

Tos Ferina y Síndrome Coqueluchoide en Niños Menores de 1 Año de Edad: Factores de Riesgo Asociada a Mortalidad. Estudio Transversal Descriptivo de 48 Casos.

Norberto Gómez-Rivera*
María Guadalupe García-Zarate**
Gerardo Álvarez-Hernández***
Luis Villalobos-García****
Ignacio Fonseca-Chon*****
Manuel Alberto Cano-Rangel*****
Elba Vázquez-Pizaña*****
Adela López-Miranda*****

RESUMEN

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

Diseño del Estudio: Transversal, descriptivo, entre enero del 2009 y marzo del 2010.

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

Resultados: Cultivos positivos a pacientes 18 casos (38%), cultivos positivos a familiares 5 casos (10%). Cultivos positivos grupo1; 7 casos (100%), cultivos positivos grupo2; 11 casos (61%). Apneas: grupo1; 7 casos, grupo 2: 5 casos; 42% valor de $p = 0.001$ (significativo). Neumonías: grupo1; 7 casos, grupo2; 25 casos, valor de $p = 0.0001$ (significativo). Leucocitos de ingreso (promedio) grupo1; 74,457 mm³. Grupo2 51,667 mm³, $p = 0.0177$. Leucocitosis al 4º día; grupo1 80,014. Grupo2 20,428 mm³, $p = 0.0001$. Mortalidad 15%.

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

Palabras Clave: Tos ferina/síndrome coqueluchoide, apneas, leucocitosis.

* Médico Pediatra; Jefe del Servicio de Urgencias Hospital Infantil del Estado de Sonora. (HIES).

** Médico Pediatra; Adscrito al Servicio de Urgencias, Hospital Infantil del Estado de Sonora. (HIES).

*** Médico Epidemiólogo; Adscrito al Servicio Unidad de Vigilancia Epidemiológica Hospitalaria. Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES).

**** Médico Pediatra; Adscrito al Servicio de Urgencias. Hospital Infantil del Estado de Sonora. (HIES).

***** Maestro de Ciencias; Universidad de Sonora. UNISON.

***** Médico Pediatra; Jefe del Servicio de Infectología. Hospital Infantil del Estado de Sonora, (HIES).

***** Médico Pediatra; Adscrito al Servicio de Adolescentes.

***** Residente de 2º año de Pediatría.

SUMMARY

Objective: To describe the clinical presentation of 48 cases and the risk factors associated with mortality.

Study Design: Transversal, descriptive, between January 2009 and March 2010.

Materials y Methods: Two groups were compared for the descriptive analysis: group 1; patients who passed away, group 2, patients who survived. The selected variables were: Age, sex, cough characteristics, vaccination history, leukocytosis, X-ray, antimicrobial treatment and mortality. The statistic significance was evaluated by Student T test, Pearson χ^2 test and Fisher's Exact Test. Results of $p < .05$ were considered significant.

Results: Positive samples to patients in 18 cases (38%), positive samples to relatives in 5 cases (10%). Positive samples group 1; 7 cases (100%), positive samples group 2, 11 cases (61%). Apneas: group 1; 7 cases, group 2; 5 cases; 42% when $p = 0.001$ (significant). Pneumonias: group 1; 7 cases, group 2; 25 cases, when $p = 0.0001$ (significant). Starting leucocytes (average) group1; 74,457 mm³. Group 2 51,667 mm³, $p = 0.0177$. Leukocytosis on day 4; group 1 80,014. Group 2 20,428 mm³, when $p = 0.0001$. Mortality 15%.

Conclusions: Presence of apnea, leukocytosis and pneumonia can be considered as a risk factor considering they were significantly higher in G1 in comparison to G2.

Key Words: Whooping cough/ pertussis syndrome, apneas, leukocytosis.

INTRODUCCIÓN

Se acepta que el síndrome coqueluchoide y tos ferina son manifestaciones clínicas semejantes¹, la única diferencia es la identificación de Bordetella pertussis ó para pertussis en pacientes con tos ferina². Este estudio analiza el brote epidémico de tos ferina y síndrome coqueluchoide grave, en niños menores de un año de edad así como algunos factores médicos asociados a mortalidad, ocurrida durante enero del 2009 a marzo del 2010. Atendidos en el Servicio de Urgencias del Hospital Infantil del Estado de Sonora (HIES).

Hipótesis

□ La mortalidad observada en este brote epidémico es superior a la establecida por la OMS (2-3%).

□ Las apneas, leucocitosis, las complicaciones neumónicas y los portadores asintomáticos son factores asociados que incrementan el riesgo de muerte en pacientes con síndrome coqueluchoide/tosferina.

DISEÑO DEL ESTUDIO

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

METODOLOGÍA

Se analizaron los registros clínicos de 250 casos, de un mes a doce meses de edad, atendidos en el servicio de urgencias hospitalización, del Hospital Infantil del Estado de Sonora, por un episodio de tos ferina/síndrome

coqueluchoide grave. De éstos, fueron seleccionados 48 casos que reunían los criterios de inclusión, los cuales constituyeron la población de estudio. Los criterios para incluir a los pacientes del grupo de estudio fueron; Cumplir con la definición de caso de la OMS³ 1.- pacientes de un mes a 1 año de edad, con presencia de tos de 2 ó más semanas de duración, con al menos uno de los siguientes síntomas: tos paroxística, estridor inspiratorio, tos emetizante y sin otra causa aparente. *Criterios de exclusión*; diagnóstico de síndrome coqueluchoide o tos ferina que no requiriera hospitalización, bronquiolititis y neumonías de la comunidad, neumonías asociadas a otras etiologías (displasias broncopulmonares, fibrosis quística, enfermedades pulmonares o cardiopatías congénitas). Las variables seleccionadas fueron; edad, sexo, característica de la tos, antecedente vacunal, resultados de cultivos de exudados nasofaríngeos a familiares y pacientes, temperatura, leucocitosis, radiografías, tratamiento microbiano y mortalidad, estas fueron analizadas usando estadística descriptiva. La significancia estadística de los estimadores fue evaluada mediante T de Student, χ^2 de Pearson y exacta de Fisher. Para el *análisis descriptivo* se compararon dos grupos: grupo 1; pacientes que fallecieron (7 casos). Grupo 2; pacientes que sobrevivieron (41 casos). Valores de $p < .05$ fueron considerados significativos. Los datos fueron analizados usando un software JMP 8.0.

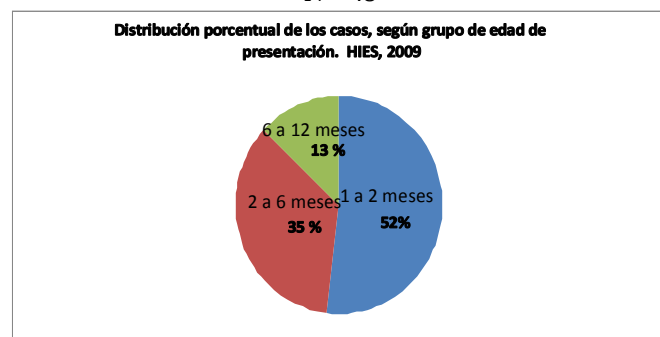
RESULTADOS

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

familiares; 5 casos, (10%). Cultivos positivos grupo 1; 7 casos. Cultivos positivos grupo 2; 11 casos. Distribución por sexo; masculino 26 casos (54%). Femenino 22 casos (46%), valor de $p = > 0.05$. Manejo previo con antibióticos; 37 casos recibió antibióticos (77%). 11 casos no recibió antibióticos (23%), valor de $p = > 0.05$; de estos 23 casos (63%) recibió algún ~~to~~ lactámico, 9 casos (24%) cefalosporina de 3° y 2° generación, 5 casos (14%) macrólidos, valor de $p = > 0.05$. Distribución porcentual de casos según grupo de edad; 1 a 2 meses, 23 casos (52%), de 2-6 meses 17 casos (35%), de 6-12 meses 8 casos (13%) (Figura 1). Características clínicas en la duración de la tos (días): grupo 1, 15, grupo 2, 25, valor de $p = 0.255$ sin significancia. Duración en los accesos de tos (segundos): grupo 1; 55.49; grupo 2; 65.71; $p = 0.255$, no significativo. Edad (meses); grupo 1; 2.57, grupo 2; 4.02, valor de $p = 0.2653$, no significativo. Temperatura; grupo 1; 37.36, grupo 2; 37.19, valor de $p = 0.4571$, no significativo. Leucocitos con predominio linfocitario de ingreso (media): grupo 1; 74,457 mm³, grupo 2; 51,667 mm³, valor de $p = 0.0177$ significativo. Leucocitos de predominio linfocitario al 4° días; grupo 1, 80,014 mm³; grupo 2, 20,418; valor de $p = < 0.0001$, muy significativo. (Cuadro 1). Neumonías; neumonía alveolar bilateral: grupo 1; 7 casos, grupo 2; 25 casos,

Figura 1.- RESULTADOS

N = 48



Cuadro 1.- RESULTADOS

N = 48

Características Clínicas	Grupo 1 n=7 (Fallecieron)	Grupo 2 n=41 (Sobrevivieron)	Valor de P
	Promedio	Promedio	
Tos (duración en días)	15	25	0.255
Tos (duración segundos)	55	65	0.4367
Edad (en meses)	2.57	4.02	0.2653
Temperatura (al ingreso)	37.36	37.19	0.4471
Leucocitos de predominio linfocitario (ingreso)	74,457	51,667	0.0177
Leucocitos de predominio linfocitario (4 día)	80,014	20,428	<0.0001

valor de $p = < 0.0001$. En las características clínicas de la tos; paroxística, emetizante e inspiratoria sin diferencias con valor de $p = > 0.05$. Apneas; con diferencias en ambos grupos con un valor de $p = < 0.05$ (Cuadro 2) En la cobertura de vacunación 31 casos (73%) no tenían ninguna aplicación de la DPT, 14 casos (21%) presentaban esquema incompleto y 3 casos (6%) presentaban esquema completo a su edad (Cuadro 3). La mortalidad fue del 15%.

Cuadro 2.- RESULTADOS

N = 48

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

Fuente: Expedientes clínicos

Cuadro 3.- NEUMONÍAS

N = 48

Característica Radiológica	G1 n=7	G2 n=41	Valor de P
Neumonías	7	21	< 0.05

Fuente: Expedientes clínicos

DISCUSIÓN

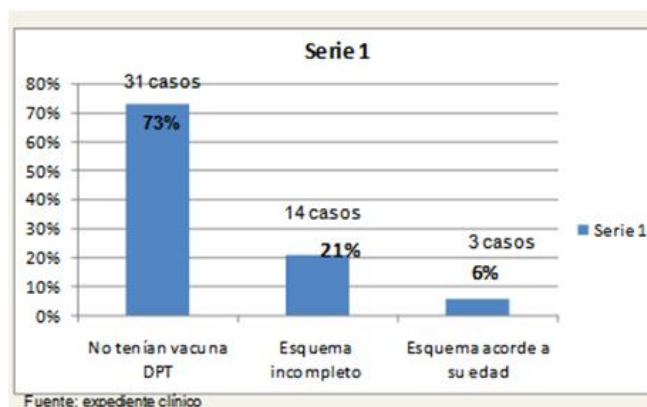
El término de síndrome coqueluchoide se ha empleado para denotar los signos y síntomas los cuales pueden ser indistinguibles de la tos ferina, cuando no se puede demostrar por algún medio de laboratorio la presencia de Bordetella pertussis o parapertussis, al mismo tiempo que se sospecha infección por otras causas⁴. Los agentes que pueden condicionar el síndrome coqueluchoide son diversos, los cuales pueden ser bacterias o virus, entre los mas frecuentes de origen bacteriano se encuentran; H. Influenzae, Moraxella catarrhalis, Mycoplasma pneumoniae, Chlamydia trachomatis, Ureaplasma urealyticum y Pneumocystis carinii. Por el lado viral, entre los más frecuentes se encuentran: Adenovirus, V. Influenzae A y B V. Parainfluenzae 1-4, V. Sincital respiratorio, Rinovirus, Citomegalovirus, Virus de Epstein-Barr^{5,6}. Como se puede observar las etiologías son muy diversas y como lo muestran nuestros resultados, en ambas entidades clínicas, los aspectos clínicos fueron muy similares en ambos grupos, no mostrando diferencias significativas (Cuadros 1 y 2). El porcentaje de cultivos positivos obtenidos en este estudio fue del 38% lo cual corresponde a lo reportado en la literatura en diferentes países^{7,8}; sin embargo, el período mas indicado para la toma de la muestra (exudado nasofaríngeo) es el período catarral,

lo que reduce la posibilidad de identificarlo por este medio ya que la mayoría de la veces se toma en el periodo paroxístico cuando disminuyen la presencia de este microorganismo y por otro lado, ya se ha iniciado manejo con antibióticos, por lo tanto, se reduce con mucho la posibilidad de identificar a la Bordetella pertussis, dando como resultado una información deficiente e inespecífica de la situación real de este padecimiento en nuestro país⁹. El otro punto importante son los portadores sanos asintomáticos, en nuestros resultados, se encontró 10% (5 casos) en adolescentes y adultos jóvenes, siendo importante en la transmisión de la enfermedad a los grupos vulnerables, debido que la inmunidad que confiere la vacuna no es permanente^{10,11}, el porcentaje de casos está por debajo de otras series publicadas, en donde reportan hasta un 30%¹² sin embargo, no es un estudio epidemiológico y la población de estudio es pequeña para realizar conclusiones sobre los portadores asintomáticos, pero es evidente que los convierte en focos de transmisión, lo cual, una de las estrategias propuestas por expertos es vacunar a este grupo etario¹³. En cuanto al recuento leucocitario elevado es común en el coqueluche grave, con predominio linfocitario, como se puede observar en nuestros resultados fue mas significativo su elevación en el G1 en relación al G2 (Cuadro 1), lo que concuerda nuestros resultados con lo publicado, en considerarse a la leucocitosis como factor de mal pronóstico¹⁴, sin embargo, a diferencia de otros autores, nosotros no encontramos hiperleucocitosis^{15,16} ($> 100,000 \text{ mm}^3$). En lo que respecta a la presentación clínica de la tos, en los niños de 1 mes de edad, más que una presentación de tos paroxística la crisis pueden presentarse en forma de apneas, tal y como lo observamos en el G1 (Cuadro 2), en que todos los casos presentaron estos episodios, en relación al G2 en que estuvo presente únicamente en 5 casos siendo significativa la diferencia (< 0.001) y por otro lado, la presencia de neumonía se presentó en todos los casos del G1 en relación a al G2 con 21 casos (Cuadro 3) siendo muy significativo, con un valor de $p = < 0.05$, por lo mismo, concordamos con otros autores que consideran a las apneas y las neumonías como factores de mal pronóstico^{17,18}. En lo que respecta a la morbilidad principalmente en lactantes de 1 a 2 meses de edad tal y como lo muestran nuestros resultados el 52% correspondió a estas edades, alcanzando una mortalidad del 15%, muy por arriba de lo publicado¹⁹, su importancia radica en lo vulnerable de su edad, cuando no inician la vacunación, como lo muestran nuestros resultados (Gráfica 2); el 73% (31 casos) no tenían la vacuna DPT ya que no tenían edad para su aplicación o bien esquema incompleto

con una aplicación de DPT de 2 a 4 meses (21%), encontrándose desprotegidos. Actualmente se dispone de la vacuna en formas acelulares, mas eficaces y menos reactógena que las formas anteriores. La administración de estas vacunas al nacimiento y al mes de edad, quizás sería un de las estrategias para evitar las formas graves de esta enfermedad; Buñuel Álvarez JC en una publicación reciente^{20,21}, mencionan sus beneficios induciendo una respuesta inmunológica que no se ven reducidas con dosis subsecuentes de la vacuna a los 2,4 y 6 meses. Por otro lado, llama la atención 3 casos (6%) del G2 que estando previamente inmunizados (Gráfica 2), con esquema de vacunación completo desarrollaron la enfermedad, por lo tanto, es posible, que la inmunidad inducida por la vacuna ha afectado a la evolución de B. pertussis, adquiriendo una adaptación que le ha permitido continuar endémica a pesar de la vacunación generalizada, contribuyendo quizás en su reaparición^{22, 23,24}.

Figura 2.- RESULTADOS

N = 48



CONCLUSIONES

La presentación clínica de ambas entidades respiratorias fue muy similar en ambos grupos.

Se encontró diferencias significativas en cuanto la presentación clínica de las apneas, leucocitosis y neumonía en el grupo 1 en relación al grupo 2, lo cual se acepta como verdadera la hipótesis de investigación, que planteaba que los pacientes que presentaban estos factores de riesgo tenían mas probabilidad de mortalidad. La mortalidad encontrada fue del 15%, lo que representa 5 veces más alta de lo reportada por la OMS.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- Síndrome coqueluchoide y tos ferina: situación actual de la vigilancia epidemiológica. Mancebo Hernández Arturo, González Rivera Aurora, Lombardo Aburto Esther, Chico Aldama Patricia, Serrano Sierra Alejandro. Acta Pediatr Méx 2005; 26(5): 257-69.
- 2.- María Elena Realpe, Diana Herrera, Clara Inés Agudelo, Fernando de la Hoz. Diagnóstico diferencial por el laboratorio

del síndrome coqueluchoide. Revista Colombiana de Pediatría. Volumen 36 N° 4; 2001: 102-8.

3.- World Health organization. Recommended surveillance pertussis. Departament of recommend surveillance. Standards Geneva 2000.

4.- González Saldaña N, Torales- torales N, Demóstenes G, Sepain A, Perez E, Infectología clínica pediátrica, 7° ed Mc Graw, México 2004.

5.- De la Fuente L., 1996, *Bacteriología médica*, editorial ediciones 2000, Escuela nacional de ciencias biológicas. I.P.N. México, Páginas 237-56.

6.- Matto S. y Cherry. J. D. 2005. Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to Bordetella pertussis and other Bordetella subspecies Clin. Microbiol. Rev. 18: 326-82.

7.- Walter Ledermann D. Breve historia de la Bordetella pertussis, una elusiva damisela. Rev Chil Infect 2004; 21 (3): 241-6.

8.- Halperin SA, Wang EE, Law B, et al. Epidemiological features of pertussis in hospitalized patients in Canada, 1991-1997.

9.- De Serres G, Shadmani R, Duval B, et al. Morbidity of pertussis in adolescents and adults. J Infect Dis 2000;182:174-9.

10.- Paddock CD, Sanden GN, Cherry JD, et al. Pathology and pathogenesis of fatal *Bordetella pertussis* infection in infants. Clin Infect Dis 2008; 190: 234-45.

11.- Wirsing von König C-H, Campins-Martí M, Finn A, Guiso N, Mertsola J, Liese JG. Pertussis Immunization in the Global Pertussis Initiative European Region: recommended strategies and implementation considerations. Pediatr Infect Dis J 2005; 24: S87--S92.

12.- Cherry JD. Epidemiological, clinical, and laboratory aspects of pertussis in adults. Clin Infect Dis 1999; 28: S112-7.

13.- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vaccine preventable deaths and the Global Immunization Vision and Strategy, 2006-2015. MMWR 2006; 55: 511-15.

14.- Pierce C, Klein N, Peters M: Is Leukocytosis a predictor of mortality in severe pertussis infection. Intensive Care Medicine 2000; 26: 1512-4.

15.- Grzeszczak M, Edwards K, Pietsch J: Leukocytapheresis for severe infantile pertussis (SIP) with cardiopulmonary failure: 648. Crit Care Med 2004; 32: 182.

16.- Alejandro Donoso F, Jorge Camacho A, Pablo Cruces R, Jorge Kong C. Exanguineotransfusión como tratamiento para el coqueluche grave Rev Chil Pediatr. 2005; 76; (6); 599-604.

17. Centers for Disease Control and Prevention. Pertussis-United States, 1997-2000. MMWR Morb Mortal Wkly ep. 2002; 51: 73-6.

18. Lynda K. Mikelova, BSC, Scott A. Halperin, MD, David Scheifele, MD, Bruce Smith, PHD. Predictors of death in Infants Hospitalized With Pertussis : J Infect Dis 2002; 186: 415-8.

19.- Halm EA, Atlas SJ, Borowsky LH, et al. Understanding physician adherence with a pneumonia practice guideline: effects of patient, system, and physician factors. Arch Intern Med 2000; 160: 98-104.

20.- Buñuel Álvarez JC1, Guarch Ibáñez B. La vacuna acelular de la tos ferina, administrada al nacimiento y al mes de vida, es eficaz para obtener títulos detectables de anticuerpos anti toxina Pertussis a los dos meses de edad. Evid Pediatr 2010; 6: 29-35.

21.- Wood N, McIntyre P, Marshall H, Robertson D. Acellular pertussis vaccine at birth and one month induces antibody responses by two months of age. Pediatr Infect Dis J. 2010; 29: 209-15.

22.- Long SS, Welton CJ, Clark JL. Widespread Silent Transmission of Pertussis in Families: Antibody Correlates of Infection and Symptomatology. J Infect Dis. 1990; 161: 480-6.

23.- Zell ER, Ezzati-Rice TM, Battaglia MP, Wright RA. National Immunization Survey: the methodology of a vaccination surveillance system. Public Health Rep 2000; 115: 65-77.

24.- Murphy T, Slade B, Broder K, Kretsinger K, Tiwari T, Joyce PM; Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Prevention of pertussis, tetanus, and diphtheria among pregnant and postpartum women and their infants.

Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). MMWR Recomm Rep. 2008; 57(RR-4): 1-51.