

**UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA
DE PACIENTES PEDIÁTRICOS ENFERMOS
POR BORDETELLA PERTUSSIS**

DELIA ISABEL LEMUS MAZARIEGOS

**Tesis
Presentada ante las autoridades de la
Escuela de Estudios de Postgrado de la
Facultad de Ciencias Médicas
Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría
Para obtener el grado de
Maestra en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría**

Enero 2018



ESCUELA DE
ESTUDIOS DE
POSTGRADO

Facultad de Ciencias Médicas Universidad de San Carlos de Guatemala

PME.OI.451.2017

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

HACE CONSTAR QUE:

El (la) Doctor(a): **Delia Isabel Lemus Mazariegos**

Registro Académico No.: **200630856**

Ha presentado, para su EXAMEN PÚBLICO DE TESIS, previo a otorgar el grado de Maestro(a) en Ciencias Médicas con Especialidad en **Pediatría**, el trabajo de TESIS **CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLÓGICA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS ENFERMOS POR BORDETELLA PERTUSSIS**

Que fue asesorado: **Dr. Kenneth Vinicio Escobar Pérez MSc.**

Y revisado por: **Dr. Julio César Fuentes Mérida MSc.**

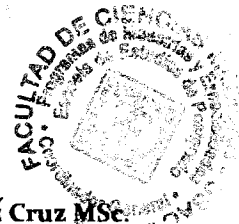
Quienes lo avalan y han firmado conformes, por lo que se emite, la ORDEN DE IMPRESIÓN para **enero 2018**

Guatemala, 24 de noviembre de 2017



Dr. Carlos Humberto Vargas Reyes MSc.
Director
Escuela de Estudios de Postgrado

Dr. Luis Alfredo Ruiz Cruz MSc.
Coordinador General
Programa de Maestrías y Especialidades



/mdvs

Quetzaltenango, 04 de octubre de 2017

Doctor
Omar Moisés Ochoa Orozco
Docente Responsable
Maestría En Pediatría
Hospital Regional de Occidente
Presente

Respetable Dr. Ochoa:

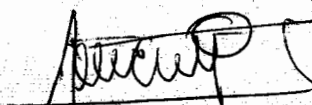
Por este medio le informo que he asesorado a fondo el informe final de Graduación que presenta la Doctora **DELIA ISABEL LEMUS MAZARIEGOS** Carne 200630856 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula: **"CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGIA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS ENFERMOS POR BORDETELLA PERTUSSIS"**

Luego de la asesoría, hago constar que la Dra. Lemus Mazariegos., ha incluido sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la facultad de Ciencias Médicas

Agradeciendo la atención a la presente me suscribo de usted, atentamente.

EN BUSCA DE LA EXCELENCIA ACADEMICA

"Id y Enseñad a Todos"



Dr. Kenneth Vinicio Escobar Pérez
Asesor de Tesis
Escuela de Estudios de Post Grado
Hospital Regional de Occidente

DR. KENNETH VINICIO ESCOBAR
MÉDICO ESPECIALISTA
COL. 1000 1730

Quetzaltenango, 04 de octubre de 2017

Doctor
Omar Moisés Ochoa Orozco
Docente Responsable
Maestría En Pediatría
Hospital Regional de Occidente,
Presente

Respetable Dr. Ochoa:

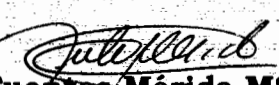
Por este medio le informo que he revisado a fondo el informe final de Graduación que presenta la Doctora **DELIA ISABEL LEMUS MAZARIEGOS** Carne 200630856 de la carrera de Maestría en Ciencias Médicas con Especialidad en Pediatría, el cual se titula: **“CARACTERIZACIÓN CLÍNICA Y EPIDEMIOLOGIA DE PACIENTES PEDIÁTRICOS ENFERMOS POR BORDETELLA PERTUSSIS”**

Luego de la revisión, hago constar que la Dra. Lemus Mazariegos, ha incluido sugerencias dadas para el enriquecimiento del trabajo. Por lo anterior emito el **dictamen positivo** sobre dicho trabajo y confirmo está listo para pasar a revisión de la Unidad de Tesis de la Escuela de Estudios de Postgrado de la facultad de Ciencias Médicas

Agradeciendo la atención a la presente me suscribo de usted, atentamente.

EN BUSCA DE LA EXCELENCIA ACADEMICA

“Id y Enseñad a Todos”


Dr. Julio César Fuentes Mérida MSc.
Revisor de Tesis
Escuela de Estudios de Post Grado
Hospital Regional de Occidente



A: Dr. Omar Moisés Ochoa Orozco, MSc.
Docente responsable
Escuela de Estudios de Postgrado

De: Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Post-grado

Fecha de recepción del trabajo para revisión: 5 de Octubre 2017

Fecha de dictamen: 10 de Octubre de 2017

Asunto: Revisión de Informe final de:

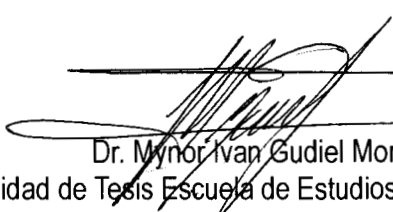
DELIA ISABEL LEMUS MAZARIEGOS

Título

CARACTERIZACION CLINICA Y EPIDEMIOLOGICA DE PACIENTES PEDIATRICOS ENFERMOS
POR BORDETELLA PERTUSSIS

Sugerencias de la revisión:

- Autorizar examen privado.


Dr. Mynor Ivan Gudiel Morales
Unidad de Tesis Escuela de Estudios de Postgrado



INDICE

RESUMEN

I.	INTRODUCCION	1
II.	ANTECEDENTES	3
III.	OBJETIVO	32
IV.	MATERIAL Y METODOS	33
V.	RESULTADOS	39
VI.	DISCUSION Y ANALISIS DE RESULTADOS	44
	6.1 CONCLUSIONES	49
	6.2 RECOMENDACIONES	50
VII.	REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	51

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

RESUMEN

CARACTERIZACION CLINICA Y EPIDEMIOLOGICA DE PACIENTES PEDIATRICOS ENFERMOS POR BORDETELLA PERTUSSIS

AUTORA: Dra. Delia Isabel Lemus Mazariegos

Palabras claves: Bordetella Pertussis; tos ferina; Prueba Pneumobacter Ace Detection (PCR en tiempo real); caracterización clínica; caracterización epidemiológica; vacunación.

La enfermedad causada por Bordetella Pertussis o “tos ferina” es una patología grave en la infancia principalmente en países en desarrollo, con tasas de ataque de hasta el 100% en las personas susceptibles. En la fisiopatología, es importante diferenciar la primera y segunda fases de la enfermedad; en la primera, el paciente se encuentra infectado o colonizado por el microorganismo, mientras que en la segunda se liberan toxinas de la bacteria que causan los síntomas de la enfermedad.

En el año 2015 se observó un aumento de pacientes pediátricos ingresados en el Hospital Regional de Occidente, quienes presentaban las características clínicas de la enfermedad por este agente. Se revisaron 98 expedientes que incluían los diagnósticos de tos ferina, síndrome coqueluchoide, neumonía grave, neumonía complicada, bronconeumonía y neumonía atípica; de estos, 37 fueron positivos a la PRUEBA PNEUMOBACTER ACE DETECTION (PCR EN TIEMPO REAL), con una media de edad de 9.4 meses, los síntomas predominantes fueron: tos paroxística en 97%, fiebre en 81%, cianosis en 76%; neumonía, vómitos postusivos y apneas fueron reportados. Se observó bajo cumplimiento del esquema de vacunación para DPT: 65% de la población no recibió dosis, 19% recibió 1 dosis, 11% recibió 2 dosis y solo un 5% recibió la tercera dosis.

La PRUEBA PNEUMOBACTER ACE DETECTION (PCR EN TIEMPO REAL) posee adecuada sensibilidad y especificidad, asociado a que el resultado es reportado el mismo día en que se solicita la prueba, lo que nos ayudó a mejorar el tratamiento y a establecer rápidamente el diagnóstico.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA
FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS
ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

ABSTRACT

CLINICAL AND EPIDEMIOLOGICAL CHARACTERIZATION OF PEDIATRIC PATIENTS
SICK BY BORDETELLA PERTUSSIS

AUTHOR: Dra. Delia Isabel Lemus Mazariegos

Key Words: Bordetella Pertussis; whooping cough; Pneumobacter ACE Detection Assay (PCR in real-time); clinical characterization; epidemiologic characterization; vaccination.

The disease caused by Bordetella Pertussis or "whooping cough" is a serious pathology in childhood mainly in developing countries, with rates of attack of up to 100% in susceptible persons. In the pathophysiology, it is important to differentiate the first and second phases of the disease; in the first, the patient is infected or colonized by the microorganism, while the second releases toxins from the bacteria that cause the symptoms of the disease.

In the year 2015 an increase of pediatric patients admitted to the Hospital Regional de Occidente was observed, who presented the clinical characteristics of the disease by this agent. We reviewed 98 dossiers including diagnoses of pertussis, coqueluchoid syndrome, severe pneumonia, complicated pneumonia, bronchopneumonia, and atypical pneumonia; of these, 37 were positive to the PNEUMOBACTER ACE DETECTION ASSEY, with a mean age of 9.4 months, the predominant symptoms were: paroxysmal cough in 97%, fever in 81%, cyanosis in 76%; pneumonia, postusive vomiting, and apneas were reported. It was observed under compliance of the DPT vaccination scheme: 65% of the population received no dose, 19% received 1 dose, 11% received 2 doses and only 5% received the third dose.

The PNEUMOBACTER ACE DETECTION ASSEY has adequate sensitivity and specificity, associated with the fact that the result is reported the same day the test is requested, which helped us to improve the treatment and to quickly establish the diagnosis.

I. INTRODUCCION

La tos ferina es una enfermedad infectocontagiosa causada por *Bordetella Pertussis*, una bacteria de reservorio exclusivamente humano, que evoluciona en 2 fases. La primera es la infección o colonización por el microorganismo de las células ciliadas del revestimiento epitelial del aparato respiratorio, donde se multiplica. La segunda fase es la enfermedad propiamente dicha, que se produce por la secreción de toxinas por parte de la bacteria, que causan los síntomas de la tos ferina. La inmunoprevención puede actuar en ambas fases, pero las vacunas acelulares, a diferencia de las primeras que se autorizaron, que fueron las de célula entera o completa (vacunas celulares), solo previenen la enfermedad y no la infección, por lo que son menos efectivas.

La pertussis es una infección aguda de las vías respiratorias cuya descripción data del siglo XVI. Sydenham fue el primero en emplear el término pertussis (tos intensa) en 1670; este término es preferible al de coqueluche o tos quintosa porque la mayoría de los pacientes no presentan la “quinta o canto del gallo”.

Es una enfermedad grave en la infancia principalmente en países en desarrollo, altamente contagiosa, con tasas de ataque de hasta el 100% en las personas susceptibles expuestas a gotitas en aerosol a una distancia cercana. Después de una exposición intensa, como en la familia, la tasa de infección subclínica es de hasta el 80% en los contactos con inmunidad natural y en los que han recibido inmunización completa.

La vigilancia en Salud Pública se describe como un proceso continuo de recolección, análisis e interpretación de los datos, con el fin de detectar y actuar oportunamente sobre los problemas que suponen un riesgo para la salud de la población.

La importancia de hacer este estudio, se debe, a que es una enfermedad que ha llegado a convertirse en un problema de salud pública en el país, con dimensiones crecientes completamente inesperadas, con muertes asociadas y en su mayoría evitables.

En los últimos años se vio un incremento de pacientes, principalmente lactantes, que han presentado sintomatología sugestiva de pertussis en las salas de encamamiento del área de pediatría del Hospital Regional de Occidente, se realizó notificación directa al departamento de epidemiología sobre la sospecha de pertussis en dichos pacientes, siendo este

departamento el ente que maneja las muestras obtenidas de los pacientes afectos, pero se tuvo la dificultad en que las muestras fueron enviadas al laboratorio nacional que se encuentra en la ciudad capital quienes realizan el aislamiento del patógeno mediante cultivo, teniendo como principal inconveniente que el resultado es reportado en un tiempo estimado de 7 a 10 días y no se tiene claro, si el método de transporte de la muestra es el adecuado, ya que la Bordetella Pertussis solo es capaz de sobrevivir si es transportada en hisopos de dacrón o de alginato de calcio. Por lo que se decidió la utilización de La PRUEBA PNEUMOBACTER ACE DETECTION (PCR EN TIEMPO REAL) que nos proporcionó mayor rapidez y sensibilidad con respecto al cultivo y ayudo drásticamente en la toma precoz de decisiones terapéuticas y preventivas y se ha utilizado en el Hospital Regional de Occidente, para poder diagnosticar con celeridad a los pacientes que tienen sospecha de padecer este tipo de enfermedad.

Se realizó una revisión de las historias clínicas de 37 pacientes que estuvieron ingresados en los servicios de encamamiento y de la Unidad de Cuidados Intensivos del área de pediatría del Hospital Regional de Occidente, durante el año 2015 que fueron diagnosticados mediante la prueba pneumobacter ACE detection (PCR en tiempo real) y se extrajeron datos clínicos y epidemiológicos como edad, sexo, lugar de procedencia, dosis de vacunas DPT, manifestaciones clínicas más frecuentes, complicaciones, entre otros. Reportando una media de edad de 9.4 meses, con una desviación estándar de ± 20.7 meses, se encontró que el sexo masculino tuvo leve predominio con un 54% de la población y un 46% de sexo femenino; dentro de los días de estancia hospitalaria la media fue de 8.5 días con una desviación estándar de ± 6.7 días. La tos se presentó como síntoma más prevalente con un 97% de la población, dentro de las complicaciones más frecuentes se estableció que 19% necesitó ventilación mecánica, 8% fueron diagnosticados con hipertensión pulmonar y 5% falleció.

II. ANTECEDENTES

Pertussis continúa siendo un problema importante de salud pública mundial. En países desarrollados, a pesar de la vacunación universal en la infancia, se ha observado un aumento de casos en ciertos grupos de edad, como adolescentes y adultos jóvenes, así como lactantes pequeños, presentando éstos las mayores tasas de hospitalización, complicaciones graves y mortalidad, incluso en los Estados Unidos, donde la vacunación en ciertos estados es opcional, su legislatura está cambiando ya que el repunte de este tipo enfermedades prevenibles, implica un incremento en los gastos de salud pública.¹

Desde hace décadas, se dispone de vacunas efectivas para esta enfermedad. Sin embargo, a pesar de las altas coberturas alcanzadas en muchos países, la enfermedad continúa siendo endémica, ya que ni las vacunas ni la infección natural confieren inmunidad permanente.²

La mayoría de los casos de pertussis en pacientes vacunados son leves y se caracterizan por un cuadro de tos persistente. En general, y en ausencia de un brote epidemiológico conocido, no despiertan la sospecha de que se pueda tratar de una infección por pertussis hasta transcurridas algunas semanas de evolución, favoreciendo así el contagio a personas susceptibles y la persistencia de la infección en la comunidad.³

La pertussis, es una enfermedad respiratoria causada por una bacteria denominada *Bordetella pertussis*. La ausencia de inmunidad permanente después de la infección natural, la protección limitada en el tiempo tras la vacunación y la dificultad en sospechar y confirmar el diagnóstico han dificultado el adecuado control de esta enfermedad. Los cuadros más graves, incluso mortales, ocurren en recién nacidos y lactantes de escasos meses de vida. Las vacunas combinadas con componentes acelulares para el antígeno pertussis han permitido, gracias a

¹D. Moreno Pérez, F. Baquero Artigao, C. Rodrigo Gonzalo de Liria, et al. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP: Infectología pediátrica. Tos Ferina. Fecha de acceso 03-06-2017. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/tosferina.pdf>

²Campins M, Moreno-Pérez D, Gil-de Miguel A, et al. Pertussis en España. Situación epidemiológica y estrategias de prevención y control. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Pertussis. *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2013; 31: 240-53.

³El pediatra integral, actualización de tos ferina. Fecha de acceso: 03-06-2017. Disponible en: http://www.pediatriaintegral.es/wpcontent/uploads/2014/xviii02/03/101_107_actualizacion_en_tos_ferina.pdf.

su seguridad y buena aceptación, alcanzar niveles adecuados de cobertura frente a pertussis. Los datos de eficacia sugieren que es necesaria más investigación para desarrollar vacunas con una mejor y más duradera protección.^{3 4}

Se sabe actualmente que las vacunas acelulares, a diferencia de las primeras que se autorizaron, que fueron las de célula entera o completa (vacunas celulares), solo previenen la enfermedad y no la infección, por lo que son menos efectivas. Este hecho se considera una de las causas de la reemergencia de la tos ferina, que es un problema multifactorial.⁵

Los avances en el diagnóstico de la enfermedad con la introducción de la técnica de reacción en cadena de la polimerasa (PCR), actualmente disponible en muchos laboratorios, permite un diagnóstico rápido en pocas horas, contribuyendo a un pronto control de la enfermedad. Esta técnica permite también la detección de casos poco sintomáticos pero que, al ser infecciosos, transmiten la enfermedad y contribuyen a la propagación de la misma.⁶ La pertussis ha sido considerada en los últimos años una enfermedad “reemergente” al haberse constatado en diversas partes del mundo brotes importantes de la enfermedad.² Estos brotes han puesto de manifiesto el riesgo que representan las personas no vacunadas, ya sea por fallos en los sistemas de cobertura sanitaria como por rechazo personal a ser vacunados, pero también han demostrado que la protección de las vacunas es menor a la inicialmente establecida. La ocurrencia de casos en niños de corta edad correctamente vacunados resulta preocupante. La pertussis es, por lo tanto, una enfermedad que no está completamente erradicada pero que, gracias a la vacunación, ha dejado de ser una enfermedad epidémica responsable de complicaciones graves, secuelas y muertes. Los desafíos actuales de la enfermedad son extender las mejoras en el diagnóstico y acercarlas a la atención primaria, mejorar la protección de adolescentes y adultos jóvenes mediante la ampliación de la vacunación clásica incluyendo la vacunación de la embarazada así como del adolescente y proseguir la investigación en búsqueda de vacunas tan bien toleradas como las actuales, pero con una mejor inmunogenicidad. Mientras esto no ocurra, será necesario estar vigilantes e

⁴Heininger U. Update on pertussis in children. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010; 8: 163-73

⁵Enfermedades infecciosas, microbiología clínica. Fecha de acceso: 03-06-2017. Disponible en: [https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologica-clinica-28-pdf-SO213005X15000683_S300_es%20\(2\).pdf](https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologica-clinica-28-pdf-SO213005X15000683_S300_es%20(2).pdf)

⁶JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Multiplex LightCycler PCR Assay for Detection and Differentiation of Bordetella pertussis and Bordetella parapertussis in Nasopharyngeal Specimens, Jan. 2002, p. 96–100. Fecha de acceso: 02-10-2017. Disponible en: <https://DOI:10.1128/JCM.40.1.96–100.2002>

intentar mantener unas elevadas tasas de cobertura vacunal y proteger adecuadamente a los potenciales transmisores de la enfermedad a los recién nacidos y lactantes que constituyen el grupo de mayor riesgo.^{3 7}

ASPECTOS ACTUALES EN RELACIÓN CON EL RESURGIMIENTO DE LA PERTUSSIS

En los últimos años, se ha observado un resurgimiento de la tos ferina, notificado en muchos países en todo el mundo. La razón de este resurgimiento es, probablemente, multifactorial. Uno de los factores clave es el hallazgo de que ni la infección natural ni la inmunización producen una inmunidad de por vida.⁸ Las diferentes vacunas contra la tos ferina han tenido unas diferentes tasas de éxito durante los años.⁹ En la década de 1990, se experimentó en Canadá un resurgimiento de la tos ferina, sobre todo en adolescentes jóvenes, como consecuencia de la baja efectividad de la vacuna con células completas utilizada entre 1985 y 1998 en ese país. El resultado fue un efecto de «avance de la cohorte» o aumento de la edad en el momento de la incidencia máxima cada año en 1 año, lo que revela la existencia de una cohorte susceptible. Este problema se abordó con programas universales de vacunación destinados a los adolescentes con una vacuna acelular de tos ferina más eficaz. Sin embargo, a pesar de una vacuna acelular de la tos ferina más eficaz, se siguen notificando brotes de tos ferina en adultos jóvenes así como en niños pequeños que recientemente han completado una serie de vacunación contra la tos ferina. En 2010 se produjo en California un gran brote de tos ferina, y la mayor cifra de casos de tos ferina en más de 60 años. Después de los niños menores de 6 meses, las mayores tasas de la enfermedad se observaron en preadolescentes plenamente vacunados (7 a 10 años), como han observado otros autores. Un estudio de casos y controles de niños de 4 a 12 años con resultado positivo en la prueba de PCR a tos ferina, en comparación con los sujetos control con PCR negativa, demostró que los niños con PCR positiva tuvieron una mayor probabilidad de haber recibido antes la quinta dosis de DTaP que los sujetos control, con una probabilidad de contraer la tos ferina creciente en un promedio del

⁷Perret Cecilia, Viviani Tamara, Peña Anamaría, Abarca Katia, Ferrés Marcela. Fuente de infección de Bordetella pertussis en lactantes hospitalizados por coqueluche. Rev. méd. Chile 2011 Abr.; 139(4): 448-454. Fecha de acceso: 02-10-2017. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872011000400005>

⁸CDC. Preguntas frecuentes sobre la tos ferina. Fecha de acceso 17-07-2017. Disponible en: <http://www.cdc.gov/pertussis/about/faqs-sp.html>

⁹Cherry SD, Heininger U. Pertussis and other Bordetella infections. En: Feigin RD, Cherry SD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL (Eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 6º ed. Philadelphia. Saunders Elsevier; 2009

42% anual. Esto sugiere que la inmunidad después de la vacunación con vacuna acelular contra la tos ferina puede comenzar a declinar después de 4 a 5 años, lo que indica que puede ser apropiada una dosis de refuerzo. Los estudios epidemiológicos han demostrado también que la disminución de los niveles de anticuerpos a la toxina pertussis, por ejemplo, a nivel poblacional, puede preceder a grandes epidemias de tos ferina, aunque pueden persistir células B de memoria a largo plazo en niños vacunados a pesar de unos menores niveles de anticuerpos y proporcionar protección contra la enfermedad de la tos ferina. Entre los factores adicionales que pueden haber contribuido al repunte de casos declarados de tos ferina figuran el aumento de la concienciación y la consiguiente realización de análisis para tos ferina con métodos moleculares muy sensibles que pueden detectar una cantidad tan baja como es un organismo de *B. Pertussis*, lo que dificulta la distinción entre colonización y enfermedad.¹⁰ Por último, es posible que la propia bacteria haya evolucionado y cambiado con el tiempo en respuesta a las prácticas de vacunación.¹¹

PERTUSSIS A NIVEL MUNDIAL

Como se ha mencionado en párrafos anteriores, esta es un enfermedad altamente contagiosa que ocupa el quinto lugar dentro de la lista de enfermedades prevenibles por vacunación en menores de 5 años, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), hay 20 a 40 millones de casos nuevos cada año, el 90% de los casos en países en vías de desarrollo, se registran 300.000 defunciones anuales. El cuadro clínico más grave y de peor pronóstico ocurre en menores de 3 meses; en lactantes menores de 6 meses, niños inmunizados, adolescentes y adultos, puede presentar un cuadro de evolución atípico. Ocurre endémicamente, aunque pueden ocurrir brotes epidémicos cada 3 a 4 años. En la región de Latinoamérica, el número anual de casos se ha incrementado en los últimos 10 años, sobre todo en infantes menores de 1 año a pesar de altas coberturas de vacunación; el diagnóstico

¹⁰LINEAMIENTOS PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE TOS-FERINA Y SÍNDROME COQUELUCHOIDE POR LABORATORIO, págs. 9-10. Fecha de acceso: 28-09-2017. Disponible en:

https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/23793/Lineamientos_para_la_vigilancia_epidemiologica_de_tosferina_y_sindrome_coqueluchoide.pdf

¹¹Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica, 232, 2762-2771. Fecha de acceso: 26-05-2016. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/-/browse/book/3-s2.0-C20140042335>

a través de biología molecular (PCR) y la reciente modificación en la definición de caso de tos ferina en menores de 1 año de edad ha permitido una mejora en la vigilancia epidemiológica de esta enfermedad. La técnica PCR para el diagnóstico de B. Pertussis ha sido adoptada gradualmente en la región: Argentina en el 2004, Costa Rica 2007, Brasil 2008, México 2011; en Guatemala ha sido gradualmente introducida durante el año 2012 en la Unidad Central de Referencia para la Vigilancia Epidemiológica (UCREVE) del Laboratorio Nacional de Salud (LNS). En el continente americano el número total de casos anuales registrados oscila entre 15.000 y 34.000 en los últimos diez años. Pese a que en la región las coberturas de vacunación con tres dosis de vacuna antipertussis son mayores al 90%, continuamente se registran brotes en varios países; durante el año 2012 se ha registrado un aumento en el número de casos de tosferina en Argentina, Brasil, Colombia, Chile, Guatemala, México, Paraguay, Venezuela y los Estados Unidos de América. En marzo de 2012, en una reunión convocada por la OPS, expertos de 12 países concluyeron que la enfermedad continua presentándose en menores de 5 años sin esquemas de vacunación completos para su edad. En septiembre de 2012, la OMS convocó una reunión de expertos para discutir la situación actual de la tos ferina en Australia, Canadá, los Estados Unidos de América y el Reino Unido. Los expertos concluyeron que la vacuna anti pertussis acelular (DTaP) tiene limitaciones, y que el problema aún debe ser mejor caracterizado. Estudios previos realizados en Estados Unidos, Nueva Zelanda, Japón y Panamá identifican al grupo menor de 0 a 2 meses (muy pequeños para vacunación) y al de 3 meses a 1 año (inmunización incompleta) como responsables del mayor número de admisiones hospitalarias (83% a 90%); en este grupo se describen las complicaciones más severas de enfermedad, se han identificado factores de riesgo de mortalidad como hiperleucocitosis, necesidad de ventilación mecánica, e hipertensión pulmonar.¹² El manejo de estos pacientes es complejo y requiere aislamiento de contacto y admisión en unidad de cuidados intensivos, duración de la hospitalización variable y una probabilidad alta de readmisiones por el curso doloso de la enfermedad. A partir de la introducción de la primera vacuna contra B. Pertussis a partir de microorganismos enteros inactivados en los años 40 disminuyó rápidamente su incidencia, de un nivel incluso superior al 98%. Inversamente,

¹²Pérez-Pérez G F, Rojas-Mendoza T, Cabrera-Gaytán D A, Grajales-Muñoz C, Panorama epidemiológico de la tos ferina 19 años de estudio epidemiológico en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social 2015;31:164-170. Fecha de acceso: 02-10-2017. Disponible en: <http://www.uacm.kirj.redalyc.org/articulo.oa?id=457744936011>

recrudesció en la década de 1970 en países como Reino Unido, Japón y Suecia, cuando se abandonó su empleo sistemático debido a su relación con complicaciones neurológicas y muertes; en los últimos 15 a 20 años se ha incrementado el número de casos a nivel mundial, principalmente en adolescentes, adultos y en menores de 5 años de edad, con tasas de transmisión del 80 al 100% en poblaciones susceptibles.¹³

PERTUSSIS EN LAS AMERICAS

En América Latina sigue siendo un problema significativo de salud pública para los niños en los países en desarrollo. Además, se ha observado un aumento de la incidencia de tos ferina en países donde los movimientos en contra de la vacunación han provocado una reducción de la cobertura; esto demuestra la importancia de mantener niveles altos de cobertura de vacunación para el control de esta enfermedad.

En las Américas, la incidencia de los casos reportados ha disminuido considerablemente en comparación con los niveles de cobertura de vacunación, que aún sin ser coberturas útiles permite tener inmunizada a mucha parte de la población, pero aún se registran brotes.

Desde los años noventa, se ha notificado anualmente un promedio cercano a 20.000 casos y 200 muertes en la Región de las Américas. Sin embargo, las cifras reales pueden ser mucho mayores, ya que puede haber casos no diagnosticados y la sub-registros de manera considerable.

La CDC afirma que, hasta el 11 de agosto de 2012, se informaron ante dicho organismo más de 22,000 casos de tos ferina así como 13 muertes.¹⁴

Los altos índices de la tos ferina se observaron entre los niños menores de un 1 año y niños de 10 años. Sin embargo, la incidencia en los adolescentes de 13-14 años también se incrementó, a pesar de las altas tasas de vacunación con toxoide tetánico, toxoide diftérico

¹³INFECCIONES POR BORDETELLA PERTUSSIS EN MENORES DE UN AÑO. Fecha de acceso 26-05-2016. Disponible en: http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_9712.pdf

¹⁴Protocolos de vigilancia epidemiológica. Tos Ferina. Fecha de acceso: 03-06-2017. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/lineasdeaccion/SubdireccionVigilancia/sivigila/Protocolos%20SIVIGILA/PRO%20Tos%20ferina.pdf>

atenuado y la vacuna acelular contra la tos ferina (TDaP), lo que sugiere temprana disminución de la inmunidad.

Durante el 2011 e inicios del 2012 se registró un aumento en el número de casos de tos ferina en Argentina, Colombia, Chile, Canadá y USA; con casos predominantemente en adolescentes y en neonatos.¹⁵

PERTUSSIS EN GUATEMALA

En nuestro país se utiliza la vacuna de células enteras en combinación con toxoide tetánico y diftérico (DTwP), vacuna que produce inmunogenicidad superior al 80%, una tasa de eficacia aproximada del 71%, y tras la administración de 4 dosis una protección del 50% a los 4 a 6 años y ausente a los 12 años. La otra vacuna disponible, la antipertúsica acelular, posee una tasa de eficacia del 75% al 85% tras la administración de 3 dosis con ventaja adicional de que puede ser administrada a pequeños lactantes sin que sean inhibidas por la presencia de anticuerpos maternos, sin embargo evidencia epidemiológica reciente sugiere que la vacuna celular provee protección más duradera que las vacunas acelulares. Existen diferentes técnicas de laboratorio para el diagnóstico definitivo de pertussis: cultivos, Inmunofluorescencia, serología y reacción en cadena de la polimerasa (PCR). El cultivo continua siendo el estándar de oro del diagnóstico, con una especificidad del 100%, pero con una baja sensibilidad. Si la muestra se toma de un paciente que ha tenido la enfermedad por menos de 3 semanas, la sensibilidad puede ser tan baja como el 15 al 45%, y aún puede alcanzar tan poco como el 3% si la muestra se toma después de la tercera semana de la enfermedad.¹³ La técnica de PCR ha mejorado la sensibilidad del diagnóstico, sobre todo en circunstancias en las cuales la probabilidad de aislar el germen por medio de cultivo es baja, con valores de hasta el 100% de sensibilidad y 85.9% de especificidad.¹⁶

¹⁵Dotres Martínez, Carlos, Vega Mendoza, Dania, Toraño Peraza, Gilda, Álvarez Carmenate, Marlene, & Broche Morera, Antonio. (2012). Síndrome coqueluchoide y tos ferina. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 28(4), 725-734. Fecha de acceso: 28-09-2017. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252012000400015&lng=es&tlng=es.

¹⁶American Academy of Pediatrics. [Pertussis Whooping cough]. En: Pickering LK, ed. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th ed. Elk Gove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012. p. 553-66

En Guatemala, la pertussis es una enfermedad de notificación obligatoria, según datos obtenidos de base de datos del Laboratorio Nacional de Epidemiología se reportaron del año 2006 al 2011 un promedio de 54 casos de pertussis por año y no se obtuvo ningún crecimiento de B. Pertussis por cultivo. En el año 2011 se introdujo el método diagnóstico mediante reacción en cadena de polimerasa (PCR), obteniendo 4 casos positivos; durante el año 2012 fueron notificados 260 casos sospechosos de pertussis, 27 casos fueron confirmados mediante PCR de 130 pruebas realizadas, no se contó con reactivo suficiente para procesar la totalidad de las muestras. Aunque se conoce que los padres, hermanos y familiares jóvenes juegan un papel importante en la transmisión, aún es necesario identificar la fuente de Bordetella Pertussis para el lactante menor. A pesar de ser un grave problema de salud pública en Guatemala, la notificación y vigilancia epidemiológica de tos ferina se encuentra olvidada.¹³

PERTUSSIS EN QUETZALTENANGO

Según datos reportados por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social durante el periodo de los años 2014-2015 se realizó una cobertura nacional de vacunación del 59%. Con respecto a datos recabados de la memoria de labores del año 2015 del Centro Nacional de Epidemiología correspondientes al departamento de Quetzaltenango indican que para el periodo 2014 a 2015 se contaba con una población total de 863,689 habitantes, en una extensión territorial de 2,273 km², con 1 hospital regional, 6 centros de atención permanente, 1 CAIMI y 6 puestos de salud funcionando.

Los datos estadísticos reportan que durante el periodo 2014-2015 se obtuvo una cobertura de 105.73% con respecto a la administración de la vacuna pentavalente. Que corresponde a un total de 20,300 niños con la primera dosis, 17,561 niños con la segunda dosis y 14,539 niños con la tercera dosis. En este mismo informe se presenta una cobertura del 2.5% para la vacuna DPT en la población de niños de 1 a 6 años de edad, indicando que la población de niños correspondientes a esa edad era de 80,158 en el departamento de Quetzaltenango. Administrando únicamente a 336 habitantes la primer dosis, a 870 habitantes el segundo y a 2005 habitantes el tercero. No se reportan datos sobre pacientes diagnosticados con tos ferina o muertes asociadas a esta patología.¹⁷

¹⁷Memoria de Estadísticas Vitales y Vigilancia Epidemiológica. Memoria de labores 2015. Fecha de acceso: 03-06-2017. Disponible en: <http://www.epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones%202016/CONSOLIDADO%20MEMORIA%20DE%20LABORES%202015.pdf>

HISTORIA

La primera epidemia de pertussis fue descrita en 1578 por DeBaillou de la siguiente forma: «El pulmón está tan irritado que, en su intento por hacer todo lo posible para eliminar la causa del problema, no puede ni siquiera permitir la espiración ni la entrada de aire con facilidad. La persona enferma parece hincharse y, como si estuviera a punto de ser estrangulada, contiene la respiración agarrándose la mandíbula...». Esta vívida descripción clínica de la pertussis sigue siendo cierta en nuestros días. En 1679, Sydenham dio a esta enfermedad respiratoria el nombre de pertussis, tos violenta de cualquier origen. El microorganismo que causa la pertussis fue descubierto en 1900 por Bordet y Gengou, quienes describieron un nuevo bacilo gramnegativo (que después recibió el nombre de Bordetella Pertussis, en honor a Bordet) que habían encontrado en el esputo de un lactante de 6 meses que tenía pertussis. En 1906, estos autores ya habían desarrollado un medio de cultivo que permitía el crecimiento del microorganismo y describieron con detalle su morfología y su virulencia. En 1943, Joseph Lapi, un pediatra que trabajaba en un consultorio de tos ferina en el Hospital del Bronx en Nueva York, escribió una extensa monografía sobre la tos ferina.¹⁸

PERTUSSIS

Es una infección respiratoria, estrictamente humana, debida a bacterias del género Bordetella. Afecta sobre todo al niño pequeño. El cuadro clínico se caracteriza por una tos paroxística prolongada que termina con una inspiración ruidosa. Es una enfermedad altamente contagiosa, que puede ser mortal en el lactante no vacunado. Puede afectar también al adulto que ha perdido su inmunidad vacunal o natural. Hoy en día, éste es el principal reservorio de la enfermedad, en el que se manifiesta por una tos seca crónica y sin fiebre. En todos los casos, el diagnóstico se confirma en el laboratorio mediante cultivo y, sobre todo, por PCR (reacción en cadena de la polimerasa) realizada durante las primeras 3 semanas de tos. El tratamiento preventivo consiste en la vacunación y en la detección sistemática de los

¹⁸Agentes etiológicos de las enfermedades infecciosas, capítulo 232 Bordetella Pertussis, pag 2762, Fecha de acceso: 26-05-2016. Disponible en: https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/3-s2.0-B9788490229170002328.pdf?locale=es_ES

contactos. El tratamiento curativo se basa en los macrólidos que se prescriben antes de la tercera semana de tos.¹⁹

BACTERIOLOGÍA

La tos ferina es una infección del árbol respiratorio por bacterias del género *Bordetella*, cuyo representante principal es *Bordetella Pertussis*.

El género *Bordetella* incluye ocho especies:

- *B. Pertussis*: agente principal de la tos ferina, estrictamente humana;
- *Bordetella Parapertussis*: responsable de un porcentaje aproximado del 10-15% de los casos de tos ferina;
- *Bordetella Bronchiseptica*: patógeno respiratorio de numerosos mamíferos, a veces aislado en cuadros similares a la tos ferina;
- *Bordetella Holmesii*: responsable de bacteriemias en el paciente inmunodeprimido, implicada en algunas epidemias de tos ferina.

Las cuatro especies restantes son excepcionales en el ser humano: *Bordetella avium*, *Bordetella hinzii*, *Bordetella trematum*, *Bordetella petrii*.

Se trata de pequeños cocobacilos gramnegativos, inmóviles, aerobios estrictos. Su aislamiento en cultivo es difícil.

B. Pertussis y *Parapertussis*, en particular, son gérmenes frágiles que requieren una siembra rápida en un medio específico.

Se pueden utilizar dos medios de cultivo: el medio de Bordet-Gengou y el de Regan-Lowe. Éstos permiten la formación de colonias en «gota de mercurio» con un halo hemolítico secundario que aparece entre los 5-7 días.

¹⁹EMC Tratado de medicina, 2015-03-01, Volúmen 19, Número 1, Pages 1-8, Copyright © 2015 Elsevier Masson SAS, Fecha de acceso 26-05-2016. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1636-5410\(15\)69791-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1636-5410(15)69791-4)

La diana de estos patógenos es el epitelio ciliado respiratorio de las vías aéreas superiores, en el que se van a multiplicar y permanecer. Producen un gran número de toxinas que les confieren su poder patógeno: primero les permiten la adhesión y después la invasión del epitelio respiratorio, origen de manifestaciones sistémicas características.

La toxina pertúsica principalmente, propia de *B. Pertussis*, parece estar implicada en la linfocitosis que suele acompañar a la enfermedad.

Algunas de estas toxinas son inmunogénicas y se utilizan para el desarrollo de la vacuna acelular.¹⁹

PATOGENIA

La infección y la enfermedad por *B. Pertussis* siguen una secuencia de cuatro pasos: 1) fijación, 2) evasión de las defensas del huésped, 3) lesión local y 4) manifestaciones sistémicas.

La hemaglutinina filamentosa (FHA) y las fimbrias (FIM) son las dos adhesinas y los determinantes de la virulencia principales de *B. Pertussis*. La FHA es una proteína de 220 kDa asociada a la superficie y secretada, y las FIM son unas estructuras filamentosas de la superficie celular. Son necesarias para la colonización de la tráquea y son muy inmunógenas, y forman parte de algunas vacunas acelulares para la tos ferina. No obstante, existe una probable redundancia en la función de adhesión de las proteínas de *B. Pertussis* y se ha sugerido que, en ausencia de FHA, otros factores de virulencia como una pertactina (PRN) pueden mediar en la unión. La toxina pertussis (PT) también actúa como una adhesina y presenta dominios de reconocimiento específicos para los cilios humanos.

La evasión de las defensas del huésped se produce sobre todo a través de una toxina adenilato ciclasa (ACT) y de la PT. La ACT es una toxina secretada por *B. Pertussis* que cataliza la conversión del adenosintrifosfato (ATP) a adenosinmonofosfato cíclico (AMPc), que inhibe la migración y activación de los fagocitos. Además, se ha demostrado hace poco que suprime la activación y la quimiotaxis de los linfocitos T. La PT, uno de los principales factores de virulencia de *B. Pertussis*, también se dirige contra el sistema inmunitario innato del pulmón, inactivando o suprimiendo las vías de señalización acopladas a proteína G. La PT tiene dos componentes, las subunidades A y B. Esta última (de unión) se une a la superficie celular para permitir que la subunidad A (activa) realice la adenosina difosfato (ADP)-ribosilación de las

proteínas G, lo que altera la estructura celular. Mediante este mecanismo de acción, la PT retrasa el reclutamiento de neutrófilos al aparato respiratorio y dirige los macrófagos de la vía respiratoria para favorecer la infección por *B. pertussis*.²⁰

Los factores de virulencia de *B. Pertussis*, como la PT, están codificados por el gen *bvg* (o *vir*). El operón *bvg* está formado por *bvgA* y *bvgS*, miembros de un sistema de transducción de señales de dos componentes que controla el estado o la fase genética de *B. Pertussis*. Hay fases virulentas y avirulentas y su expresión está regulada por factores ambientales. En las publicaciones originales de Lapin, se describía la lesión tisular local causada por la tos ferina en el pulmón. La lesión pulmonar inicial es una hiperplasia linfoide de los ganglios linfáticos peribronquiales y traqueobronquiales, seguida por la necrosis y descamación del epitelio bronquial con infiltrado difuso de macrófagos. La mayor parte de la lesión de las células epiteliales ciliadas se debe a una citotoxina traqueal (TCT), que es un tetrapéptido disacárido derivado del peptidoglucano que desencadena la producción de un óxido nítrico (NO) sintasa inducible. Esta sintasa produce NO, que en última instancia destruye las células epiteliales traqueales. La inducción de la NO sintasa parece deberse a la citocina interleucina 1 (IL-1) generada en respuesta a la TCT. La toxina dermonecrótica (DNT), una toxina termolábil de 160 kDa secretada que activa las guanosina trifosfato (GTP) asas Rho intracelulares, puede participar también en la lesión tisular local. La DNT fue descubierta por Bordet y Gengou y debe su nombre a la lesión cutánea característica que se produce cuando se inyecta a animales de experimentación. A diferencia de otras enfermedades bacterianas, la infección por *B. Pertussis* provoca escasas manifestaciones sistémicas, porque no entra en la circulación ni se disemina. *B. Pertussis* es relativamente sensible a la destrucción por el suero *in vitro*. Sin embargo, *in vivo*, incluso las cepas sensibles al suero son capaces de infectar a los ratones. *B. Pertussis* posee múltiples mecanismos para evitar la destrucción por complemento mediada por anticuerpos, como la expresión de *BrkA*, una proteína asociada a

²⁰Bart MJ, Harris SR, Advani A, Arakawa Y, Bottero D, Bouchez V, Cassidy PK, Chiang C-S, Dalby T, Fry NK, Gaillard ME, van Gent M, Guiso N, Hallander HO, Harvill ET, He Q, van der Heide HGJ, Heuvelman K, Hozbor DF, Kamachi K, Karataev GI, Lan R, Lutyn´ska A, Maharjan RP, Mertsola J, Miyamura T, Octavia S, Preston A, Quail MA, Sintchenko V, Stefanelli P, Tondella ML, Tsang RSW, Xu Y, Yao S-M, Zhang S, Parkhill J, Mooi FR. 2014. Global population structure and evolution of *Bordetella pertussis* and their relationship with vaccination. *mBio* 5(2):e01074-14. Fecha de acceso: 02-10-2017. Disponible en: <http://dx.doi:10.1128/mBio.01074-14>

la superficie que pertenece al sistema de secreción con autotransportador. La PT es el principal determinante de virulencia responsable de las manifestaciones sistémicas, entre las cuales la más prominente es la leucocitosis con linfocitosis. Otras respuestas sistémicas son la sensibilización a la histamina y la serotonina y la sensibilización a las células beta de los islotes del páncreas. Este último efecto provoca hiperinsulinemia, con la hipoglucemia resultante, en especial en lactantes pequeños. La encefalopatía por tos ferina es infrecuente. Se ha propuesto que puede deberse al efecto de la PT sobre el sistema nervioso central a través de la sobreexpresión de la proteína 1 quimiotáctica de monocitos (MCP-1). La hipertensión pulmonar mortal también se ha relacionado con la tos ferina en lactantes. Los estudios anatomopatológicos demuestran que, además de producir vasoconstricción pulmonar a causa de hipoxemia, la infección pulmonar por B. Pertussis desencadena una leucocitosis mediada por toxinas, lo que causa un aumento de la resistencia vascular y posteriormente hipertensión pulmonar refractaria. Además de los efectos directos de estos factores de virulencia en el pulmón, algunos autores opinan que modulan, en un sentido más global, el propio sistema inmunitario. Los estudios que investigan la modulación inmunitaria por B. Pertussis han demostrado que la respuesta inmunitaria del huésped se desvía hacia la expansión de la subpoblación Th1 de los linfocitos T, inducida por la producción de la citocina IL-2349. La respuesta inmunitaria Th1 puede ser protectora contra otros patógenos bacterianos gramnegativos respiratorios, pero también se puede asociar a la inflamación crónica autoinmunitaria. Se ha sugerido que la tos crónica de la infección por Bordetella Pertussis puede explicarse por este fenómeno autoinmunitario, a semejanza del asma, aunque también se ha propuesto la hipótesis de que sea un efecto directo de mediadores tales como la bradicinina liberada en respuesta al daño tisular.¹⁸

ASPECTOS BACTERIOLÓGICOS, FISIOPATOLÓGICOS E INMUNITARIOS DE LA TOS FERINA.

1. Epidemiología actual

Generalidades

La tos ferina es una enfermedad endemoepidémica, ubicua, cíclica, con fases epidémicas estacionales cada 3-5 años, aproximadamente.

Antes de la era vacunal, la tos ferina afectaba sobre todo a niños menores de 5 años y provocaba una mortalidad importante.

Las grandes campañas de vacunación lograron una clara reducción de la morbimortalidad infantil, con una excelente cobertura vacunal en el niño.

Sin embargo, desde la década de 1980, se observa un recrudecimiento de la enfermedad en casi todos los países occidentales. En la actualidad, afecta más a los adolescentes y adultos jóvenes, aunque también predomina en lactantes menores de 6 meses.¹⁹

Transmisión

i. En casa y en el trabajo»

Tras el contacto con una persona infectada, el período de incubación es de 7-21 días, con un promedio de 10 días.

La fase de invasión corresponde a la fase llamada «catarral», que dura entre 5-10 días.

En ese momento, la contagiosidad es máxima. Si no hay tratamiento antibiótico, la contagiosidad disminuye con el tiempo hasta ser prácticamente nula a partir de la tercera semana de evolución.

La contaminación se realiza por vía aérea, a través de las gotitas de Pflügge emitidas cuando la persona infectada tose; por lo tanto, afecta a los contactos más próximos y repetidos (familia, amigos, colegas).

La contagiosidad es importante, con una tasa de reproducción R_0 (ritmo básico de reproducción) estimada entre 10 y 14 (un caso contamina a 10-14 personas). La tasa de transmisión observada en las personas susceptibles que viven bajo el mismo techo o que comparten el medio escolar de un paciente alcanza el 90% y el 50-80%, respectivamente.

Por lo tanto, el riesgo de contaminación es mayor:

- cuanto más se repite la exposición o ésta es más prolongada;
- cuanto más cerrado y pequeño es el espacio en el que tiene lugar;
- cuanto más precoz es la fase de la enfermedad en la que se encuentra el caso.

Así, en función del riesgo de contaminación se distinguen:

- los contactos próximos (personas que viven bajo el mismo techo, pareja, niños en guarderías y personal encargado);
- los contactos ocasionales (clases, medio profesional, amigos próximos con contactos regulares, en centros asistenciales cualquier persona expuesta a un caso dentro de la institución).

ii. Los jóvenes padres contaminan a sus lactantes²¹

A pesar de que su incidencia ha sufrido una notable disminución desde la generalización de la vacunación, la pertussis sigue siendo una causa importante de mortalidad en lactantes, puesto que es la primera causa por infección bacteriana comunitaria en niños menores de 2 meses.

Entre 1996 y 2011, la red hospitalaria francesa de vigilancia epidemiológica Renacoq registro 228 casos pediátricos al año, de los cuales un 42% afectaba a lactantes menores de 3 meses. Entre los lactantes menores de 6 meses, un 17% fue hospitalizado en reanimación con una tasa de mortalidad de 1,5%. De estos pacientes, un 77% no había recibido ninguna dosis de vacuna, y tan sólo un 0,6% había recibido las tres dosis recomendadas.

Así, las formas graves se observan principalmente en el lactante no vacunado o que lo ha sido de forma incompleta. En un 51-56% de los casos de pertussis en lactantes, se pudo identificar una persona infectada entre los contactos próximos, y en un 50-70% eran los propios padres.

En la actualidad, el reservorio es estrictamente humano y está constituido por la población adulta. La bacteria circula por esta población con una incidencia notablemente infravalorada; son dos las razones que explican este fenómeno: las presentaciones clínicas, que con frecuencia son atípicas en el adulto, y una cobertura vacunal significativamente peor que entre los niños pequeños.

²¹ Olivares Ortiz J, y cols. Tos ferina: revisión clínica a propósito de un caso. Rev Pediatr Aten Primaria. 2001;13:575-84. Fecha de acceso: 28-09-2017. Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/pap/v13n52/06_notas.pdf

Las razones principales que explican estos cambios epidemiológicos son:

- Las evoluciones inmunológicas y las modificaciones bacterianas;
- Rápida disminución de la inmunidad vacunal y postinfecciosa;
- La inmunidad conferida por la vacunación o por la enfermedad dura entre 5-10 años.²²

Antes de la era vacunal, los recién nacidos estaban protegidos por las altas tasas de anticuerpos transferidos por la madre. La tos ferina afectaba sobre todo a lactantes mayores y a niños en edad escolar con una inmunidad reactivada más tarde, con el transcurso de los años, por la amplia circulación de la enfermedad entre la población.¹⁹

Desde que se generalizó la vacunación, la inmunidad posvacunal ya no se mantiene de manera natural por el contacto frecuente con la bacteria. Así, como la incidencia de la enfermedad se ha vuelto relativamente baja (2-3,5/100.000 en Europa), la inmunidad protectora de grupo se ha ido perdiendo de forma progresiva y, como consecuencia, la población (adulto, adolescentes) ha vuelto a hacerse sensible a la infección por falta de un refuerzo natural (menor circulación de la bacteria entre la población general).²³

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La tos ferina se presenta como una enfermedad respiratoria no febril, con tos prolongada. La presentación clínica es variable, ya que depende de la edad y del estado vacunal.

1. Forma clásica del niño no vacunado:

Tos sin fiebre con canto inspiratorio

Después de la fase de incubación, viene la fase catarral, de 5-10 días de duración, que se caracteriza por una infección banal de las vías aéreas superiores y que se puede acompañar

²²F.A. Moraga-Llop, M. Campins-Martí. Nuevas perspectivas en la tosferina en el siglo XXI. ¿Estamos fracasando en su control? *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 29 (2011), pp. 561-563

²³Porrás-Povedano Miguel, Roldán-Garrido Ana, Santacruz-Hamer Virginia. Brote epidémico por Tos ferina en Écija (Sevilla), 2016. *Rev. Esp. Salud Publica*, 91: 201701008. Fecha de acceso: 02-10-2017. Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272017000100402&lng=en. Epub Sep 21, 2017

de rinorrea clara, tos moderada, lagrimeo o fiebre no superior a 38,5 °C. Durante este período, la contagiosidad es máxima.

A continuación, viene la fase paroxística, que dura entre 2-4 semanas: la tos, banal al principio, se vuelve violenta y espasmódica. Se producen accesos de tos repetitivos en una sola espiración, apneizantes. El acceso de tos se puede acompañar de lagrimeo, de una protrusión lingual, de una congestión de las venas del cuello o de cianosis. Termina con inspiración ruidosa, con un estridor que recuerda el canto del gallo. Estos episodios pueden ser emetizantes y son más frecuentes por la noche. En el pico de la enfermedad, los accesos de tos pueden repetirse alrededor de 20 veces al día, sin ningún otro síntoma.

Al final, estas crisis se van espaciando de forma progresiva y dejan paso a una sintomatología de hiperreactividad bronquial postinfecciosa, con una tos que no es paroxística y que está favorecida por el frío, las virosis, el esfuerzo, etc. Se trata entonces de la fase de convalecencia, que puede durar varios meses.^{19 24}

2. Forma del lactante menor de 6 meses no vacunado o con una vacunación incompleta:

Gravedad potencial

En este caso, la fase paroxística se caracteriza por una tos espasmódica y prolongada, con episodios de apnea y de cianosis, pero casi siempre sin estridor inspiratorio. Los accesos de tos pueden ser emetizantes, y las crisis de apnea pueden provocar comicialidad.

Antes de la edad de 3 meses, los accesos de tos suelen ser mal tolerados, pueden ser asfixiantes y complicarse con apneas prolongadas y con bradicardia extrema.¹²

Por otra parte, la relación entre tos ferina y muerte súbita del lactante es objeto de controversia.

Existe una forma extrema de la enfermedad que es el cuadro de pertussis maligna.²⁵ Se trata de una bronconeumopatía grave por B. Pertussis, que se observa en lactantes menores de

²⁴Durán Bolaños Gustavo, Monge Castro Cinthya, Herrera Mora Giovanni, Gamboa Montero Mark. Tosferina, una enfermedad prevalente. Med. leg. Costa Rica, 2013 Mar; 30(1):123-128. Fecha de acceso: 02-10-2017. Disponible en: http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152013000100015&lng=en

²⁵Moreno Espinosa Sarbelio, Morales Mérida Bárbara Inés, Serrano Bello Carlos Alberto, Domínguez Pacheco Orlando, Camaño Andrade Olga, Rojas Padilla Rubí et al . Acute

3 meses y que provoca la gran mayoría de las muertes atribuibles a la pertussis. Se manifiesta por dificultad respiratoria con insuficiencia multivisceral y leucocitosis marcada.¹⁹

3. Forma del adulto vacunado hace tiempo:

Tos seca crónica banal de agravación nocturna

Con frecuencia, la sintomatología es incompleta o menos clara y varía en función de la edad, de la exposición anterior a la pertussis o a su vacuna. Los cuadros clínicos posibles van de la enfermedad típica a la forma asintomática. La pertussis también puede ser una causa frecuente de tos crónica: entre un 10-30% de los adultos que acuden a la consulta por una tos de más de 2 semanas de evolución son diagnosticados de pertussis, tras su confirmación en el laboratorio.

Recientemente, se han propuesto unos criterios clínicos para definir el diagnóstico probable de pertussis en un paciente mayor de 10 años: tos seca persistente de más de 2 semanas de evolución, paroxística, sin fiebre (o moderada) con:

- canto del gallo
- apnea
- episodios de sudoración entre los accesos de tos
- tos emetizante
- agravación de los síntomas por la noche

respiratory failure secondary to Bordetella pertussis infection in a 4-month old infant. Bol. Med. Hosp. Infant. Mex. 2012 Dic; 69(6):487-501. Fecha de acceso: 02-10-2017. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462012000600010&lng=es

COMPLICACIONES

La pertussis puede producir numerosas complicaciones, sobre todo en los jóvenes lactantes. Éstas son de orden mecánico, infeccioso y neurológico.¹⁹

Lactante	Niño y adulto
<u>Infecciosas</u> Neumopatía por Bordetella Pertussis (inmadurez de la inmunidad celular) Sobreinfecciones (bronquiales o parenquimatosas, bacterianas o virales) Otitis media aguda <u>Neurológicas</u> Comicialidad Encefalopatía hipóxica <u>Otras, asociadas a la tos paroxística</u> Desnutrición y deshidratación Hemorragias intracraneales Hemorragia subconjuntival Hernia diafragmática, inguinal o umbilical Fractura costal <u>A largo plazo</u> Dilatación secundaria de los bronquios	<u>Infecciosas</u> Sobreinfección bacteriana Otitis media aguda <u>Mecánicas</u> Fracturas costales Neumotórax Hernia inguinal Otras Anorexia, adelgazamiento

CASO DEL INMUNODEPRIMIDO

Las infecciones por B. Pertussis y Parapertussis no están asociadas a una sobremortalidad en los pacientes inmunodeprimidos, y la gravedad potencial está más relacionada con el contexto subyacente, sobre todo de enfermedad respiratoria.

En cambio, las otras especies de Bordetella se suelen observar en un contexto de inmunodepresión local o general, como por ejemplo en caso de infección por el virus de inmunodeficiencia humana (VIH).

B. bronchiseptica, en particular, es responsable de neumonías en pacientes que presentan afecciones respiratorias crónicas (mucoviscidosis, cáncer broncopulmonar, enfermedad pulmonar obstructiva crónica [EPOC] grave) o una inmunodepresión intensa (VIH en fase de síndrome de inmunodeficiencia adquirida [SIDA], tratamiento inmunosupresor y antirrechazo de trasplante de órgano). B. holmesii puede provocar bacteriemias en pacientes inmunodeprimidos.¹⁹

DIAGNOSTICO

La tos ferina es un diagnóstico clínico; cuando las características clínicas de la enfermedad están presentes, el diagnóstico debe ser considerado y el tratamiento iniciado sin demora. Debido a que el espectro de enfermedad es variado y la presentación puede ser atípica, un alto índice de sospecha debe ser mantenido para realizar el diagnóstico, particularmente en lactantes y niños previamente vacunados. El diagnóstico debe ser considerado en todos los niños, sin importar su estado de vacunación que se presentan con tos de duración mayor a 14 días.²⁶

1. Definición de Caso (OMS y CDC)

- Enfermedad aguda con accesos de tos de duración mayor de 14 días que se acompañan de: paroxismos, estridor inspiratorio, vómito postúsivo
- Durante un brote o después de contacto en casa con un caso conocido, se define como enfermedad con tos por 14 días, no requiere la presencia de características típicas de tos ferina
- En lactantes previamente inmunizados o con inmunización incompleta, debe considerarse una presentación atípica como descrita previamente y un episodio de tos menor o igual a 7 días para sospechar tos ferina²⁷

²⁶Ana María Grande Tejada. Hospital Materno Infantil de Badajoz. Badajoz. Rev Pediatr Aten Primaria Supl. 2016;(25):41-6. Fecha de acceso: 03-06-2017. Disponible en: http://www.pap.es/files/1116-2108-pdf/07_Flashes_Actualizacion_tosferina.pdf

²⁷ Giayetto Víctor O, Blanco Sebastián, Mangeaud Arnaldo, Barbás María G, Cudolá Analía, Gallego Sandra V. Features of Bordetella pertussis, Bordetella spp. infection and whooping cough in Córdoba province, Argentina. Rev. chil. infectol. 2017 Abr. 34(2): 108-115. Fecha de acceso: 02-10-2017. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182017000200002>

2. Definición de Caso Confirmado

Podemos definir como caso confirmado de tos ferina, un caso sospechoso confirmado por una prueba de laboratorio, y/o un caso sospechoso con vínculo epidemiológico a un caso confirmado por laboratorio.

Caso confirmado de pertussis por laboratorio, es aquel que cumple con los siguientes criterios:

- Bordetella Pertussis aislada por cultivo
- PCR positiva para Bordetella Pertussis
- Determinación de anticuerpos contra la toxina de pertussis: Nivel de TP-IgG > 100 U/ml en convalecencia.¹³

PRUEBAS COMPLEMENTARIAS

Existen múltiples estudios microbiológicos disponibles para confirmar el diagnóstico: cultivo bacteriano, reacción en cadena de polimerasa (PCR), fluorescencia directa de anticuerpos y serología. Solamente el cultivo y la PCR cumplen los criterios para la confirmación de caso.²⁸

La sensibilidad y especificidad es la siguiente:

METODO DIAGNOSTICO	SENSIBILIDAD	ESPECIFICIDAD	COMENTARIO
CULTIVO DE SECRECIÓN NASOFARINGEA	15-80%	100%	"Gold standard" tradicional, sensibilidad disminuida en adultos, previamente vacunados, uso de antibióticos previos, y larga duración de la enfermedad. Depende de la disponibilidad de medio apropiado

²⁸Grupo 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 de México 20115357-65. Fecha de acceso: 02-10-2017. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=10619407009>

PCR en secreción nasofaríngea	61-94%	88-98%	Rápido y mayor sensibilidad que el cultivo, mejores resultados en poblaciones con pobres crecimientos en cultivo, difícil adquisición
Fluorescencia directa de anticuerpos	60-95%	15-100%	Rápido, requiere técnico entrenado, carece de sensibilidad y especificidad, no debe utilizarse para reemplazar el cultivo, no aprobado por CDC
Serología (ELISA)	60-95%	No estudios	Mayormente utilizado en estudios epidemiológicos o ensayos clínicos de vacunas, un título alto de anticuerpos sugiere infección, no aprobado por CDC para confirmar diagnóstico.

1. Aislamiento mediante cultivo

El cultivo continua siendo el “Gold Standard”, con una especificidad del 100%, pero con una baja sensibilidad. Si la muestra se toma de un paciente que ha tenido la enfermedad por menos de 3 semanas, la sensibilidad puede ser tan baja como el 15 al 45%, y aún puede alcanzar tan poco como el 3% si la muestra se toma después de la tercera semana de la enfermedad. El método más sensible es la siembra directa y la pre incubación antes del transporte, el cual ha sido llevado a cabo en muchos estudios controlados. El tiempo del transporte de las muestras es crítico y se requiere un medio de transporte que proteja la bacteria. El tiempo de transporte no debe exceder las 48 horas. Durante mucho tiempo se han utilizado medios de cultivo tales como el *Regan-Lowe*, *Bordet-Gengou* y *Stainer-Scholte*. El tiempo de incubación debe ser por lo menos de una semana, pero se han propuesto periodos de incubación más prolongados.

2. Reacción en cadena de polimerasa

Desarrollada por el Dr. Kary Mullis en 1983, La reacción en cadena de la polimerasa (PCR: polymerase chain reaction) es una técnica de amplificación de secuencias de DNA in vitro, su objetivo es obtener un gran número de copias de un fragmento de ADN particular, partiendo de un mínimo; en teoría basta partir de una única copia de ese fragmento original, o molde. Esta técnica se fundamenta en la propiedad natural de las ADN polimerasas para replicar hebras de ADN, para lo cual emplea ciclos de altas y bajas temperaturas alternadas para separar las hebras de ADN recién formadas entre sí tras cada fase de replicación y, a

continuación, dejar que vuelvan a unirse a polimerasas para que vuelvan a duplicarlas; su copiado se logra en forma exponencial en cadena de la polimerasa. Utilizando esta técnica se detectan secuencias de ADN de Bordetella Pertussis y no requiere como el cultivo, la presencia de bacterias viables (vivas) en la muestra. A pesar de estas ventajas, la PCR puede dar resultados falsos negativos o falsos positivos.²⁹

Las siguientes son recomendaciones de la CDC para la optimización de esta técnica en el diagnóstico de B. Pertussis:

Tiempo óptimo para la evaluación mediante PCR para B. Pertussis

La PCR tiene una sensibilidad óptima durante las primeras 3 semanas de tos cuando el ADN bacteriano todavía está presente en la nasofaringe. A partir de la cuarta semana de tos, la cantidad de ADN bacteriano rápidamente disminuye mientras se incrementa el riesgo de obtener resultados falsos negativos.³⁰ La prueba de PCR luego de terapia antibiótica también puede resultar en un resultado falso negativo. La duración de la positividad luego del uso de antibióticos no es bien comprendida, pero realizar la prueba luego de 5 días de terapia antibiótica adecuada es poco probable que sea de beneficio y generalmente no es recomendada.

Toma adecuada de muestra para la prueba PCR para B. Pertussis

Los especímenes para la prueba con PCR deben ser obtenidos mediante hisopado nasofaríngeo posterior. Los hisopados faríngeos y nasales anteriores tienen tasas de recuperación de ADN bajas y no deben ser utilizados para el diagnóstico de tos ferina. Los hisopos pueden ser de polyester (Dacron®), rayon, o nylon. Hisopos de algodón o de alginato de calcio no son aceptables pues inhiben la prueba de PCR. Si es posible los aspirados nasofaríngeos que irrigan la nasofaringe posterior con salino son preferidos sobre el hisopado debido a que este método resulta en una mayor cantidad de ADN bacteriano en la muestra.

²⁹Mooi, F., Hallander, H., Wirsing von König, C. et al. EJCMID (2000) 19: 174. Epidemiological Typing of *Bordetella pertussis* Isolates: Recommendations for a Standard Methodology. Fecha de acceso: 02-10-2017. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s100960050455>

³⁰Serra Alberto, Machín Cecilia, Gutiérrez Carmen, Menchaca Amanda. Tos convulsa: enfermedad reemergente. Arch. Pediatr. Urug. 2013 Dic; 84(4): 255-262. Fecha de acceso: 02-10-2017. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492013000400002&lng=es

3. Serología

La serología es especialmente útil en el diagnóstico tardío de tos prolongada en adolescentes y adultos (más de 3 semanas), con resultados negativos en los cultivos y PCR. Su uso para el diagnóstico de tos ferina en niños no es aprobado por la FDA.

TRATAMIENTO

1. Indicaciones de hospitalización

- Distrés respiratorio, incluyendo taquipnea, retracciones, aleteo nasal, quejido y uso de músculos accesorios
- Evidencia de neumonía
- Incapacidad de alimentarse
- Cianosis o apnea, con o sin tos
- Convulsiones

2. Criterios de alta hospitalaria

Mínimos:

- Que el niño pueda tolerar los episodios de tos sin cursar con hipoxemia y/o bradicardia
- Que la alimentación sea adecuada para incrementar peso
- Que los padres muestren seguridad y confianza con la mejoría de la enfermedad
- Seguimiento cercano del paciente

3. Criterios para evitar reingreso

- ≤ 1 episodio de cianosis al día
- ≤ 2 episodios paroxísticos en el último día
- No episodios de cianosis en el día previo al alta

TRATAMIENTO COADYUVANTE

1. Broncodilatadores:

No se ha demostrado mejoría con su uso. Algunos expertos sugieren se utilice una prueba de beta-agonistas inhalados para niños con dificultad respiratoria. No se han reportado riesgos de su uso en pacientes con tos ferina.

2. Corticosteroides:

Reportes anecdóticos han sugerido un beneficio clínico de su uso, no se ha observado beneficio en ensayos clínicos pequeños. Su uso de rutina no es recomendado.

3. Antitusivos:

El uso de antitusivos y supresores de la tos opioides deben ser evitados. No tienen beneficio terapéutico y la sedación puede ser adversa especialmente en niños pequeños.

4. Inmunoglobulina a Bordetella Pertussis:

Los preparados de inmunoglobulina no son evaluados de rutina para anticuerpos a pertussis, no ofrecen un beneficio clínico para el paciente. La preparación de Inmunoglobulina enriquecida con anticuerpos a Bordetella Pertussis si ha demostrado mejoría en la frecuencia de accesos comparado con controles, sin embargo no existe estudios adicionales y no está disponible comercialmente.

5. Oxigenación con membrana extracorpórea:

En niños con insuficiencia respiratoria severa e hipertensión pulmonar secundario a tos ferina ha sido utilizado, no estudios que evalúen su eficacia.

6. Leucodepleción:

La combinación de oxigenación con membrana extracorpórea y un filtro de leucocitos o doble exanguinotransfusión en niños con leucocitosis extrema han sido reportados en algunos reportes de caso con resultados variables, no hay evidencia suficiente para recomendar su uso.

7. Terapia antimicrobiana

La terapia antimicrobiana, cuando se administra tempranamente tiene 2 objetivos: puede acortar la duración de los síntomas y disminuir la transmisión en contactos susceptibles (mayor contagio en la fase catarral hasta 2 semanas después del inicio de la tos)

Indicaciones del tratamiento

Se recomienda el tratamiento para todos los niños con tos ferina clínica (con o sin confirmación de laboratorio).

Se recomienda el tratamiento para los niños con tos ferina confirmada por cultivo o por reacción en cadena de polimerasa (PCR), aún si el paciente está asintomático al momento de la confirmación.

La obtención de la confirmación puede tomar algunos días o semanas, dependiendo de los recursos del laboratorio y los métodos disponibles. Consecuentemente, la terapia antimicrobiana debe ser iniciada basada en un alto grado de sospecha clínica.³¹

<p>Elección del agente</p> <p>< 1 mes</p>	<p>Azitromicina 10mg/kg/día IV por 5 días</p> <p>Alternativas</p> <p>Eritromicina 40mg/kg/día PO cada 6 horas por 14 días</p>
<p>1 a 5 meses</p>	<p>Claritromicina 15mg/kg/día PO cada 12 horas por 7 días</p> <p>Alternativas</p> <p>Azitromicina 10mg/kg/día PO o IV por 5 días</p> <p>Eritromicina 40mg/kg/día PO por 14 días</p> <p>> 2 meses: TMP/SMX 8mg/kg/día PO en base al TMP por 14 días</p>
<p>> 6 meses</p>	<p>Claritromicina 15mg/kg/día PO cada 12 horas por 7 días</p> <p>Alternativas</p> <p>Azitromicina 10mg/kg/día PO primer día y luego 5 mg/kg/día PO por 4 días.</p>

³¹Quirós González, Gabriela Solano Tenorio, Natalia. Revisión bibliográfica. La Tos Ferina: Un acercamiento a sus últimas investigaciones. Fecha de acceso: 02-06-2016. Disponible en: <http://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v33n1/1409-0015-mlcr-33-01-00262.pdf>

	<p>Eritromicina 40mg/kg/día PO cada 6 horas por 14 días</p> <p>TMP/SMX 8mg/kg/día PO en base al TMP por 14 días</p>
--	---

Efectos adversos

La administración de eritromicina oral para el tratamiento o profilaxis postexposición para el tratamiento de la tosferina ha sido asociada con estenosis hipertrófica del píloro. El mayor riesgo parece ocurrir en lactantes a los que se dan el medicamento dentro de las dos primeras semanas.

INMUNIDAD

La Academia Americana de Pediatría recomienda que los niños pequeños que se hayan enfermado con tos ferina completen el esquema de vacunación primaria con vacuna DTwP o DTaP.³²

PROFILAXIS ANTIMICROBIANA

La profilaxis postexposición en contactos asintomáticos dentro de los 21 días del inicio de tos en el caso índice puede prevenir el desarrollo de síntomas. La utilidad después de 21 días no está establecida. Se recomienda la profilaxis para los contactos cercanos del caso índice y para los individuos expuestos de alto riesgo de complicaciones.

- Contactos cercanos
- Exposición cara a cara a un metro de un paciente sintomático
- Contacto directo con secreciones nasales, orales o respiratorias de un paciente sintomático

³²Aizpurua Galdeano P., Rivas Fernández M. A.. ¿Hay relación entre los últimos brotes de tosferina y el uso de vacuna acelular?. Rev Pediatr Aten Primaria. 2014 Mar; 16(61):81-84. Fecha de acceso: 02-10-2017. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/S1139-76322014000100015>.

- Compartir el mismo espacio en proximidad con un paciente sintomático por un período ≥ 1 hora

Factores de Riesgo para tos ferina severa o complicada

- Lactantes menores de un año, particularmente aquellos menores de 4 meses
- Personas con inmunodeficiencias
- Personas con condiciones médicas subyacentes (enfermedad pulmonar crónica, insuficiencia respiratoria, fibrosis quística)
- Mujeres en el tercer trimestre de embarazo deben recibir profilaxis postexposición

OTRAS MEDIDAS DE PREVENCIÓN

Medidas estándar así como de aerosoles (mascarilla) son recomendadas para niños con tos ferina que son admitidos en el hospital.

Estas precauciones deben ser efectuadas hasta 5 días después de la instauración de la terapia antimicrobiana o tres semanas después del inicio de los síntomas en pacientes no tratados.

1. Vacunación

La inmunización contra B. pertussis ha reducido dramáticamente la carga de enfermedad de la era prevacunal. Las vacunas usadas inicialmente utilizan células enteras en combinación con toxoide tetánico y diftérico. La asociación entre efectos adversos severos de este tipo de vacuna motivo el desarrollo de vacuna pertúsica acelular (que contiene antígenos purificados de pertussis).

La vacuna de células enteras combinada como DTwP tiene un 70-90% de eficacia después de la tercera dosis, ofrece una protección por 5 - 10 años, son comunes las reacciones locales adversas tras su administración.

Vacuna Acelular (DTaP) es una vacuna de subunidades purificadas.³³

³³Potin Marcela, Cerda Jaime, Contreras Lily, Muñoz Alma, Ripoll Erna, Vergara Rodrigo. Modificación en el esquema de vacunación antipertussis en Chile, vacunación en grupos especiales y estrategias de control: Comentario del Comité Consultivo de Inmunizaciones (CCI) de la Sociedad Chilena de Infectología. Rev. chil. infectol. 2012; 29(3):307-311. Fecha de acceso: 02-10-2017. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182012000300008>

Esquema de vacunación:

2, 4, 6 meses de vida y refuerzo a los 15 o 18 meses, la quinta dosis: antes de los 4 años de edad, se recomienda utilizar mismo producto de vacuna en las 3 primeras dosis de vacunación, las reacciones adversas reportadas son: reacciones locales, febrícula.¹³

III. OBJETIVOS

3.1 OBJETIVO GENERAL:

3.1.1 Caracterizar clínica y epidemiológicamente a los pacientes pediátricos diagnosticados con enfermedad por Bordetella Pertussis.

3.2 OBJETIVOS ESPECIFICOS:

3.2.1 Establecer datos epidemiológicos asociados a enfermedad por Bordetella Pertussis: edad, sexo, lugar de procedencia, dosis de la vacuna antipertússica, uso de antibióticos y días de hospitalización.

3.2.2 Identificar las características clínicas de la enfermedad por Bordetella Pertussis: tos, estridor o silbido inspiratorio, cianosis, fiebre, vómitos postusivos, apnea, valores en los recuentos leucocitarios y linfocitarios.

3.3.3 Determinar las complicaciones más frecuentemente asociadas a la enfermedad por Bordetella Pertussis.

IV. MATERIAL Y METODOS

4.1 Tipo de estudio

Estudio observacional, descriptivo, de serie de casos sobre la caracterización clínica y epidemiológica de pacientes pediátricos diagnosticados con enfermedad por Bordetella Pertussis en el Hospital Regional de Occidente, durante el año 2015.

4.2 Población

Niños admitidos al Hospital Regional de Occidente durante el año 2015, que estuvieron ingresados en los servicios de encamamiento e Intensivo Pediátrico, con sintomatología clínica y epidemiológica compatible con infección por Bordetella Pertussis, que tuvieron resultados positivo mediante la PRUEBA PNEUMOBACTER ACE DETECTION (PCR EN TIEMPO REAL).

4.3 Selección y tamaño de la muestra

Se incluyeron en el estudio todos los niños que cumplían los criterios de inclusión.

4.4 Criterios de inclusión

- Niños hospitalizados, que cumplan definición de caso sospechoso de tos ferina y que tengan una PRUEBA PNEUMOBACTER ACE DETECTION (PCR EN TIEMPO REAL) positiva
 - Menores de 3 meses de edad: Síntomas clínicos inespecíficos de infección del tracto respiratorio superior que conducen a cianosis, apnea y/o bradicardia, desencadenados por estímulos (incluyendo tos) y/o presentar tos que puede ser incluso menor a 1 semana de duración.
 - Mayores de 3 meses de edad: Tos de duración mayor a 1 semana asociada al menos a uno de los siguientes: Tos paroxística o en accesos, “estridor” inspiratorio, vómito, cianosis y/o apnea inducidos por tos.

4.5 Variables estudiadas

- Edad
- Sexo
- Procedencia
- Dosis de vacunas anti B. Pertussis administradas
- Manifestaciones Clínicas
- Uso previo de antibióticos
- Días de hospitalización
- Complicaciones
- Recuento leucocitario y diferencial linfocitario en sangre periférica

4.6 Operacionalización de variables

VARIABLE	DEFINICION OPERACIONAL	ESCALA
Edad	Tiempo transcurrido desde el nacimiento hasta la fecha actual referido por la madre, padre y/o encargado. Anotada en meses cumplidos	Meses
Sexo	Diferenciación entre hombre y mujer según características morfológicas anotando femenino o masculino	Masculino Femenino
Procedencia	Lugar de residencia permanente, anotando dirección completa	Zona, municipio, departamento
Dosis de vacuna anti-pertussis administrada	Número de dosis de vacuna anti-pertussis administrada corroborada mediante entrevista o carné de vacunación.	Ninguna 1 dosis 2 dosis 3 dosis 1er. Refuerzo 2do. Refuerzo

Manifestaciones Clínicas	Signos y síntomas identificados mediante examen clínico dirigido:	Tos, estridor o silbido inspiratorio, cianosis, fiebre, vómitos postusivos, apnea.
Uso previo de antibióticos	Administración de antibióticos por los padres en los últimos 5 días previos a la admisión hospitalaria.	Si No
Días de hospitalización	Tiempo en días contados a partir de la admisión hasta el alta o la defunción. Anotar los días de estancia en UCIP y encamamiento por separado	Número de días
Complicaciones	Consecuencias propias del daño producido por una enfermedad: Hemorragia subconjuntival, hemorragia intracraneana, hipertensión pulmonar, convulsiones, neumonía, uso de ventilación mecánica, muerte	Hemorragia subconjuntival, hemorragia intracraneana, hipertensión pulmonar, convulsiones, neumonía, insuficiencia respiratoria, muerte
Recuento Leucocitario y diferencial en sangre periférica	Recuento de glóbulos blancos y diferencial en una muestra de sangre periférica mediante citometría de flujo, anotada en valores totales y porcentajes	Leucocitos /mm ³ Recuento Total y Porcentaje de Linfocitos/mm ³

4.7 Proceso de investigación

4.7.1 Boleta

Para la obtención de los datos se elaboró un instrumento o boleta que incluyó la sintomatología característica de la enfermedad por Bordetella Pertussis, así también se incluyó en este instrumento la recolección de datos epidemiológicos, tales como: días intrahospitalarios, medicamentos utilizados previo a la hospitalización, edad de los padres y lugar de origen o residencia, si amerito o no hospitalización en la unidad de cuidados intensivos y las fechas de hospitalización.

Medico tesista: Doctora Delia Isabel Lemus Mazariegos, realizó la toma de la información de los expedientes clínicos en el mes de enero de 2016, previo a la autorización del representante de registros médicos y archivo del Hospital Regional de Occidente. Se solicitaron las papelerías que incluyeran los diagnósticos de: tos ferina, síndrome coqueluchoide, neumonía grave, neumonía complicada, bronconeumonía y neumonía atípica; obteniendo un total de 98 expedientes clínicos, de los cuales 37 cumplían los criterios de inclusión.

UNIVERSIDAD DE SAN CARLOS DE GUATEMALA

FACULTAD DE CIENCIAS MÉDICAS

ESCUELA DE ESTUDIOS DE POSTGRADO

CARACTERIZACION CLINICA Y EPIDEMIOLOGICA DE PACIENTES PEDIATRICOS

ENFERMOS POR BORDETELLA PERTUSSIS

Boleta No. _____

EXPEDIENTE No.						
FECHA DE INGRESO						
FECHA DE EGRESO						
TIPO DE EGRESO	VIVO		MUERTO			
DIAS DE HOSPITALIZACIÓN	ENCAMAMIENTO	UCIP	TOTAL			
NOMBRE				SEXO	M	F
EDAD						
PROCEDENCIA						
VACUNACION	1	2	3	N	Refuerzos	Tratamiento actual con Macrólidos Azitromicina Claritromicina
DPT						
USO DE ANTIBIOTICOS	SI	NO	CUAL	DIAS		

MANIFESTACIONES CLINICAS			COMPLICACIONES	
Tos			Hemorragia subconjuntival	
Estridor o silbido inspiratorio			Hemorragia intracraneana	
Cianosis			Hipertensión pulmonar	
Fiebre			Convulsiones	
Vómitos postusivos			Neumonía	
Apnea			Insuficiencia respiratoria	
duración de la tos			Muerte	
RECUENTO DE LEUCOCITOS				
			/mm ³	
RECUENTO DE LINFOCITOS				
			%	

4.7.2 Prueba pneumobacter ACE detection (PCR en tiempo real)

Con respecto al equipo de laboratorio para la realización de la PRUEBA PNEUMOBACTER ACE DETECTION (PCR EN TIEMPO REAL), se utilizó Seegene Prep 12 el cual pertenece al Laboratorio Molecular San Lucas. Según información del fabricante este equipo es un sistema robótico automatizado que utiliza cassetts especiales para extraer el ADN de la muestra que se encuentra en Hisopos de dacron flexibles marca UTM; mediante buffers de perlas magnéticas se separa el ADN por medio de cargas eléctricas. Después de este procedimiento extraen 60 ul de ADN, esta muestra la introducen al kit de Pneumobacter ACE Detection que amplifica el ADN mediante la enzima TAC polimerasa e introducen primers para la identificación del ADN bacteriano. Este procedimiento tarda alrededor de 45 minutos el resultado final es la visualización de nucleótidos. El equipo utilizado para la amplificación del ADN recibe el nombre comercial de CFX96 Real Time System Biorad.

Después de amplificado el ADN y de haber separado las hebras de ADN se realiza un montaje de reactivos, utilizando una muestra de ADN de 5 ul a la cual se le agrega un gel de electroforesis, este último está compuesto de agarosa. Se reintroducen en el CFX96 Real Time System Biorad por 50 minutos.

Después de todos los pasos previos se introduce el resultado final a un transiluminador de luz UV y a un marcador de peso molecular. Observando a través de gráficos en una computadora los primers que tienen fluorocromos, los cuales marcan e identifican al ADN bacteriano reportando una longitud de onda, reportándose en este momento un resultado positivo.

El método explicado previamente lleva un tiempo de realización de 3 horas con 20 minutos.³⁴

4.8 Procedimientos de análisis de la información

Para el análisis de los resultados se realizaron cuadros, que incluyen medidas de tendencia central: media y desviación estándar; así también, se incluyen porcentajes de los datos.

³⁴SeePrep12™ Viral NA. Fecha de acceso: 30-08-2017. Disponible en: <http://uk.werfen.com/products/molecular-diagnostics/reagents/seegene/~media/IL%20UK/Docs/Molecular%20Diagnostics/IFU%20SEPPREP12%20Viral%20NA.ashx>

V. RESULTADOS

CUADRO NUMERO 1

CARACTERIZACION EPIDEMIOLOGICA

EDAD (MESES)		9.4 ± 20.7
SEXO n(%)	MASCULINO FEMENINO	20 (54%) 17 (46%)
TIEMPO DE HOSPITALIZACION (DIAS)	ENCAMAMIENTO UCIP	4.2 ± 3.9 4.3 ± 8.2
DOSIS DE LA VACUNA PERTUSSIS n(%)	NINGUNA UNA DOS TRES	24 (65%) 7 (19%) 4 (11%) 2 (5%)
TOS (DIAS)		9.2 ± 8.4
RECUENTO LEUCOCITARIO (MM ³)		16999 ± 10211
LINFOCITOS (%)		62 ± 14

media ± desviación estándar

n/N (%) (N=37 pacientes incluidos en el estudio)

Fuente: Boleta de recolección de datos

CUADRO NUMERO 2

LUGAR DE PROCEDENCIA

LUGAR DE PROCEDENCIA n(%)	DEPARTAMENTO	MUNICIPIO	n (%)
	QUETZALTENANGO	QUETZALTENANGO	8 (21%)
		SAN JUAN	
		OSTUNCALCO	6 (16%)
		LA ESPERANZA	3 (8%)
		EL PALMAR	2 (5%)
		SIBILIA	2 (5%)
		CABRICAN	1 (3%)
		SAN CARLOS SIJA	1 (3%)
		CAJOLA	1 (3%)
		COATEPEQUE	1 (3%)
		HUITAN	1 (3%)
	SAN MARTIN SAC.	1 (3%)	
	ZUNIL	1 (3%)	
	RETALHULEU	RETALHULEU	3 (8%)
		CHAMPERICO	1 (3%)
TOTONICAPAN	TOTONICAPAN	2 (5%)	
SUCHITEPEQUEZ	MAZATENANGO	2 (5%)	
GUATEMALA	SAN JOSE PINULA	1 (3%)	

Fuente: Boleta de recolección de datos

CUADRO NUMERO 3

USO DE ANTIBIOTICOS

USO DE ANTIBIOTICOS	n (%)
USO PREVIO	19 (51)
TIPO DE ANTIBIOTICO	
MACROLIDOS	1 (5)
CEFALOSPORINAS	3 (16)
PENICILINAS SEMISINTETICAS	15 (79)

Fuente: Boleta de recolección de datos

CUADRO NUMERO 4

CARACTERIZACION CLINICA

CARACTERIZACION CLINICA	n (%)
TOS	36 (97)
FIEBRE	30 (81)
CIANOSIS	28 (76)
ESTRIDOR	21 (57)
NEUMONIA	12 (32)
VOMITO POSTUSIVO	7 (19)
APNEA	3 (8)

Fuente: Boleta de recolección de datos

CUADRO NUMERO 5

COMPLICACIONES PRESENTADAS

COMPLICACIONES	n (%)
INSUFICIENCIA RESPIRATORIA	7 (19)
HIPERTENSION PULMONAR	3 (8)
CONVULSIONES	2 (5)
MUERTE	2 (5)
HEMORRAGIA SUBCONJUNTIVAL	1 (3)
PARADA CARDIORESPIRATORIA	1 (3)

Fuente: Boleta de recolección de datos

VI. DISCUSION Y ANALISIS

La tos ferina continúa siendo un problema de salud pública a pesar de la importante disminución de su incidencia debido a la vacunación sistemática, se encuentra dentro de las patologías de notificación obligatoria en el país. Se ha observado que presenta picos epidémicos cíclicos a cada 2 a 5 años, esto a pesar de la vacunación sistemática en el lactante y el preescolar. Es importante poder detectar el cuadro clínico de esta patología, principalmente en la población pediátrica y realizar el diagnóstico oportuno para ofrecer el tratamiento adecuado.

El único reservorio de Bordetella Pertussis es el humano, produciendo diversos cuadros clínicos relacionados a la edad de la población. Dentro de la población más afectada se encuentran los de edad pediátrica, provocando en pacientes menores de 3 meses cuadros graves e incluso mortales.

En este estudio se encontraron 37 pacientes que cumplieron con todos los criterios de inclusión, quienes presentaron una media de edad de 9.4 meses con una desviación estándar de ± 20.7 meses, con leve predominio del sexo masculino con 54% (20 pacientes), se realizó una estimación de la diferencia entre los dos sexos con un intervalo de confianza del 95% (1.62-4.38), encontrándose que el resultado es estadísticamente significativo. La forma de contagio es bastante importante, puesto que esta se transmite a través de las gotas de pflugge de pacientes infectados durante la fase catarral, siendo el principal contacto para la transmisión a los pacientes pediátricos las personas que conforman su núcleo familiar, pudiendo la enfermedad pasar desapercibida puesto que en la población de mayor edad, adolescentes y adultos, el cuadro clínico no es severo, confundiéndose la mayor parte de las veces con un resfriado. Así también, se ha observado en múltiples estudios realizados a nivel mundial que los padres fueron la fuente más frecuente de transmisión de la infección.²¹

En un estudio multinacional, prospectivo, realizado entre el 2001 y el 2004 por Wheeler JG, Simmons AL, se identificó la infección por Bordetella Pertussis en pacientes menores de 12 meses internados en las unidades de cuidados intensivos. Ese estudio incluyó 823 niños, 378 de los cuales provenían de Latinoamérica (Brasil, Costa Rica y Uruguay). El 11 % fue positivo a tos ferina.¹⁵

Estos datos que demuestran que el lactante menor (28 días a 12 meses) adquiere la infección en su casa, de sus familiares o cuidadores que conviven con él, son el fundamento de una nueva estrategia vacunal que se denomina “estrategia de nido”, la cual consiste en vacunar a los futuros contactos domiciliarios y extra domiciliarios del lactante que son los que lo contagian.⁷ Para poder realizar este tipo de estrategia en nuestro país se necesitaría una gran inversión en salud, lo que disminuiría la incidencia de esta enfermedad en Guatemala y se vería también reflejado en menos hospitalizaciones y gastos asociados a esta patología en los hospitales de la red nacional. Aunque en este momento, vale la pena mencionar que por datos recabados en la memoria de estadísticas vitales y vigilancia epidemiológica, reportados por el Centro Nacional de Epidemiología y el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social en el año 2015 con respecto al departamento de Quetzaltenango no se reportaron casos de mortalidad asociada a esta patología, lo que sugiere que a pesar de ser una patología de reporte obligatorio se está infra diagnosticando.¹⁷

Durante el año de estudio se reportaron 28 (76%) casos provenientes del departamento de Quetzaltenango, distribuidos en sus diferentes municipios. Se encontraron 8 (21%) pacientes del municipio de Quetzaltenango, 6 (16%) pacientes de San Juan Ostuncalco, 3 (8%) pacientes de La Esperanza, 2 (5%) pacientes de El Palmar y el resto de municipios aledaños; además, se presentaron pacientes de departamentos vecinos siendo el caso de 2 (5%) pacientes originarios de Totonicapán, 2 (5%) pacientes de Suchitepéquez, 3 (8%) pacientes de Retalhuleu, entre otros. Con respecto a los pacientes originarios de otros departamentos se justifica su ingreso a nuestro centro hospitalario puesto que este es un centro de referencia regional.

Se estableció que de los 37 pacientes incluidos, 13 recibieron la vacuna DPT, siendo el 35%. Del total de pacientes vacunados, 7 (19%) pacientes recibieron la primera dosis, 4 (11%) pacientes cumplieron con la segunda dosis y solo 2 (5%) pacientes completaron la tercera dosis.

Se sabe que esta patología cuenta con tres fases o etapas de la enfermedad, la primera o fase catarral que suele tardar de 5 a 10 días y que se considera la etapa con una contagiosidad alta se caracteriza por presentarse como un resfriado común, posteriormente se presentara la fase paroxística que suele tener una duración de 2 a 4 semanas, siendo esta fase en donde se reportan los casos de hospitalizaciones e incluso muerte secundario a la gravedad de la

infección. Esta fase cursa con tos paroxística característica que puede llevar a cianosis y vómitos postusivos, la severidad de la tos puede ocasionar hemorragias subconjuntivales, hemorragias intraventriculares, hipertensión pulmonar, entre otras complicaciones, siendo la muerte la complicación más temida. Por último, se encuentra la fase de convalecencia que puede durar meses, caracterizándose por tos de menor intensidad, en este momento la patología ya no es contagiosa.²⁴ En este estudio se reportó como manifestación clínica más frecuente la tos paroxística, presentándose en 36 de los 37 casos, con una duración de 9.2 ± 8.4 días, que se acompañó de cianosis en 28 pacientes y vómitos postusivos en 7 de ellos, como dato característico se reportó que 30 pacientes presentaron fiebre, signo clínico poco frecuente en esta patología, lo que hace sospechar en una infección sobre agregada, puesto que 12 pacientes presentaron también neumonía. Fue también importante el hallazgo de estridor y apnea en 21 y 3 pacientes, respectivamente, lo que concuerda con la bibliografía incluida en este estudio que indica que los lactantes suelen presentar formas atípicas de la enfermedad, asociándose comúnmente a apneas o bronquiolitis.²⁷

De los 37 pacientes que representa el 100% de los casos, 19 reportaron haber recibido terapia antimicrobiana previo a la consulta al centro hospitalario, 1 paciente recibió macrólido, 3 pacientes recibieron cefalosporinas y 15 pacientes tuvieron penicilinas semisintéticas.

El rango de tiempo hospitalario se encontró en 4.2 ± 3.9 días para los pacientes ingresados a la sala de encamamiento y de 4.3 ± 8.2 días para los pacientes que permanecieron en el área de Unidad de Cuidados Intensivos.

Dentro de las complicaciones presentadas, la más común fue la insuficiencia respiratoria con 7 pacientes que ameritaron ventilación mecánica, así también la hipertensión pulmonar se hizo presente en 3 pacientes, la cual se documentó por la medición de la presión de la arteria pulmonar con ecocardiograma doppler; 2 pacientes presentaron periodos comiciales y a 1 paciente se le realizó el hallazgo de hemorragia subconjuntival. Dentro de la complicación más temida, 2 pacientes fallecieron a causa de esta patología, comprendidos entre el rango de edad del lactante, con 1 mes y 5 meses. La edad de lactante es la que se asocia con la presentación más grave de la enfermedad, presentando un cuadro de tos ferina maligna que se caracteriza por tos paroxística, pausas de apnea y fallo respiratorio progresivo con bronconeumonía e hiperleucocitosis extrema, que conduce a hipertensión pulmonar e

hipoxemia rápidamente progresivas, refractarias al tratamiento convencional, que ocasiona shock y muerte en un 70% de los casos.^{12 25}

Con respecto al uso de métodos diagnósticos de laboratorio, a los pacientes se les realizó en primera instancia, un hemograma completo, esta patología se caracteriza por el aumento en los valores de leucocitos y linfocitos; se encontró una media en el recuento de leucocitos en $16,999 \text{ mm}^3 \pm 10,211 \text{ mm}^3$; los valores del porcentaje de linfocitos se encontraron en $62\% \pm 14\%$; el recorrido amplio en los valores de leucocitos y linfocitos puede explicarse por los rangos de edad encontrados, debido a que los pacientes lactantes parcialmente vacunados o no presentaron valores más elevados en estos resultados, al contrario de los pacientes mayores de 1 año quienes presentaron valores levemente elevados o incluso normales.

La vacunación es la medida preventiva más eficaz para el control de la enfermedad, pero tanto la inmunidad natural producida por la enfermedad como la inmunidad artificial conferida por la vacuna disminuyen con el tiempo, por lo que la protección que ofrecen no es duradera, y la persona que era inmune se vuelve susceptible.⁸ Debido a esta pérdida de la inmunidad se necesita, por una parte y de forma prioritaria e inmediata, implementar nuevas estrategias vacunales, y por otra, alentar a la industria farmacéutica para que investigue nuevas vacunas seguras y más efectivas, objetivo de consecución a medio plazo.⁴ Estos 2 enfoques vacunológicos tienen como finalidad disminuir la incidencia de la enfermedad en toda la población, pero en especial en el recién nacido y el lactante que todavía no ha iniciado la primovacunación (el menor de 2 meses de edad) o que no ha podido completarla (el menor de 6 meses de edad), época de la vida en que la enfermedad es más grave, causa ingresos hospitalarios y a veces la muerte.

No obstante, al no tener una prevención adecuada y ante la evidencia de brotes cíclicos de la enfermedad, se debe realizar una adecuada evaluación clínica y epidemiológica de los pacientes en quienes se sospeche la patología, para poder realizar de manera oportuna el diagnóstico e instaurar un tratamiento adecuado, apoyándonos además de laboratorios de gabinete que sean de fácil acceso y que nos aporten un resultado rápido, como lo es un hemograma completo y la PRUEBA PNEUMOBACTER ACE DETECTION (PCR EN TIEMPO REAL).³⁰

Con la introducción de la técnica de Reacción en Cadena de la Polimerasa en Tiempo Real se ha observado a nivel mundial un incremento en la positividad en la detección de *Bordetella Pertussis* y otras especies de *Bordetella*, lo que ha permitido aumentar la sensibilidad en el diagnóstico por el laboratorio.⁶ En un estudio piloto realizado en México de noviembre de 2011 a mayo de 2012 con cinco Laboratorios Estatales de Salud Pública de la Red Nacional para Infecciones Respiratorias Agudas bacterianas (Chiapas, D.F., Nuevo León, San Luis Potosí y Sonora) para la implementación de la PCR en tiempo real se procesaron un total de 463 casos probables de tos ferina por PCR y por cultivo, de los cuales 155 (33.5%) fueron positivos a *Bordetella Pertussis* por PCR y solamente 47 (10.1%) fue positivo a *Bordetella Pertussis*, por cultivo. También se analizaron, por ambas técnicas, un total de 1614 muestras de contactos resultando que el 1.0% (17/1614) fueron positivas por cultivo y el 6.3% (102/1614) positivas por PCR.¹⁰ De estos resultados se concluye la importancia de la búsqueda tanto de casos como de portadores por las dos técnicas siendo estos últimos, los portadores, quienes favorecen la transmisión de esta enfermedad.

De los 98 expedientes clínicos evaluados en este estudio, que incluían los diagnósticos de tos ferina, síndrome coqueluchoide, neumonía grave, neumonía complicada, bronconeumonía y neumonía atípica, 37 casos fueron positivos a la PRUEBA PNEUMOBACTER ACE DETECTION (PCR en tiempo real) y no se tienen reportados casos positivos diagnosticados por cultivo, según datos estadísticos reportados por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social durante el periodo 2014-2015 en el departamento de Quetzaltenango.¹⁷

6.1 CONCLUSIONES

6.1.1 En la infección por Bordetella Pertussis la edad constituye un factor importante, encontrándose mayor incidencia en los pacientes lactantes menores de 1 año, obteniendo en este estudio una media de edad en 9.4 meses.

6.1.2 Se observó que la ubicación geográfica de los pacientes incluye el área comprendida al departamento de Quetzaltenango, con 28 (70%) pacientes provenientes de varios municipios de este departamento debido a que es el área de mayor cobertura del Hospital Regional de Occidente

6.1.3 El promedio de días de hospitalización para el área de encamamiento fue de 4.2 días y para el área de la Unidad de Cuidados Intensivos fue de 4.3.

6.1.4 Un 65% de la población estudiada no cuenta con el esquema de vacunación, lo que corresponde a 24 pacientes sin vacunación para DPT; los pacientes que si recibieron el esquema son 13 pacientes, 7 (19%) pacientes recibieron una dosis de la vacuna, 4 (11%) pacientes recibieron dos dosis y 2 (5%) pacientes recibieron tres dosis.

6.1.5 La tos representa el principal síntoma de la enfermedad, presentándose en un 97% de los casos (36 pacientes), la cual tiene una duración media de 9.2 días; seguido de fiebre y cianosis en un 81 y 76%, respectivamente.

6.1.6 Previo a la consulta al hospital 19 pacientes ya contaban con tratamiento antibiótico, observándose prevalencia en el uso de penicilinas semisintéticas en un 79%.

6.1.7 La complicación más frecuente fue insuficiencia respiratoria con 7 (19%) pacientes que ameritaron ventilación mecánica, seguido por 3 (8%) pacientes que presentaron hipertensión pulmonar secundaria a la infección, 2 (5%) pacientes desarrollaron convulsiones y 2 (5%) pacientes fallecieron.

6.2 RECOMENDACIONES

6.2.1 A LOS PADRES:

Cumplir con los esquemas de vacunación autorizados por el Ministerio de Salud Pública y Asistencia Social dirigidos a la población pediátrica.

6.2.2 A LOS MÉDICOS:

Realizar una adecuada evaluación clínica y epidemiológica para poder establecer la sospecha de la enfermedad y de esta forma instaurar el tratamiento oportuno con macrólidos.

6.2.3 AL MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA Y ASISTENCIA SOCIAL:

Valorar la introducción de vacunas según la estrategia de nido en la población, vacunar a adolescentes y a las embarazadas.

6.2.4 Descentralizar la prueba molecular al proveer de equipo de laboratorio y técnico a los hospitales de la red nacional para realizar un diagnóstico adecuado y oportuno mediante la PRUEBA PNEUMOBACTER ACE DETECTION (PCR EN TIEMPO REAL) debido a que esta únicamente se realiza en el Laboratorio Nacional de Epidemiología que se encuentra en la Ciudad de Guatemala.

VII

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1. D. Moreno Pérez, F. Baquero Artigao, C. Rodrigo Gonzalo de Liria, et al. Protocolos diagnóstico-terapéuticos de la AEP: Infectología pediátrica. Tos Ferina. Fecha de acceso 03-06-2017. Disponible en: <http://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/tosferina.pdf>
2. Campins M, Moreno-Pérez D, Gil-de Miguel A, et al. Pertussis en España. Situación epidemiológica y estrategias de prevención y control. Recomendaciones del Grupo de Trabajo de Pertussis. *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2013; 31: 240-53.
3. El pediatra integral, actualización de tos ferina. Fecha de acceso: 03-06-2017. Disponible en: http://www.pediatriaintegral.es/wpcontent/uploads/2014/xviii02/03/101_107_actualizacion_en_tos_ferina.pdf.
4. Heininger U. Update on pertussis in children. *Expert Rev Anti Infect Ther.* 2010; 8: 163-73
5. Enfermedades infecciosas, microbiología clínica. Fecha de acceso: 03-06-2017. Disponible en: [https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X15000683_S300_es%20\(2\).pdf](https://www.elsevier.es/es-revista-enfermedades-infecciosas-microbiologia-clinica-28-pdf-S0213005X15000683_S300_es%20(2).pdf).
6. JOURNAL OF CLINICAL MICROBIOLOGY, Multiplex LightCycler PCR Assay for Detection and Differentiation of Bordetella pertussis and Bordetella parapertussis in Nasopharyngeal Specimens, Jan. 2002, p. 96–100. Fecha de acceso: 02-10-2017. Disponible en: <https://DOI:10.1128/JCM.40.1.96–100.2002>

7. Perret Cecilia, Viviani Tamara, Peña Anamaría, Abarca Katia, Ferrés Marcela. Fuente de infección de Bordetella pertussis en lactantes hospitalizados por coqueluche. Rev. méd. Chile 2011 Abr.; 139(4): 448-454. Fecha de acceso: 02-10-2017. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872011000400005>
8. CDC. Preguntas frecuentes sobre la tos ferina. Fecha de acceso 17-07-2017. Disponible en: <http://www.cdc.gov/pertussis/about/faqs-sp.html>
9. Cherry SD, Heininger U. Pertussis and other Bordetella infections. En: Feigin RD, Cherry SD, Demmler-Harrison GJ, Kaplan SL (Eds). Textbook of Pediatric Infectious Diseases. 6º ed. Philadelphia. Saunders Elsevier; 2009
10. LINEAMIENTOS PARA LA VIGILANCIA EPIDEMIOLÓGICA DE TOS-FERINA Y SÍNDROME COQUELUCHOIDE POR LABORATORIO, págs. 9-10. Fecha de acceso: 28-09-2017. Disponible en: https://www.gob.mx/cms/uploads/attachment/file/23793/Lineamientos_para_la_vigilancia_epidemiologica_de_tosferina_y_sindrome_coqueluchoide.pdf
11. Mandell, Douglas y Bennett. Enfermedades infecciosas. Principios y práctica, 232, 2762-2771. Fecha de acceso: 26-05-2016. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/-/browse/book/3-s2.0-C20140042335>
12. Pérez-Pérez G F, Rojas-Mendoza T, Cabrera-Gaytán D A, Grajales-Muñiz C, Panorama epidemiológico de la tos ferina 19 años de estudio epidemiológico en el Instituto Mexicano del Seguro Social. Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social 201553164-170. Fecha de acceso: 02-10-2017. Disponible en: <http://www.uacm.kirj.redalyc.redalyc.org/articulo.oa?id=457744936011>

13. INFECCIONES POR BORDETELLA PERTUSSIS EN MENORES DE UN AÑO.
Fecha de acceso 26-05-2016. Disponible en:
http://biblioteca.usac.edu.gt/tesis/05/05_9712.pdf
14. Protocolos de vigilancia epidemiológica. Tos Ferina. Fecha de acceso: 03-06-2017. Disponible en:
<http://www.ins.gov.co/lineasdeaccion/SubdireccionVigilancia/sivigila/Protocolos%20SIVIGILA/PRO%20Tos%20ferina.pdf>
15. Dotres Martínez, Carlos, Vega Mendoza, Dania, Toraño Peraza, Gilda, Álvarez Carmenate, Marlene, & Broche Morera, Antonio. (2012). Síndrome coqueluchoide y tos ferina. *Revista Cubana de Medicina General Integral*, 28(4), 725-734. Fecha de acceso: 28-09-2017. Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-21252012000400015&lng=es&tlng=es.
16. American Academy of Pediatrics. [Pertussis Whooping cough]. En: Pickering LK, ed. Red Book: 2012 Report of the Committee on Infectious Diseases. 29th ed. Elk Gove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2012. p. 553-66
17. Memoria de Estadísticas Vitales y Vigilancia Epidemiológica. Memoria de labores 2015. Fecha de acceso: 03-06-2017. Disponible en:
<http://www.epidemiologia.mspas.gob.gt/files/Publicaciones%202016/CONSOLIDADO%20MEMORIA%20DE%20LABORES%202015.pdf>
18. Agentes etiológicos de las enfermedades infecciosas, capítulo 232 Bordetella Pertussis, pag 2762, Fecha de acceso: 26-05-2016. Disponible en:
https://www.clinicalkey.es/service/content/pdf/watermarked/3-s2.0B9788490229170002328.pdf?locale=es_ES

19. EMC Tratado de medicina, 2015-03-01, Volúmen 19, Número 1, Págs. 1-8, Copyright © 2015 Elsevier Masson SAS, Fecha de acceso 26-05-2016. Disponible en: [http://dx.doi.org/10.1016/S1636-5410\(15\)69791-4](http://dx.doi.org/10.1016/S1636-5410(15)69791-4)
20. Bart MJ, Harris SR, Advani A, Arakawa Y, Bottero D, Bouchez V, Cassidy PK, Chiang C-S, Dalby T, Fry NK, Gaillard ME, van Gent M, Guiso N, Hallander HO, Harvill ET, He Q, van der Heide HGJ, Heuvelman K, Hozbor DF, Kamachi K, Karataev GI, Lan R, Lutyn´ ska A, Maharjan RP, Mertsola J, Miyamura T, Octavia S, Preston A, Quail MA, Sintchenko V, Stefanelli P, Tondella ML, Tsang RSW, Xu Y, Yao S-M, Zhang S, Parkhill J, Mooi FR. 2014. Global population structure and evolution of Bordetella pertussis and their relationship with vaccination. *mBio* 5(2):e01074-14. Fecha de acceso: 02-10-2017. Disponible en: <http://dx.doi:10.1128/mBio.01074-14>
21. Olivares Ortiz J, y cols. Tos ferina: revisión clínica a propósito de un caso. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2001;13:575-84. Fecha de acceso: 28-09-2017. Disponible en: http://scielo.isciii.es/pdf/pap/v13n52/06_notas.pdf
22. F.A. Moraga-Llop, M. Campins-Martí. Nuevas perspectivas en la tosferina en el siglo XXI. ¿Estamos fracasando en su control? *Enferm Infecc Microbiol Clin*, 29 (2011), pp. 561-563
23. Porrás-Povedano Miguel, Roldán-Garrido Ana, Santacruz-Hamer Virginia. Brote epidémico por Tos ferina en Écija (Sevilla), 2016. *Rev. Esp. Salud Publica*, 91: 201701008. Fecha de acceso: 02-10-2017. Disponible en: http://www.scielosp.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1135-57272017000100402&lng=en. Epub Sep 21, 2017
24. Durán Bolaños Gustavo, Monge Castro Cinthya, Herrera Mora Giovanni, Gamboa Montero Mark. Tosferina, una enfermedad prevalente. *Med. leg. Costa Rica*, 2013 Mar; 30(1):123-128. Fecha de acceso: 02-10-2017. Disponible en:

http://www.scielo.sa.cr/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1409-00152013000100015&lng=en

25. Moreno Espinosa Sarbelio, Morales Mérida Bárbara Inés, Serrano Bello Carlos Alberto, Domínguez Pacheco Orlando, Camaño Andrade Olga, Rojas Padilla Rubí et al . Acute respiratory failure secondary to *Bordetella pertussis* infection in a 4-month old infant. *Bol. Med. Hosp. Infant. Mex.* 2012 Dic; 69(6):487-501. Fecha de acceso: 02-10-2017. Disponible en: http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462012000600010&lng=es
26. Ana María Grande Tejada. Hospital Materno Infantil de Badajoz. Badajoz. *Rev Pediatr Aten Primaria Supl.* 2016;(25):41-6. Fecha de acceso: 03-06-2017. Disponible en: http://www.pap.es/files/1116-2108-pdf/07_Flashes_Actualizacion_tosferina.pdf
27. Giayetto Víctor O, Blanco Sebastián, Mangeaud Arnaldo, Barbás María G, Cudolá Analía, Gallego Sandra V. Features of *Bordetella pertussis*, *Bordetella* spp. infection and whooping cough in Córdoba province, Argentina. *Rev. chil. infectol.* 2017 Abr. 34(2): 108-115. Fecha de acceso: 02-10-2017. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182017000200002>
28. 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 de México* 2011;53:57-65. Fecha de acceso: 02-10-2017. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=10619407009>
29. Mooi, F., Hallander, H., Wirsing von König, C. et al. *EJCMID* (2000) 19: 174. Epidemiological Typing of *Bordetella pertussis* Isolates: Recommendations for

a Standard Methodology. Fecha de acceso: 02-10-2017. Disponible en: <https://doi.org/10.1007/s100960050455>

30. Serra Alberto, Machín Cecilia, Gutiérrez Carmen, Menchaca Amanda. Tos convulsa: enfermedad reemergente. Arch. Pediatr. Urug. 2013 Dic; 84(4): 255-262. Fecha de acceso: 02-10-2017. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492013000400002&lng=es
31. Quirós González, Gabriela Solano Tenorio, Natalia. Revisión bibliográfica. La Tos Ferina: Un acercamiento a sus últimas investigaciones. Fecha de acceso: 02-06-2016. Disponible en: <http://www.scielo.sa.cr/pdf/mlcr/v33n1/1409-0015-mlcr-33-01-00262.pdf>
32. Aizpurua Galdeano P., Rivas Fernández M. A.. ¿Hay relación entre los últimos brotes de tosferina y el uso de vacuna acelular?. Rev Pediatr Aten Primaria. 2014 Mar; 16(61):81-84. Fecha de acceso: 02-10-2017. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4321/S1139-76322014000100015>
33. Potin Marcela, Cerda Jaime, Contreras Lily, Muñoz Alma, Ripoll Erna, Vergara Rodrigo. Modificación en el esquema de vacunación antipertussis en Chile, vacunación en grupos especiales y estrategias de control: Comentario del Comité Consultivo de Inmunizaciones (CCI) de la Sociedad Chilena de Infectología. Rev. chil. infectol. 2012; 29(3):307-311. Fecha de acceso: 02-10-2017. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182012000300008>
34. SeePrep12TM Viral NA. Fecha de acceso: 30-08-2017. Disponible en: <http://uk.werfen.com/products/molecular-diagnostics/reagents/seegene/~~/media/IL%20UK/Docs/Molecular%20Diagnostics/IFU%20SEEPREP12%20Viral%20NA.ashx>

PERMISO DE AUTOR PARA COPIAR EL TRABAJO

El autor concede permiso para reproducir total o parcialmente y por cualquier medio la tesis titulada: "Caracterización clínica y epidemiológica de pacientes pediátricos enfermos por Bordetella Pertussis" para propósitos de consulta académica. Sin embargo, quedan reservados los derechos de autor que confiere la ley, cuando sea cualquier otro motivo diferente al que se señala lo que conduzca a su reproducción o comercialización total o parcial.