potencialmente mortales asociadas en estos pacientes.

Hasta el momento, tenemos poca información sobre los factores asociados a estos síndromes en México, por lo que consideramos la realización de este proyecto para obtener la información necesaria para la descripción de esta patología en población pediátrica.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuáles son los factores asociados a síndrome coqueluche y coqueluchoide, en pacientes pediátricos de nuestra población?

JUSTIFICACIÓN

La tos ferina y el síndrome coqueluchoide siguen siendo un problema de salud pública, ya que se considera endémica a nivel mundial, pero con brotes epidémicos cada 3 a 5 años en múltiples países, a pesar de contarse con vacunas disponibles y acceso a reportes epidemiológicos para tratar de limitar la propagación. Sabemos que es una enfermedad con elevada morbilidad en la edad pediátrica, y que en países como México representa un alto índice de hospitalización, por lo que se requiere de una adecuada descripción de los aspectos epidemiológicos como son datos demográficos, el cuadro clínico, paraclínicos y abordaje integral, con el fin de evitar complicaciones graves y fomentar medidas de prevención limitando así, la diseminación en la población pediátrica.

Dado que, en México, existen pocos reportes de series de casos y estudios epidemiológicos pequeños sobre la patología en enfermedad pediátrica, proponemos este estudio para la caracterización de los pacientes, considerando que el INER es el principal centro de atención e investigación de enfermedades respiratorias, incluyendo las que se presentan en edad pediátrica.

HIPÓTESIS

No requiere hipótesis por ser un estudio observacional.

+-

OBJETIVOS

Objetivo Principal

Describir los datos demográficos, clínicos y paraclínicos de los pacientes con síndrome coqueluche y coqueluchoide hospitalizados en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER).

Objetivos Específicos

1. Describir el cuadro clínico y hallazgos a la exploración física de los pacientes, incluyendo datos demográficos.
2. Determinar los hallazgos de laboratorio característicos.
3. Identificar las infecciones asociadas.
4. Establecer las complicaciones asociadas.
5. Analizar si la vacunación incompleta es un factor asociado a su presentación.
6. Identificar los cuadros que cursaron como coqueluche grave y sus factores asociados.
7. Mencionar el tratamiento brindado a los pacientes.
8. Reportar factores asociados a cada síndrome (coqueluche vs coqueluchoide) que nos permitan diferenciarlos.
9. Buscar factores asociados a mortalidad

MATERIAL Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se realizó un estudio observacional, retrospectivo, transversal, descriptivo.

Descripción general del estudio

A. Lugar de estudio: Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas (INER).

B. Descripción de la población de estudio: Pacientes pediátricos que requirieron hospitalización en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, con diagnóstico de síndrome coqueluche o coqueluchoide, de cualquier sexo, edad de 1 mes a 14 años 11 meses (es la edad estipulada para atender pacientes pediátricos en el INER), del 01 de enero del 2000 al 30 de abril del 2020.

+-

C. Criterios de inclusión y exclusión

Criterios de inclusión

1. Pacientes pediátricos que requirieron hospitalización en el Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, con diagnóstico de síndrome coqueluche o coqueluchoide, de cualquier sexo, edad de 1 mes a 14 años 11 meses (es la edad estipulada para atender pacientes pediátricos en el INER), del 01 de enero del 2000 al 30 de abril del 2020.
2. Pacientes con o sin neumonía diagnosticada durante su estancia.
3. Pacientes que cuenten con resultado de PCR para Bordetella pertussis en el expediente.

Criterios de exclusión

1. Pacientes pediátricos con diagnósticos mencionados, con manejo ambulatorio.

Criterios de eliminación

Pacientes que no cuenten con expediente completo o que no exista físicamente su expediente

D. Captura, procesamiento, análisis e interpretación de la información

1. Se tomarán los nombres de los pacientes y números de expediente de la base de datos del servicio de Neumología Pediátrica, que fueron hospitalizados de 2000 al 2020 por diagnóstico de síndrome coqueluche o síndrome coqueluchoide. Se revisarán los expedientes y se recabará la información en hojas de recolección de datos. Posteriormente se concentrará la información en una hoja de Excel y se analizará en el programa estadístico Stata 13.
2. Métodos de análisis estadístico según el tipo de variables:
Para variables cualitativas se utilizarán frecuencias absolutas y relativas, mientras que para las variables cuantitativas se utilizarán el promedio y desviación estándar o, en caso de no tener una distribución normal, mediana e intervalo intercuartil. Se realizará prueba de t de Student para muestras relacionadas o Wilcoxon para verificar las diferencias significativas entre las variables de ambos grupos (coqueluche vs coqueluchoide). Las variables categóricas se analizarán con prueba X² o exacta de Fisher. En todos los casos se considerará un valor de $p < 0.05$ a dos colas para significancia estadística.

E. Descripción de las variables

Variables independientes:

Síndrome coqueluche (SC): Paciente con cuadro clínico sugestivo de la enfermedad, con PCR positiva para B. pertussis.

Escala de medición: Dicotómica

+-

Valores: Sí, no.

Síndrome coqueluchoide (SCL): Paciente con cuadro clínico sugestivo de la enfermedad, con PCR negativa para B. pertussis.

Escala de medición: Dicotómica

Valores: Sí, no.

Variables dependientes:

Edad del paciente:

Definición conceptual: Tiempo que ha vivido una persona desde su nacimiento. Es la resta que resulta de la fecha actual menos la fecha de nacimiento.

Escala de medición: Continua.

Valores: Años.

Sexo del paciente:

Definición conceptual: Constitución orgánica que distingue entre masculino y femenino. Aspecto fenotípico del niño que lo distingue en hombre o mujer.

Escala de medición: Dicotómica.

Valores: Masculino, femenino.

Hacinamiento:

Definición conceptual: Convivencia de más de 3 personas en una habitación.

Escala de medición: Dicotómica

Valores: Sí, no.

Vacunación:

Definición conceptual: Acción que consiste en administrar una vacuna a una persona para prevenir enfermedades infecciosas.

Escala de medición: Dicotómica

Valores: Sí, no.

Síntomas:

Definición conceptual: Alteración del organismo que pone de manifiesto la existencia de una enfermedad y sirve para determinar su naturaleza.

Escala de medición: Cualitativa.

Valores: Sibilancias, tos, cianosis, apnea, vomito, rinorrea, fiebre, hiporexia.

Signos:

Definición conceptual: Indicio clínico que permite deducir algo de lo que no se tiene un conocimiento directo

Escala de medición: Cualitativa.

Valores: paroxismo, dificultad respiratoria, cianosis, taquicardia, polipnea, desaturación.

Recuento de leucocitos:

Definición conceptual: Conteo del total de células blancas en la sangre.

+-

Escala de medición: continua.

Valores: 103/mm³

Recuento de linfocitos:

Definición conceptual: conteo del total de linfocitos en la sangre.

Escala de medición: continua.

Valores: 103/mm³

Hallazgos gasométricos:

Definición conceptual: Método de análisis químico que consiste en la medición de los gases desprendidos del cuerpo.

Escala de medición: cualitativa.

Valores: hipoxemia, hiperventilación, hipoventilación, acidosis, alcalosis.

Hallazgos radiológicos:

Definición conceptual: alteraciones en las radiografías, resultado de la alteración en el parénquima pulmonar.

Escala de medición: cualitativa.

Valores: consolidación, derrame, neumonía, atelectasia, sobredistensión.

Tratamiento:

Definición conceptual: Conjunto de medios que se aplican para curar o aliviar una enfermedad a una persona.

Escala de medición: cualitativa.

Valores: antibiótico, antiviral, sintomático, oxígeno suplementario, terapia nebulizada, corticoide.

Complicaciones:

Definición conceptual: Fenómeno que sobreviene en el curso habitual de una enfermedad y que la agrava.

Escala de medición: cualitativa.

Valores: otitis media, neumonía, convulsiones, hemorragia conjuntival, hipertensión pulmonar, falla respiratoria.

Coqueluche grave:

Definición conceptual: Paciente confirmado con infección por B. pertussis en PCR, con falla respiratoria, hipoxemia refractaria persistente, hipertensión pulmonar.

Escala de medición: dicotómica.

Valores: sí, no.

Uso de terapia intensiva:

Definición conceptual: Paciente que requiere monitoreo y tratamiento en una terapia intensiva dada la gravedad del cuadro.

Escala de medición: dicotómica.

Valores: sí, no.

+-

Desenlace:

Definición conceptual: Destino final del paciente posterior al alta.

Escala de medición: dicotómica.

Valores: alta a domicilio, alta por defunción

Valores: sí, no.

F. Recursos Humanos

- A)** Tutor de Tesis: **Dra. Rosangela Del Razo Rodríguez.** Médico Adscrito al Servicio de Neumología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Diseñó el protocolo, apoyo en análisis estadístico, discusión y conclusiones, valora la posibilidad de continuar con el estudio en años posteriores.
- B)** Co-tutor de tesis: **Dr. Alejandro Alejandro García.** Jefe de Servicio de Neumología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Colaboración en el diseño del protocolo, apoyo en discusión y conclusiones.
- C)** Tesista: **Dra. Juliana Taborda Merchán.** Médico Residente de segundo año de Neumología Pediátrica del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas. Realizó marco teórico, revisión de expedientes, captura de datos, análisis de resultados, discusión y conclusiones.
- D)** Colaboradores: **Dra. Laura Elena Carreto Binhagi.** Infectóloga Pediatra e investigadora en Ciencias Médicas, Depto. de Investigación en Microbiología, del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas.

IMPLICACIONES ÉTICAS

El protocolo de investigación "Factores asociados a síndrome coqueluche y coqueluchoide en población pediátrica" versión 1, Junio de 2020, fue evaluado y aprobado por el Comité de Investigación y el Comité de Ética en Investigación del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas, con el código asignado: **E06-21**, el 03 de Junio del 2021 (**Anexo 1**).

La presente investigación es considerada **investigación sin riesgo**.

El estudio se condujo de acuerdo con las normas éticas, el reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud y con la declaración de Helsinki de 1975, revisada en 1996 en Sudáfrica, así como la buena práctica clínica. Este estudio se realiza en estricto apego a los lineamientos que dicta el Reglamento de la Ley General de Salud en Materia de Investigación para la Salud en su Título Segundo Capítulo I Artículo 17 Categoría II.

+-

Confidencialidad de la información

Se mantiene la confidencialidad de toda la información obtenida de los pacientes, la identificación de los mismos se maneja con iniciales y el número correspondiente secuencial de acuerdo a la manera como fueron ingresados en el estudio.

Formación de nuevos recursos humanos durante el proyecto

Este estudio es la tesis de la Dra. Juliana Taborda Merchán, quien es residente de segundo año de Neumología Pediátrica del INER, perteneciente a la Facultad de Medicina, UNAM, realizada bajo la tutoría de la Dra. Rosangela Del Razo Rodríguez (INER) y co-tutoría del Dr. Alejandro Alejandro García.

+-

RESULTADOS

Se solicitó al servicio de bioestadística del Instituto Nacional de Enfermedades Respiratorias Ismael Cosío Villegas los números de expedientes de los pacientes en los que se había documentado como diagnóstico primario o secundario de ingreso o de egreso de síndrome coqueluche, síndrome coqueluchoide, tos ferina, Bordetella, Pertussis; así mismo consultamos la base de datos de pacientes hospitalizados del servicio Neumología Pediátrica del año 2015 al año 2020. Se revisaron los expedientes clínicos todos los pacientes con dichos diagnósticos y se recabo la información en hojas de recolección de datos, luego se concentró en Excel y se analizó en Stata 13, obteniendo un total 59 pacientes, de los cuales 51 provenían del servicio de bioestadística con diagnóstico de egreso por CIE10 de tos ferina o síndrome coqueluchoide y se adicionaron 8 más de la base de datos suministrada por el servicio de Neumología Pediátrica. Se analizaron finalmente 58 pacientes de ellos, no cumplió criterios de inclusión.

VARIABLES	SCL	SC	Total	P (<0.05)
Edad (meses)	4 (1-16)	8 (2-12)	4 (1-16)	0.08
Personas por cuarto	3 (2-7)	4 (2-7)	3 (2-7)	0.43
Tiempo de seno materno (meses)	2.5 (0-12)	4.5 (0-7)	3 (0-12)	0.26
Tiempo de evolución (Días)	15 (3-39)	13 (3-30)	15 (3-39)	0.52
Golpes	8.5 (4-20)	10 (3-22)	9 (3-20)	0.43
Temperatura (°C)	37 (36-38.5)	36.6 (36.3-38)	36.9 (36-38.5)	0.64
Talla (cm)	65 (52-85)	62.5 (55-70)	65 (52-85)	0.070
PaO2 (mmHg)	52.8 (35.2-92)	45.5 (37.7-59.4)	48.95 (35.7-72.9)	0.06
Leucocitos (10 ³ x ml)	14.05 (8.2-28.2)	20.5 (6.4-88.3)	14.65 (7.9-46.3)	0.007*
Neutrófilos totales(10 ³ x ml)	5.75 (2-12.8)	7.25 (2.09-45.9)	6 (2-17.4)	0.07
Linfocitos totales(10 ³ x ml)	6.2 (1.8-16.5)	10.36 (1.9-32)	6.63 (1.8-24.4)	0.007*
Monocitos totales(10 ³ x ml)	0.95 (0.01-2.64)	1 (0.04-3.7)	1 (0.01-2.9)	0.63
Eosinófilos totales (10 ³ ml)	0.1 (0-0.3)	0.115 (0.0.5)	0.1 (9-0.5)	0.20
Plaquetas (10 ³ x ml)	424 (212-684)	415 (196-1065)	422.5 (212-810)	0.94
Glucosa (mg/dl)	97 (70-162)	89.5 (45-118)	94 (69-162)	0.17

+-

CPK (mg)	85.5 (50-497)	68 (52-116)	80.5 (50-497)	0.36
Creatinina (mg)	0.27 (0.12-0.53)	0.3 (0.2-0.6)	0.3 (0.12-0.6)	0.11
Procalcitonina (U/ml)	0.145 (0.035-3.705)	0.07 (0.05-1.4)	0.09 (0.05-1.4)	0.07
PCR (mg)	0	1	0 (0-1)	0.000
Días de estancia hospitalaria	8.5 (3-29)	12.5 (5-38)	9 (3-30)	0.06
Ph	7.4 (7.3-7.55)	7.4 (7.36-7.46)	7.4 (7.33-7.49)	0.95
Frecuencia cardiaca (lpm)	141.04 ± 14.3	140.08 ± 17.56	140.84 ± 14.91	0.84
Frecuencia respiratoria (rpm)	47.86 ± 11.97	50.83 ± 10.04	48.48 ± 11.58	0.43
Saturación (%)	86.71 ± 5.54	83.75 ± 4.90	86.0 ± 5.51	0.09
Peso (kg)	6.44 ± 1.95	6.3 ± 1.58	6.41 ± 1.87	0.81
PaCO2 (mmhg)	31.54 ± 6.24	31.40 ± 3.26	31.51 ± 5.64	0.94
HCO3	19.34 ± 2.91	19.38 ± 2.53	19.35 ± 2.8	0.97
EB	-4.36 ± -2.82	-4.23 ± -2.69	-4.33 ± 2.76	0.89
Hb (gr/dl)	11.82 ± 1.23	12.11 ± 1.46	11.88 ± 1.27	0.48
IgA (U/ml)	58 (10.113)	45.3	56.75 ± (10-113)	0.37

Tabla 1. Datos generales de los pacientes, variables paramétricas y no paramétricas. Síndrome coqueluchoide (SCL) del total de este grupo de pacientes. Síndrome coqueluche (SC) tos ferina total. *Diferencia estadísticamente significativa.

Se evidenció mayor recuento de leucocitos a expensas de linfocitos en los pacientes con síndrome coqueluche en relación con los pacientes que tenían síndrome coqueluchoide, siendo esta diferencia estadísticamente significativa, por lo que debe hacerse entonces biometría hemática en todo paciente a su ingreso con clínica sugestiva de tos ferina.

VARIABLES	SCL n(%)	SC n(%)	TOTAL n(%)	P (<0.05)
Menores de 6 meses	30 (65.22)	4 (33.3)	34 (58.64)	0.046*
Masculino	26 (56.52)	5 (41.67)	31 (53.45)	0.35
Hacinamiento	19 (41.30)	8 (66.67)	27 (46.55)	0.11
Vacunas	26 (56.52)	5 (41.67)	31 (53.45)	0.35
Contacto	2 (4.35)	0	2 (3.45)	0.46
Seno materno	40 (86.96)	10 (83.33)	50 (86.21)	0.74

+-

Prematurez	9 (19.57)	2 (16.67)	11 (18.97)	0.82
Bajo peso al nacer	8 (17.39)	1 (8.33)	9 (15.52)	0.44
Previamente sanos	32 (69.57)	9 (75)	41 (70.69)	0.71
Sibilancias	4 (8.70)	1 (8.33)	5 (8.62)	0.96
Tos crónica	13 (28.26)	3 (25)	16 (27.59)	0.82
Rinitis	1 (2.17)	1 (8.33)	2 (3.45)	0.29
Dermatitis atópica	0	0	0	0
Antecedente de neumonía	10 (21.74)	4 (33.33)	14 (24.14)	0.40
Hospitalizaciones previas	20 (43.48)	6 (50)	26 (44.83)	0.68
Guarderías	1 (50)	0	1 (33.33)	0.38
Tos	46 (100)	12 (100)	58 (100)	0
Tos en accesos	43 (93.48)	12 (100)	55 (94.83)	0.36
Tos quintosa	14 (30.43)	3 (25)	17 (29.31)	0.71
Gallo	0	0	0	0
Cianosis	24 (52.17)	10 (83.33)	34 (58.62)	0.05*
Emetizantes	24 (52.17)	4 (33.33)	28 (48.28)	0.24
Rubicundizante	19 (41.3)	6 (50)	25 (43.1)	0.58
Fiebre	21 (46.65)	5 (41.67)	26 (44.83)	0.80
Hiporexia	15 (32.61)	4 (33.33)	19 (32.76)	0.96
Dificultad respiratoria	33 (71.74)	8 (66.67)	41 (70.69)	0.73
Rinorrea	29 (63.04)	6 (50)	35 (60.34)	0.41
Apneas	1(2.17)	2 (16.67)	3 (5.17)	0.04*
Crepitantes	30 (65.22)	7 (58.33)	37 (63.79)	0.65
Sibilancias	17 (36.96)	3 (25)	20 (34.48)	0.43
Dificultad respiratoria	43 (93.48)	10 (83.83)	53 (91.38)	0.26
Taquicardia	6 (13.04)	3 (25)	9 (15.2)	0.30
Polipnea	31 (67.39)	9 (75)	40 (68.97)	0.61
Desaturación	34 (73.91)	11 (91.67)	45 (77.59)	0.18
Fiebre al ingreso	6 (13.04)	1 (8.33)	7 (12.07)	0.65
Desnutrición	4 (8.7)	3 (25)	7 (12.07)	0.123
Consolidación	30 (65.22)	7 (58.33)	37 (63.79)	0.65
Atelectasias	4 (8.7)	1 (8.33)	5 (8.62)	0.96
Sobredistensión	4 (8.7)	1 (8.33)	5 (8.62)	0.96
Se realizo Tomografía	2 (4.35)	0	2 (3.45)	0.46
Se realizo Gasometría	35 (76.09)	11 (91.67)	46 (79.31)	0.23

+-

Se realizó ecocardiograma	1 (2.17)	1 (8.33)	2 (3.45)	0.298
Arterial	31 (88.57)	9 (81.82)	40 (86.96)	0.56
Hipoxemia	27 (81.82)	9 (90)	36 (83.72)	0.53
Anemia	2 (4.35)	1 (8.33)	3 (5.17)	0.57
Leucocitosis	11 (23.91)	8 (66.67)	19 (32.76)	0.005*
Se realizó Electrolitos	20 (43.48)	5 (41.67)	25 (43.48)	0.91
Alteración en Tiempos de coagulación	0	2 (22.22)	2 (6.67)	0.02*
Procalcitonina elevada	4 (20)	1 (14.29)	5 (18.52)	0.63
Inmunoglobulinas bajas	3 (60)	1 (100)	4 (66.67)	0.43
Infecciones	33 (71.74)	11 (91.67)	44 (75.86)	0.15
Cuadro grave	1 (2.17)	2 (16.67)	3 (5.17)	0.04*
Falla respiratoria	1 (2.17)	2 (16.67)	3 (5.17)	0.04*
Hipoxemia refractaria	1 (2.17)	2 (16.67)	3 (5.17)	0.04*
Convulsiones	0	2 (16.67)	2 (3.45)	0.005*
SIRA	1 (2.17)	2 (16.67)	3 (5.17)	0.04*
HAP	0	0	0	0
Sospechas	36 (78.26)	6 (50)	42 (72.41)	0.05*
UTIP	2 (4.35)	2 (16.67)	4 (6.9)	0.13
Ventilación mecánica	2 (4.35)	2 (16.67)	4 (6.9)	0.13
Muerte	0	1 (8.33)	1 (1.72)	0.04*
Complicaciones	1 (2.17)	5 (41.67)	6 (10.34)	0.00*
Td	13 (28.26)	2 (16.67)	15 (25.86)	0.41
Corticoides	24 (52.17)	5 (41.67)	29 (50)	0.51
Salbutamol	34 (73.91)	7 (58.33)	41 (70.69)	0.29

Tabla 2. Síndrome coqueluchoide (SCL) del total de este grupo de pacientes. Síndrome coqueluche (SC) tos ferina total. *Diferencia estadísticamente significativa

Al analizar los factores asociados a mortalidad encontramos estadísticamente significativo que el presentar cuadro grave ($p=0.00$), SIRA ($p=0.00$), ventilación mecánica ($p=0.00$), falla respiratoria ($p=0.00$), convulsiones ($p=0.00$), complicaciones ($p=0.03$) y no fue asociada a la presencia de apneas, cianosis, o leucocitosis.

+-

ACIDO BASE	SCL n(%)	SC n(%)	TOTAL n(%)	P (<0.05)*
Equilibrio	22 (62.86)	11 (100)	33 (71.74)	
Acidosis	8 (22.86)	0	8 (17.39)	
Alcalosis	5 (14.29)	0	5 (10.87)	

Tabla 3. Síndrome coqueluchoide (SCL) del total de este grupo de pacientes. Síndrome coqueluche (SC) tos ferina total.*Grupo estadísticamente significativo (p=0.05).

Se asocio que los menores de 6 meses de edad, presentan síndrome coqueluchoide más que en otras edades, por lo que todo paciente en este grupo etario con dicha sintomatología debe sospecharse dicha patología; además dentro de los síntomas a la exploración física a su ingreso como son las apneas o la cianosis, se asociaron en gran medida a los pacientes con síndrome coqueluchoide, siendo este hallazgo estadísticamente significativo (tabla 2). Dentro de los estudios de laboratorios solicitados a los pacientes con diagnóstico de síndrome coqueluche y coqueluchoide, se encontró que los pacientes con síndrome coqueluchoide presentan con as frecuencia alteraciones en el equilibrio acido base, así como, mayores alteraciones electrolíticas (sodio y potasio) (tabla 3 y 4). Ningún paciente tuvo inmunoglobulina A elevada o alteración de la función renal (tabla 5).

LINFOCITOS	SCL n(%)	SC n(%)	TOTAL n(%)	P (<0.05)*
Normal	37 (80.43)	6 (50)	43 (74.14)	
Linfopenia	5 (10.87)	1 (8.33)	6 (10.34)	
Linfocitosis	4 (8.7)	5 (41.67)	9 (15.52)	

Tabla 4. Síndrome coqueluchoide (SCL) del total de este grupo de pacientes. Síndrome coqueluche (SC) tos ferina total. *Grupo estadísticamente significativo (p=0.019).

ELECTROLITOS ANORMALES	SCL n(%)	SC n(%)	TOTAL n(%)	P (<0.05)*
Hipokalemia	0	2 (40)	2 (8)	
Hipokalemia más hiponatremia	1 (5)	0	1 (4)	
Hiperkalemia	16 (80)	2 (40)	18 (72)	
Hiperkalemia más hiponatremia	1 (5)	0	1 (4)	
Hiponatremia	2 (10)	0	2 (8)	
Hipernatremia	0	1 (20)	1 (4)	

Tabla 5. Síndrome coqueluchoide (SCL) del total de este grupo de pacientes. Síndrome coqueluche (SC) tos ferina total.*Grupo estadísticamente significativo (p=0.016).

+-

INFECCIONES	SCL n(%)	SC n(%)	TOTAL n(%)	P (<0.05)*
Ninguno	6 (15.38)	0	6 (12)	
Neumococo	2 (5.13)	1 (9.09)	3 (6)	
Neumococo + Hemophilus Influenza	1 (2.56)	0	1 (2)	
Neumococo + Hemophilus Influenza, Rinovirus	0	1 (9.09)	1 (2)	
Neumococo + Virus sincitial respiratorio B	1 (2.56)	0	1 (2)	
Neumococo + Haemophilus Influenza + Influenza A	1 (2.56)	0	1 (2)	
Neumococo + Rinovirus	0	3 (27.7)	3 (6)	
Neumococo + Virus sincitial Respiratorio B + Metapneumovirus	1 (2.56)	0	1 (2)	
Neumococo + Influenza A	1 (2.56)	0	1 (2)	
Mycoplasma Pneumoniae	2 (5.13)	0	2 (4)	
H1N1	1 (2.56)	0	1 (2)	
Heamophilus Influenza	2 (5.13)	0	2 (4)	
Heamophilus Influenza + Virus Sincitial Respiratorio B	1 (2.56)	0	1 (2)	
Heamophilus Influenza + Influenza A	1 (2.56)	0	1 (2)	
Heamophilus Influenza + Virus Sincitial Respiratorio A	1 (2.56)	1 (9.09)	2 (4)	
Rinovirus	6 (15.38)	4 (36.36)	10 (20)	
Rinovirus + Virus Sincitial Respiratorio B + Influenza A	1 (2.56)	0	1 (2)	

+-

Rinovirus + Influenza A + Metapneumovirus	1 (2.56)	0	1 (2)	
Virus Sincitial Respiratorio B	3 (7.69)	0	3 (6)	
Virus sincitial Respiratorio B + Influenza A	1 (2.56)	0	1 (2)	
Influenza A	1 (2.56)	0	1 (2)	
Influenza A + Metapneumovirus	1 (2.56)	0	1 (2)	
Metapneumovirus	2 (5.13)	0	2(4)	
Parainfluenza 1		1 (9.09)	1 (2)	
Virus Sincitial Respiratorio A	1 (2.56)	0	1 (2)	
Parainfluenza 3	1 (2.56)	0	1 (2)	

Tabla 6. Síndrome coqueluchoide (SCL) del total de este grupo de pacientes. Síndrome coqueluche (SC) tos ferina total. *Grupo no estadísticamente significativo (p=0.25).

En el presente estudio se encontró que la mayoría de pacientes estudiados cursó con coinfecciones virales y bacterianas, siendo el virus que se halló con más frecuencia el *Rinovirus* y la Bacteria el *Neumococo*, a pesar de contar en su mayoría con esquema de vacunación completa contra esta bacteria; aunque el hallazgo no fue estadísticamente significativo, es importante reconocer que a todo paciente con sospecha a su ingreso tanto de síndrome coqueluche como coqueluchoide, debe practicársele un panel viral respiratorio completo e incluir en el mismo a bacterias y gérmenes atípicos, por la alta prevalencia de coinfecciones encontradas (tabla 6).

+-

CONCLUSIONES

- Todo paciente con sospecha diagnóstica tanto de síndrome coqueluche o coqueluchoide que ingresa al servicio de urgencias se le debe realizar de entrada biometría hemática, química sanguínea, para evaluar predictores de mortalidad y caso de presentar a su ingreso datos de falla respiratoria o requerir asistencia ventilatoria, realizar además gasometría arterial, ecocardiograma para definir presión arterial pulmonar, con el fin de evaluar predictores de mortalidad.
- Se encontraron como factores asociados a la mortalidad en el síndrome coqueluche el cuadro definido como grave, el requerimiento de ventilación mecánica, la falla respiratoria y las convulsiones.
- La tos ferina sigue siendo una enfermedad endémica en países latinoamericanos, que puede tener una elevada mortalidad por esto es de vital importancia mantener programas de promoción y prevención de vacunación y revacunación vigentes.

+-

Bibliografía

1. Cherry JD, Tan T, Wirsing Von König CH, Forsyth KD, Thisyakorn U, Greenberg D, et al. Clinical definitions of pertussis: Summary of a global pertussis initiative roundtable meeting, february 2011. *Clin Infect Dis*. 2012;54(12):1756–64.
2. Nieves DJ, Heining U. Bordetella pertussis. In: *Emerging infections 10* [Internet]. American Society of Microbiology; 2016 [cited 2021 Mar 23]. p. 311–39. Available from: <http://www.asmscience.org/content/book/10.1128/9781555819453.chap17>
3. Yeung KHT, Duclos P, Nelson EAS, Hutubessy RCW. An update of the global burden of pertussis in children younger than 5 years: a modelling study. *Lancet Infect Dis* [Internet]. 2017;17(9):974–80. Available from: [http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099\(17\)30390-0](http://dx.doi.org/10.1016/S1473-3099(17)30390-0)
4. Yesquen P, Herrera-Perez E, Escalante-Kanashiro R. Clinical and epidemiological characteristics of whooping cough in hospitalized patients of a tertiary care hospital in Peru. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2019;31(2):129–37.
5. Gentile A, Bricks L, Ávila-Agüero ML, Kfoury RA, Torres JP, Ulloa-Gutierrez R, et al. Pertussis in Latin America and the Hispanic Caribbean: a systematic review. *Expert Rev Vaccines* [Internet]. 2019;18(8):829–45. Available from: <https://doi.org/10.1080/14760584.2019.1643241>
6. Hozbor D, Ulloa-Gutierrez R, Marino C, Wirsing von König CH, Tan T, Forsyth K. Pertussis in Latin America: Recent epidemiological data presented at the 2017 Global Pertussis Initiative meeting. *Vaccine* [Internet]. 2019;37(36):5414–21. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.07.007>
7. Gutiérrez-Ferman JL, Villarreal-Treviño L, Ramírez-Aranda JM, Camacho-Ortiz A, Ballesteros-Elizondo MR, Moreno-Juárez MR, et al. Emerging of ptxP3 lineage in Bordetella pertussis strains circulating in a population in northeastern Mexico. *Epidemiol Infect* [Internet]. 2018 Dec 1 [cited 2021 Mar 23];146(16):2096–101. Available from: <https://doi.org/10.1017/S0950268818002303>
8. Aquino-Andrade A, Martínez-Leyva G, Mérida-Vieyra J, Saltigeral P, Lara A, Domínguez W, et al. Real-Time Polymerase Chain Reaction–Based Detection of Bordetella pertussis in Mexican Infants and Their Contacts: A 3-Year Multicenter Study. *J Pediatr* [Internet]. 2017;188:217–223.e1. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.jpeds.2017.05.032>
9. Kilgore PE, Salim AM, Zervos MJ, Schmitt HJ. Pertussis: Microbiology, disease, treatment, and prevention. *Clin Microbiol Rev*. 2016;29(3):449–86.
10. Navarrete E, Laris-González A, Castro-Díaz AD, Rosales-Pedraza G, Moreno-Espinosa S, de la Rosa-Zamboni D. Seroprevalence of bordetella pertussis in pediatric healthcare workers at the hospital infantil de México Federico Gómez. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 2019;76(3):120–5.

+-

11. Ochoa-Perez UR, Hernández-Sierra JF, Escalante-Padrón FJ, Contreras-Vidales S, Berman-Puente AM, Hernandez-Maldonado F, et al. Epidemiology of bordetella pertussis in San Luis potosí, Mexico. *Pediatr Infect Dis J*. 2014;33(5):540–2.
12. Ring N, Abrahams JS, Bagby S, Preston A, MacArthur I. How Genomics Is Changing What We Know About the Evolution and Genome of Bordetella pertussis. In: *Advances in Microbiology, Infectious Diseases and Public Health* (2019) [Internet]. 2019. p. 1–17.
13. Carbonetti NH. Bordetella pertussis: New concepts in pathogenesis and treatment. *Curr Opin Infect Dis*. 2016;29(3):287–94.
14. Machado MB, Passos SD. Severe pertussis in childhood: Update and controversy — Systematic review. *Rev Paul Pediatr*. 2019;37(3):351–62.
15. Día I, Donoso A, Arriagada D, Cruces P. Coqueluche grave: Estado del arte. 2012;29(3):290–306.
16. Scanlon K, Skerry C, Carbonetti N. Role of Major Toxin Virulence Factors in Pertussis Infection and Disease Pathogenesis. *Adv Exp Med Biol*. 2019;1183(Katada 2012):35–51.
17. Carbonetti NH. Pertussis leukocytosis: Mechanisms, clinical relevance and treatment. *Pathog Dis*. 2016;74(7):1–8.
18. Cano-rangel MA, Dorame-castillo R, Barr E. Abordaje Diagnóstico del Síndrome Coqueluchoide y Tosferina. *Boletín Clínico Hosp Infant del Estado Son*. 2012;29(2):85–7.
19. Al Maani A, Al Qayoudh A, Nazir HF, Omar H, Al Jardani A, Al Muharrmi Z, et al. Pertussis and Pertussis like Illness: Pediatric Experience in Oman. *Oman Med J* [Internet]. 2017 Sep 27;32(5):396–402. Available from: <http://omjournal.org/articleDetails.aspx?coType=1&ald=2039>
20. Solans L, Loch C. The role of mucosal immunity in pertussis. *Front Immunol*. 2019;10(JAN):1–10.
21. Gestal MC, Johnson HM, Harvill ET. Immunomodulation as a Novel Strategy for Prevention and Treatment of Bordetella spp. Infections. *Front Immunol* [Internet]. 2019 Dec 13;10(December):1–15. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fimmu.2019.02869/full>
22. Wu DX, Chen Q, Yao KH, Li L, Shi W, Ke JW, et al. Pertussis detection in children with cough of any duration. *BMC Pediatr*. 2019;19(1):1–9.
23. Yeh AS, Mink CM. Infección por tos ferina en lactantes y niños : características clínicas y diagnóstico. *UpToDate*. 2020;15(7):1–17.
24. Moore A, Harnden A, Grant CC, Patel S, Irwin RS, Altman KW, et al. Clinically Diagnosing Pertussis-associated Cough in Adults and Children: CHEST Guideline and Expert Panel Report. *Chest*. 2019;155(1):147–54.
25. Şık G, Demirbuğa A, Annayev A, Çıtak A. The clinical characteristics and

+ -

- prognosis of pertussis among unvaccinated infants in the pediatric intensive care unit. *Turk Pediatr Ars*. 2020;55(1):54–9.
26. Cornia AP, Lipsky BA, Londres F, Glasg F. Infección por tos ferina en adolescentes y adultos : manifestaciones clínicas y diagnóstico. 2021;
 27. Cornia AP, Lipsky BA, Londres F, Glasg F. Infección por tos ferina en adolescentes y adultos : tratamiento y prevención. 2021;1–16.
 28. Muloiwa R, Dube FS, Nicol MP, Hussey GD, Zar HJ. Risk factors for Bordetella pertussis disease in hospitalized children. *PLoS One* [Internet]. 2020;15(10 October):1–13. Available from: <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0240717>
 29. Taffarel P, Barón FJ, Bonetto G. Actualización en terapias de leucorreducción como alternativas para el tratamiento de coqueluche grave. *Arch Argent Pediatr*. 2015;113(5):456–64.
 30. Cao J, Xu L, Pan J. Analysis of Multiple Factors Involved in Pertussis-Like Coughing. *Clin Pediatr (Phila)*. 2020;59(7):641–6.
 31. Donoso A, Díaz F. Coqueluche grave: puesta al día Severe pertussis: update. *Neumol pedi tr* [Internet]. 2006;1:111–9. Available from: <http://www.neumologia-pediatria.cl/pdf/200613/Coqueluche.pdf>
 32. CDC. Pertussis Pertussis. *Pink B* [Internet]. 2015;(March):81–100. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/downloads/pert.pdf>
 33. Moore A, Ashdown HF, Shinkins B, Roberts NW, Grant CC, Lasserson DS, et al. Clinical Characteristics of Pertussis-Associated Cough in Adults and Children: A Diagnostic Systematic Review and Meta-Analysis. *Chest*. 2017;152(2):353–67.
 34. Héctor MS. Coqueluche en niños. 2013;52(1):22–6. Available from: http://www.scielo.org.bo/pdf/rbp/v52n1/v52n1_a07.pdf
 35. Sarbay H, Aziz Polat, Emin Mete, Yasemin Isik Balci, Mehmet Akin. Pertussis-like Syndrome Associated with Adenovirus Presenting with Hyperleucocytosis, Case Report. *North Clin Istanbul* [Internet]. 2016 [cited 2021 Mar 23];3(2). Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28058402/>
 36. Saiki-Macedo S, Valverde-Ezeta J, Cornejo-Tapia A, Castillo ME, Petrozzi-Helasvuo V, Aguilar-Luis MA, et al. Identification of viral and bacterial etiologic agents of the pertussis-like syndrome in children under 5 years old hospitalized. Vol. 19, *BMC Infectious Diseases*. 2019.
 37. Lotfi MN, Nikbin VS, Nasiri O, Badmasti F, Shahcheraghi F. Molecular detection of Bordetella holmesii in two infants with pertussis-like syndrome: The first report from Iran. *Iran J Microbiol*. 2017;9(4):219–23.
 38. Bellettini CV, Oliveira AW de, Tusset C, Baethgen LF, Amantéa SL, Motta F, et al. Preditores clínicos, laboratoriais e radiográficos para infecção por Bordetella pertussis1. *Rev Paul Pediatr* [Internet]. 2014 Dec;32(4):292–8.

+-

39. Sarbay H. Pertussis-like Syndrome Associated with Adenovirus Presenting with Hyperleucocytosis, Case Report. *North Clin Istanbul*. 2016;3(2):140–2.
40. Gu W, Wang K, Zhang X, Hao C, Lu Y, Wu M, et al. Pathogen analysis of pertussis-like syndrome in children. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):1–8.
41. Xiong Q, Hao S, Shen L, Liu J, Chen T, Zhang G, et al. Pertussis-like syndrome often not associated with *Bordetella pertussis*: 5-year study in a large children's hospital. *Infect Dis (Auckl)* [Internet]. 2020;52(10):736–42. Available from: <https://doi.org/10.1080/23744235.2020.1784995>
42. Ebell MH, Marchello C, Callahan M. Clinical diagnosis of *Bordetella pertussis* infection: A systematic review. *J Am Board Fam Med*. 2017;30(3):308–19.
43. Scanlon KM, Skerry C, Carbonetti NH. Novel therapies for the treatment of pertussis disease. *Pathog Dis*. 2015;73(8):ftv074.
44. Cherry JD. Treatment of Pertussis-2017. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2018;7(3):e123–5.
45. Lopez MA, Cruz AT, Kowalkowski MA, Raphael JL. Trends in Hospitalizations and Resource Utilization for Pediatric Pertussis. *Hosp Pediatr* [Internet]. 2014 Sep 1;4(5):269–75. Available from: <http://hosppeds.aappublications.org/cgi/doi/10.1542/hpeds.2013-0093>
46. Gregg KA, Merkel TJ. Pertussis Toxin: A key component in pertussis vaccines? *Toxins (Basel)*. 2019;11(10).
47. Dewan KK, Linz B, Derocco SE, Harvill ET. Acellular pertussis vaccine components: Today and tomorrow. *Vaccines*. 2020;8(2):1–16.
48. Zerbo O, Bartlett J, Goddard K, Fireman B, Lewis E, Klein NP. Acellular pertussis vaccine effectiveness over time. *Pediatrics*. 2019;144(1).
49. McGirr A, Fisman DN. Duration of pertussis immunity after DTaP immunization: A meta-analysis. *Pediatrics*. 2015;135(2):331–43.
50. Guiso N, Meade BD, Wirsing von König CH. Pertussis vaccines: The first hundred years. *Vaccine* [Internet]. 2020;38(5):1271–6. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.11.022>
51. Locht C. Will we have new pertussis vaccines? *Vaccine* [Internet]. 2018;36(36):5460–9. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2017.11.055>
52. Di Mattia G, Nicolai A, Frassanito A, Petrarca L, Nenna R, Midulla F. Pertussis: New preventive strategies for an old disease. *Paediatr Respir Rev* [Internet]. 2019;29:68–73. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.prrv.2018.03.011>
53. Campbell H, Gupta S, Dolan GP, Kapadia SJ, Singh AK, Andrews N, et al. Review of vaccination in pregnancy to prevent pertussis in early infancy. *J Med Microbiol*. 2018;67(10):1426–56.



Comité de Investigación
19 CI 09 012 013
Comité de Ética en Investigación
CONBIOÉTICA-09CEI-003-20160427

Ciudad de México a 03 de junio de 2021
INER/CI/177/2021
INER/CEI/186/2021

Dra. Rosangela Del Razo Rodríguez
Investigador Principal

Asunto: **DICTAMEN APROBACIÓN.**

Título del Proyecto: **FACTORES ASOCIADOS A SÍNDROME COQUELUCHE Y COQUELUCHOIDE EN POBLACIÓN PEDIÁTRICA.**

Código asignado por el Comité: **E06-21**

Le informamos que su proyecto de referencia ha sido evaluado por el Comité y las opiniones acerca de los documentos presentados se encuentran a continuación:

	No. y/o Fecha Versión	Decisión
Protocolo	Versión 1, abril 2021	APROBADO

Este protocolo tiene vigencia de junio 2021 a junio 2022.

En caso de requerir una ampliación, le rogamos tenga en cuenta que deberá enviar al Comité un reporte de progreso al menos 30 días antes de la fecha de término de su vigencia. El Comité dispone en su página electrónica de un formato estándar que podrá usarse al efecto. Lo anterior forma parte de las Consideraciones mínimas para el desarrollo del Proyecto de Investigación las cuales vienen descritas al reverso de esta hoja.

Dra. Blanca Margarita Bazán Perkins
Presidente del Comité de Investigación

Atentamente

Lic. Adriana Espinosa Jove
Presidente del Comité de Ética en Investigación

Calzada de Tlalpan 4502, Col. Sección XVI, CP. 14080, Alcaldía Tlalpan,
Ciudad de México, Tel: 5554871700, www.iner.salud.gob.mx

