



Tecnológico de Monterrey
Escuela de Medicina



Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey

Programas Multicéntricos de Especialidades Médicas ITESM - SSNL

“Análisis de variables clínicas para el desarrollo de una guía de predicción clínica para la enfermedad por *Bordetella pertussis* en lactantes”

Tesis que para obtener el grado de:

Especialidad en Pediatría

Presenta:

Dr. Esteban Camacho Mendoza

Asesor titular:

Dra. Julieta Rodríguez de Ita

Monterrey, Nuevo León, México.

29 de Septiembre de 2015

Dedicatoria

A Rayza, para que crezca en un mundo sin Tos ferina.

A mis padres, por el apoyo brindado a lo largo de todos estos años.

A mi madre, que tantas veces me recordó haberme dicho que no estudiara Medicina.

A mi padre, por ser la inspiración para convertirme en Médico.

A la memoria de Andrea.

Agradecimientos

A mis asesores, los doctores Julieta Rodríguez, Jesús Santos, y Adrián Patton.

A Alan, Alejandro, Carloman y Gabriel, por su apoyo y esfuerzo en la realización de este trabajo.

A mi Sara, por sus cientos de observaciones, por mas minúsculas que fueran.

A todos mis maestros a lo largo de estos 10 años.

A mis compañeros de residencia, por ser los mejores que cualquiera pudiera pedir.

A mis pacientes, por haberme permitido aprender tanto de ellos.

Resumen

La tos ferina es una enfermedad infecciosa, que ha resurgido en los últimos años pese a encontrarse en el esquema de vacunación, y que causa mayor morbilidad y mortalidad en los pacientes menores de un año. Los métodos diagnósticos tradicionales muchas veces no son de ayuda para el médico de primer contacto del ámbito hospitalario en el sector público, puesto que tardan mucho tiempo, entre 3 y 5 semanas, en reportarse los resultados. El objetivo de esta investigación fue derivar una regla de predicción clínica para apoyar el diagnóstico clínico oportuno de la Tos ferina. Se hizo un análisis retrospectivo de pacientes (257) del Hospital Regional Materno Infantil con sospecha de enfermedad por *Bordetella pertussis* desde el 1 de Enero de 2010 al 30 de Mayo de 2015, a los que se les hizo estudio confirmatorio. Se excluyeron 94 pacientes expediente incompleto o no contar con cuando menos, un día de evolución con tos. Se dividió en dos grupos, los pacientes con prueba positiva (109) y con prueba negativa (48). Se hizo una comparación entre estos dos grupos, y se identificaron las variables (clínicas o paraclínicas) con diferencias significativas, con las cuales se desarrolló la escala. Ésta, consta de las siguientes 6 variables que correlacionaron con una prueba positiva: paroxismos de tos, tos ruborizante, ausencia de datos clínicos de Neumonía, leucocitos en sangre mayor a $20,000/\text{mm}^3$, linfocitos en sangre mayor a $12,000/\text{mm}^3$, y ausencia de sibilancias. Con estas variables se hizo una regla de predicción clínica, que cuenta con una sensibilidad de 83.7%, una especificidad del 74.5%, un valor predictivo positivo de 92.5% y un valor predictivo negativo de 54.7%.

Índice

1. Planteamiento del problema.....	6
El problema Pertussis.....	6
Pertussis en México	7
El Reto diagnóstico.....	8
2. Marco teórico	10
<i>Bordetella pertussis</i>	10
Tos ferina	11
Diagnóstico	14
Vacunas e inmunidad.....	16
Resurgimiento de la enfermedad por <i>Bordetella pertussis</i>	18
Regla de predicción clínica para Tos ferina.....	19
Reglas de Predicción Clínica	22
Oportunidades para una regla de predicción clínica de Tos ferina.....	25
3. Metodología	27
Materiales y métodos	27
Análisis estadístico.....	31
4. Resultados	32
5. Análisis y discusión de resultados	36
6. Conclusión	43
7. Referencias.....	44
8. Currículum vitae	50

1. Planteamiento del problema

El problema Pertussis

La Tos ferina (*Bordetella pertussis*) ha resurgido. Después de haberse controlado con la introducción de la vacuna de células completas, y su evolución a la vacuna acelular, han surgido alrededor del mundo reportes que sugieren que están ocurriendo más casos de los que pueden explicarse por el simple aumento en el reconocimiento de casos por los médicos y por mejores herramientas diagnósticas. (de Greeff et al., 2010; Plotkin, 2014)

Específicamente, antes del inicio de vacunación contra tos ferina, existían 270,000 casos reportados cada año en Estados Unidos con 100,000 muertes, aproximadamente. La incidencia de tos ferina disminuyó de manera marcada después de la introducción de la vacuna acelular en 1940, a 1010 casos reportados en 1976. Desde ese año, la frecuencia de la Tos ferina se ha incrementado progresivamente a 7,867 casos reportados en el año 2000; y 41,000 casos con 20 muertes, tan solo en Estados Unidos en 2012. En 2013 se redujo el número de casos a 28, 639; y en 2014, este número se mantuvo constante en 28,660. (Center for Disease Control, 2015a, 2015b; Ghanaie et al., 2010)

Globalmente, la Tos ferina se encuentra dentro de las 10 primeras causas de mortalidad infantil. La Organización Mundial de la Salud estima que anualmente ocurren entre 20 a 40 millones de casos de tos ferina y entre 200 y 400 mil muertes, 90% de ellas en países en desarrollo. (Ghanaie et al., 2010)

En América, la Organización Panamericana de la Salud (PAHO, por sus siglas en inglés) estima de 20 a 30 mil casos nuevos al año. Durante el período que corresponde

entre los años 2000 y 2010 se notificaron un total de 226,185 casos, los cuales fueron incrementando a partir de 2007. (PAHO, 2012)

Pertussis en México

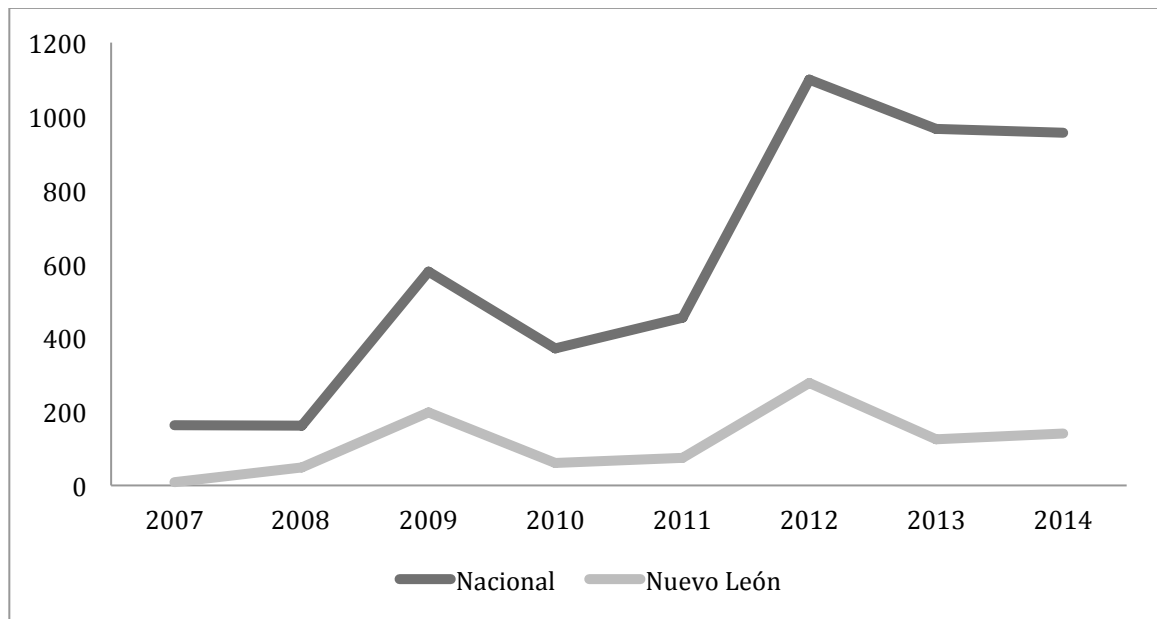
En México, la tos ferina muestra un patrón oscilatorio similar al observado en otros países, con exacerbaciones cada tres a cinco años. Los picos más recientes se reportaron en 2009 con 579 notificaciones y, subsecuentemente en 2012, con 1,100 casos a nivel nacional, según reportes del SUIVE (Sistema Único de Información y Vigilancia Epidemiológica). Durante estos picos se emitieron alertas epidemiológicas a nivel internacional. En 2013 se reportaron 966 casos, y en el año 2014 hubieron 955 casos (Ver Figura 1). De el último reporte (2014), se desprende que 794 casos (83.1%) sucedieron en pacientes menores de un año, porcentaje que se ha mantenido en los últimos años. Esta información epidemiológica reciente contrasta significativamente con los 2,488 casos totales confirmados durante todo el periodo de 2000-2010. Es importante destacar que en los últimos años se cambió del método tradicional de cultivo, al método de PCR (Reacción en Cadena de Polimerasa), el cual es más sensible. (James D Cherry, Grimprel, Guiso, Heininger, & Mertsola, 2005; Dirección General de Epidemiología, 2014c)

Durante el año de 2003, se hizo un estudio en escuelas secundarias públicas del Distrito Federal, en donde se estudiaron a 12,273 alumnos; documentando 61 estudiantes con tos de más de 2 semanas de duración, 20 de los cuales fueron positivos para *Bordetella pertussis*. De 152 contactos escolares, 16 resultaron positivos y solo 8 tenían tos; y de 29 familiares, 8 fueron positivos. Basándose en esta información, los autores reafirman la existencia de portadores asintomáticos con *Bordetella pertussis*, aún en

pacientes con vacunaciones recientes. (Tomé Sandoval, Torres Arreola, Romero Quechol, & Guiscafré Gallardo, 2008)

Durante el 2014 el estado más afectado fue Nuevo León con 140 casos (15 más que el año previo), una tasa de incidencia general de 2.79 casos por 100,000 habitantes, y una tasa de incidencia de 150.42 en el grupo de menores de un año de edad; seguido de Jalisco con 91 casos y el Estado de México con 87 casos. (Dirección General de Epidemiología, 2014a, 2014b)

Figura 1: Casos confirmados en México y Nuevo León por año, de 2007 a 2014. Datos: Dirección General de Epidemiología, Secretaría de Salud, 2015.



El Reto diagnóstico

La enfermedad por *Bordetella pertussis* conlleva un reto diagnóstico significativo por diversas variables: 1) heterogeneidad del cuadro clínico, particularmente en pacientes lactantes y neonatos; 2) pruebas diagnósticas que requieren un alto grado de

infraestructura (las cuales frecuentemente no están disponibles), o que requieren enviarse a centros especializados, y, que además su tiempo de espera para el resultado, puede superar 2 semanas; 3) diversos agentes etiológicos que pueden causar síndromes clínicos similares; y, 4) Pacientes con inmunidad variable (esquemas de vacunación incompletos, menor eficacia de la vacuna del tipo acelular).

El clínico, al encontrarse ante un paciente con sospecha de enfermedad por *Bordetella pertussis*, debe enfrentarse a estas variables, que complican la toma de una decisión para el manejo y tratamiento del paciente, específicamente en los lactantes, el grupo de edad que mayor grado de morbilidad y mortalidad presenta. Al no poder contar con una herramienta clínica o paraclínica, que corrobore o descarte la enfermedad en el momento, el médico debe recurrir a su experiencia clínica, para emitir un juicio diagnóstico y terapéutico. La experiencia clínica nos provee con un sentido intuitivo de cuáles hallazgos en la anamnesis, exploración y estudios complementarios son críticos en realizar un diagnóstico acertado o una valoración adecuada de las condiciones del paciente y, aunque en ocasiones puede ser extraordinariamente precisa, en otras ocasiones, esta misma intuición puede equivocarse. (McGinn, 2000)

Una herramienta útil para la transmisión de dicho juicio clínico a través de generaciones son las guías o reglas de predicción clínica, las cuales son diseñadas para apoyar, confirmar, simplificar, o incrementar la precisión de los diagnósticos médicos. Actualmente, no se cuenta con ninguna guía de predicción clínica para apoyar el diagnóstico de la enfermedad por *Bordetella pertussis*, que apoye a los médicos de generaciones presentes y futuras, para un diagnóstico clínico oportuno, con el fin de

disminuir la morbilidad y mortalidad en las poblaciones mas vulnerables, ante el resurgimiento del problema llamado “*Bordetella pertussis*”.

2. Marco teórico

Bordetella pertussis

La tos ferina, también es conocida ampliamente como “coqueluche”, un término francés, cuya etimología proviene del latín ‘cucullum’ que significa capucha, y que hace referencia a que las personas afectadas por algunas enfermedades caracterizadas por tos persistente, tenían la obligación de utilizar dicho atuendo. También está relacionada con las expresiones ‘chant du coq’ o ‘coquelinier’, que significan “canto del gallo”, por su estridor inspiratorio característico. Fue también en Francia, donde se hizo la primer descripción clásica de la enfermedad en 1912, por W.C. Rucker (Lynfield & Schaffner, 2014). El término se aplica a la enfermedad respiratoria aguda causada por *Bordetella pertussis*, y en menor frecuencia *Bordetella parapertussis* y *Bordetella bronchiseptica*.

Bordetella pertussis es un organismo pequeño, gram negativo, aerobio, que coloniza exclusivamente el epitelio ciliado del tracto respiratorio, y los seres humanos son el único reservorio. El mecanismo exacto de la sintomatología permanece desconocido. Únicamente *B. pertussis* expresa la Toxina pertussis (PT), el factor de mayor virulencia, el cual se ha demostrado con diversas actividades biológicas, que incluyen sensibilidad a la histamina, secreción de insulina, disfunción leucocitaria, linfocitosis, entre otros. *B. pertussis* tiene, además, otras sustancias biológicamente

activas, muchas de las cuales tienen un efecto inmunomodulador en el organismo (ver Tabla 1). (Fedele, Bianco, & Ausiello, 2013)

Tabla 1:
Factores de virulencia de Bordetella pertussis:

Factor de Virulencia		Efectos
Toxina Pertussis	PT	Linfocitosis, hiperinsulinemia, hipoglicemia, disminuye sensibilidad a Histamina, inmunomodulación.
Toxina Citotraqueal	TCT	Induce producción de óxido nítrico, inhibe la migración de neutrófilos.
Toxina Adenilato Ciclasa	ACT	Cataliza ATP en cAMP, permite la persistencia en el tracto respiratorio, disfunción de fagocitos y linfocitos (inmunomodulación).
Hemaglutinina Filamentosa	FHA	Permite la adhesión al epitelio del tracto respiratorio, inmunomodulación.
Pertactina	PRN	Adhesión, invasión.
Fimbrias	Fim2/ Fim3	Colonización y permanencia.
Lipooligosacárido	LOS	Resistencia al efecto antibacterial de SP-A

Tos ferina

La tos ferina, o coqueluche, se transmite a través de gotas respiratorias, y es extremadamente contagiosa, siendo capaz de infectar al 100% de los individuos expuestos que sean susceptibles a la enfermedad y causar hasta un 80% de infecciones subclínicas en pacientes vacunados o previamente enfermos. Después de su inhalación, el microorganismo se adhiere a las células del epitelio ciliado del tracto respiratorio superior y nasofaringe y, una vez que se adhiere, induce daño local tisular, con pérdida de las

células respiratorias protectoras. Éste es el mecanismo responsable de la tos. (Long, 2015)

Clásicamente, la tos ferina es una enfermedad prolongada que se divide en tres etapas: la fase catarral, paroxística y convaleciente. La fase catarral (con duración de 1 a 2 semanas) inicia insidiosamente después de el periodo de incubación, que varía entre 3 a 12 días, con síntomas respiratorios inespecíficos como congestión nasal y rinorrea, y que pueden estar acompañados de fiebre de bajo grado, estornudos, y lagrimeo. Al ir resolviendo estos síntomas, la tos marca el inicio de la fase paroxística (con duración entre 2 y 6 semanas): la tos comienza como seca, intermitente e irritativa, que evoluciona a los paroxismos que son característicos de la enfermedad. Tradicionalmente se describe a un niño en aparente buen estado general que súbitamente, o con el menor estímulo, se pone ansioso, busca a su cuidador, antes de iniciar con un acceso de tos repetitiva e ininterrumpida, con protrusión de la lengua, ojos saltones, enrojecimiento, en ocasiones cianosis, hasta el cese de la tos seguido de un estridor inspiratorio. También es común el vómito y cansancio posterior al acceso. El número y la severidad de los paroxismos aumentan a lo largo de los días y permanecen por días a semanas. En su punto más alto, los pacientes pueden tener más de un acceso por hora. Después de más de 2 semanas de evolución de la fase paroxística, los episodios tienden a disminuir progresivamente en frecuencia, severidad y duración, lo que se conoce como la fase convaleciente, que puede durar hasta 100 días. (Long, 2015)

Los lactantes menores de 3 meses no muestran estas etapas clásicas. La fase catarral se acorta a tan solo unos días o incluso pasa desapercibida hasta el momento en el que un lactante aparentemente sano empieza a manifestar los paroxismos (falta de aire,

jadeo, ahogo, agitación de extremidades, enrojecimiento facial). La tos puede no ser prominente, y el estridor inspiratorio ocurre con poca frecuencia. Puede haber cianosis después de un acceso, pero la apnea puede ser el único síntoma. El periodo paroxístico y convaleciente son prolongados. Paradójicamente, la tos y el estridor se hacen más característicos conforme avanza la convalecencia, que puede permanecer durante el primer año de vida, con exacerbaciones asociadas a infecciones respiratorias causadas por otros patógenos. Los niños que se encuentran vacunados tienen, además, un acortamiento de todas las etapas. (Long, 2015)

Los adolescentes y niños previamente vacunados tienen acortamiento de todas las etapas; y los adultos no presentan fases características, pero describen únicamente una sensación súbita de ahogamiento, seguida de los accesos de tos ininterrumpidos, con sensación de falta de aire, cefalea, y terminando con una inspiración profunda, sin estridor. (Long, 2015)

A la exploración física generalmente no se encuentran datos anormales, excepto en algunos casos hemorragias conjuntivales y petequias en la parte superior del cuerpo, causados por la ruptura vascular secundaria al aumento de presión causado por los paroxismos y el esfuerzo respiratorio. No hay signos de enfermedad de vías respiratorias inferiores a menos que se encuentre una neumonía bacteriana secundaria. (Long, 2015)

Los lactantes menores de 6 meses, tienen un alto índice de morbilidad y mortalidad. Aquellos menores de 2 meses son los que tienen mayores tasas de hospitalización (82%), Neumonía (25%), Convulsiones (4%), Encefalopatía (1%) y Muerte. El 90% de los casos fatales se encuentran en el grupo de lactantes menores de 4 meses. (Long, 2015)

Existe una enfermedad clínicamente similar, denominada síndrome coqueluchoide, que puede ser producida por *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia trachomatis*, *Chlamydia pneumoniae*, Adenovirus, Virus Sincitial Respiratorio (VSR), entre otros. Algunos de estos agentes etiológicos pueden manifestarse con datos característicos propios, incluyendo, pero no limitados a: Fiebre, odinofagia, conjuntivitis (Adenovirus); fiebre, cefalea, síntomas sistémicos, tos continua no en accesos, crepitantes (*Mycoplasma pneumoniae*); tos en accesos con respiración por cada tos, conjuntivitis purulenta, taquipnea, crepitantes o sibilancias (*Chlamydia trachomatis*), o datos sugestivos de infección de vías respiratorias inferiores (Virus Sincitial Respiratorio). (Gentile, 2010)

Diagnóstico

La tos ferina es un diagnóstico clínico, que requiere confirmación para fines epidemiológicos. La mayoría de las definiciones de caso, como aquellas usadas por la Organización Mundial de la Salud (OMS), el Centro para Control de Enfermedades (CDC por sus siglas en inglés), la Unión Europea, la Organización Panamericana de la Salud (PAHO), entre otras, tienen en común el requerimiento de 2 semanas de tos, y en ocasiones, para el aumento de especificidad, se requiere cuando menos un síntoma adicional como paroxismo, estridor inspiratorio o tos emetizante. Según la OMS, para los casos endémicos o esporádicos, un caso clínico de tos ferina se define como una enfermedad aguda con tos de 14 días o más de evolución acompañada por alguno de los siguientes síntomas: paroxismos de tos, estridor inspiratorio o tos emetizante. (James D Cherry et al., 2005)

La definición de la CDC para enfermedad por *Bordetella pertussis*, consiste en enfermedad caracterizada por tos de duración de más de 2 semanas, con cuando menos uno de los siguientes síntomas: paroxismos de tos, estridor inspiratorio, tos emetizante, o apnea (con o sin cianosis) en menores de un año, además de pruebas de laboratorio confirmatorias. Un caso probable se considera cuando un paciente tiene tos de más de 2 semanas con una prueba negativa o, en menores de un año, aquéllos que tengan tos de cualquier duración, con los síntomas ya descritos y una prueba positiva o contacto personas con diagnóstico confirmado por laboratorio. (Center for Disease Control, 2015a)

Actualmente existen múltiples métodos para la detección de *Bordetella pertussis*: cultivo, detección directa de antígeno, PCR y Anticuerpos fluorescentes directos (DFA); o demostración serológica, mediante un ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas (ELISA) o Western Blot (WB) mediante la medición de aumento en títulos de anticuerpos. La mayor especificidad para el diagnóstico serológico se logra a través de la prueba de ELISA. La DFA no es sensible por la falta de amplificación y no es específica por dar reacciones cruzadas con la flora nasofaríngea. La PCR tiene una sensibilidad aproximada de 61% y especificidad de 88%, superando al cultivo convencional. De manera general, estas pruebas saldrán positivas en niños sin inmunizaciones que se encuentren en la fase catarral o paroxística temprana, mientras que aquéllos que se encuentren en la fase paroxística de la enfermedad y estén vacunados resultarán en menos del 10% de pruebas positivas. (James D Cherry et al., 2005; Long, 2015)

A pesar que todas las pruebas tienen limitaciones en sensibilidad, especificidad y practicidad, el cultivo continúa siendo el *Gold standard* para el diagnóstico. (James D Cherry et al., 2005)

Vacunas e inmunidad

Después del aislamiento de *B. pertussis* en 1906 por Bordet y Gengou, se empezó a considerar el desarrollo de una vacuna, por tratarse de una enfermedad tan devastadora. Se comenzaron a investigar sobre diferentes tipos de vacunas, y para la década de 1930, ya se contaba con diversos prototipos de vacunas, que incluían vacunas de células completas (lavadas y no lavadas), vacunas mixtas (con otros organismos del tracto respiratorio superior), vacunas fraccionadas (acelulares), vacunas detoxificadas, y vacunas enriquecidas con tóxicos. (J D Cherry, 1996)

Los primeros estudios de eficacia de las vacunas de células completas, entre 1930 y 1940, demostraron una gran variabilidad en la eficacia y, para obtener una buena respuesta de anticuerpos y protección efectiva posterior a la inmunización, la carga total de bacterias en la vacuna necesitaba ser alto. Sin embargo, por la toxicidad, el número de organismos en una sola dosis podía limitarse; por lo cual se estableció el esquema de 3 dosis, y un refuerzo. (J D Cherry, 1996)

Aunque desde el inicio se describieron reacciones locales (enrojecimiento, aumento de volumen, dolor) y sistémicas (fiebre, somnolencia, vómito, hiporexia, llanto persistente, irritabilidad), asociadas con la vacunación contra *Bordetella*, fue hasta la década de 1970, cuando se compararon las vacunas DTP (Difteria, tétanos, pertussis) y DT (Difteria, tétanos), y se llegó a la conclusión que estas reacciones ocurren significativamente más frecuentemente con la DTP que con la DT. Otra reacción en particular que se identificó, fueron los eventos neurológicos (crisis convulsivas) después de la vacunación con pertussis, que se denominaron “encefalitis (o encefalopatía) por la vacuna pertussis”. Diversos estudios han demostrado que no se trata más que de un mito,

puesto la reacción sistémica de la vacuna de células completas causa la primera crisis convulsiva febril en niños predeterminados y acelera la ocurrencia de la primer crisis convulsiva en niños con epilepsia infantil, particularmente en los espasmos infantiles (Síndrome de West). (J D Cherry, 1996)

Debido a esta alta tasa de reacciones, se hizo el cambio en Estados Unidos, hacia finales de la década de 1990, por la vacuna acelular de pertussis, la cual tiene menor número de antígenos y causa menos reacciones, en comparación con la de células completas. Esta vacuna es la que se utiliza actualmente en México, con un esquema de administración a los 2, 4, 6, y 18 meses, y un refuerzo a los 4 años. (James D. Cherry, 2013)

La inmunidad después de la vacunación tiene una duración limitada. Con la vacuna DTP de células completas, la inmunidad empieza a disminuir después de 3 a 5 años, y no existe protección demostrable de los 10 a los 12 años. Con la vacuna acelular (DTaP) no se ha determinado con certeza aún la duración de la protección, pero los valores de anticuerpos detectados posterior a la vacunación sugieren una protección que varía entre 5 y 10 años. Incluso, un estudio reciente sugiere que la inmunidad real pudiera durar menos tiempo, hasta un máximo de 2 años (Acosta, Debolt, Tasslimi, Lewis, & Stewart, 2015). Esto puede estar condicionando la susceptibilidad a la enfermedad en poblaciones de adolescentes, adultos y adultos mayores. (Grupo de expertos en vacunación contra la tos ferina, 2011)

Además, la inmunización efectiva se alcanza sólo si los menores son vacunados puntualmente y con esquemas completos. Los registros del Sistema Especial de Tos Ferina indican bajas coberturas de vacunación en los casos confirmados de esta

enfermedad en un 29.1%. De manera general, de acuerdo a datos de la OMS y el Fondo para la Infancia de las Naciones Unidas (UNICEF, por sus siglas en inglés), en México en el año de 2013, la tasa de vacunación general para DTaP, en niños de 12 a 23 meses, cayó a 83%, respecto a un 99% en 2012. (Banco Mundial, 2014; Grupo de expertos en vacunación contra la tos ferina, 2011)

Resurgimiento de la enfermedad por *Bordetella pertussis*

Como ya se expuso anteriormente, la enfermedad por *Bordetella pertussis*, se encuentra en aumento en el número de durante los últimos años. El 6 de julio de 2012, el SUIVE emitió un aviso epidemiológico en donde establece que en México presenta el mismo patrón oscilatorio ya descrito, pero en menor cantidad al compararlo con otros países (En Estados Unidos, se reportó en ese año 48,277 casos confirmados de *B. pertussis*, el mayor número de casos desde 1955), y realiza recomendaciones dirigidas a mejorar la prevención e identificación temprana de la enfermedad. 2012 fue el año con mayor número de casos confirmados a la fecha en la República Mexicana; y en los años subsecuentes, el número de casos no ha regresado a los niveles de años previos. (Comité Nacional de Vigilancia Epidemiológica, 2012)

Y la razón de esta situación, que no es exclusiva de México, sino un problema a nivel mundial, no se ha explicado completamente, sin embargo existen cinco factores que sugieren estar relacionados con este fenómeno: 1) Los cambios en el linaje de la bacteria, en presencia de la inmunidad, 2) grupos de niños no vacunados, y susceptibles (llama la atención el hecho de que están aumentando las familias que no vacunan a sus hijos por razones ideológicas), 3) una menor eficacia de las vacunas acelulares en comparación con las de células completas, 4) disminución de la inmunidad después de la vacunación, 5)

predilección de la vacuna acelular por una respuesta inmune Th₂ (relacionada con efectos tipo alérgicos, y antiinflamatorios), en lugar de una respuesta Th₁ (pro inflamatorios, perpetúa la respuesta inmunológica). También existe la teoría, de que como se demostró en un modelo animal, la vacuna acelular previene los síntomas, pero no la infección. (Plotkin, 2014)

Regla de predicción clínica para Tos ferina

Ante todos estos datos alarmantes, previamente descritos, sobre el aumento progresivo de casos de Tos ferina, se han realizado esfuerzos para documentar el grado de severidad de la enfermedad y los factores asociados, siendo la administración del esquema de vacunación, aún en manera parcial, uno que ciertamente ofrece protección aún de manera parcial. En un estudio realizado en el Hospital Regional Materno Infantil de Alta Especialidad, se demostró una asociación de leucocitosis mayor de 50,000/mm³ y el desarrollo de apnea, como factores asociados a un aumento en la mortalidad. (Castañeda-Macagaza, Rodríguez-De Ita, Cruz-Saucedo, Ramos-Ortiz, & Quiroga-Rivera, 2013; Preziosi & Halloran, 2003)

Preziosi y Halloran (2003) describen una escala utilizada para valorar la severidad de la enfermedad en niños con síntomas compatibles con *Bordetella pertussis* (tos y sus características, apnea, inyección conjuntival, hemorragia subconjuntival, tos emetizante); sin embargo, no se ha realizado un análisis para verificar el valor predictivo de esta escala. El objetivo fue determinar la intensidad de la enfermedad ante la ausencia, o presencia parcial o completa, del esquema de vacunación recomendado. Se encontró que la severidad de la enfermedad está relacionada directamente con el estado de vacunación:

61% de los niños no vacunados padecen enfermedad severa, comparado contra el 32% de los niños que sí fueron vacunados. (Préziosi & Halloran, 2003)

Abu Raya (2013) también describe otra escala de severidad, enfocada más hacia la dificultad respiratoria, en un estudio en donde analizaron la asociación en la severidad de la bronquiolitis en co-infección con *Bordetella pertussis*. Su hallazgo fue que los niños con cuadro clínico de Bronquiolitis aguda, en quienes se aisló *Bordetella pertussis*, tenían un cuadro clínico y una evolución más favorable. Nuevamente, no encontramos un análisis que apoye en la predicción de Coqueluche. (Abu Raya et al., 2013)

En 2013, se realizó en Argentina un estudio observacional, analítico y transversal, para identificar pacientes con predictores de enfermedad por *Bordetella pertussis* al ingreso, en lactantes hospitalizados con cuadro de infección de vías respiratorias bajas. Encontraron que los síntomas más asociados con *Bordetella pertussis* fueron: Cianosis (87% vs. 6%; OR:14,8 p<0,01), apnea (38% vs. 3%; OR:13,4 p<0,01) y vómitos (26% vs. 5%; OR:3,4 p<0,01). El recuento absoluto de linfocitos fue significativamente mayor en niños con *Bordetella pertussis* (9387±6317 vs. 5127±2766; p<0,01). Por curva ROC se identificó a 9000 linfocitos por micro litro, como el mejor punto para diferenciar *Bordetella pertussis* de VSR (ABC= 0,73; IC 95%:0,64-0,81). Sin embargo, no se integró una Guía de predicción clínica a partir de estos datos. (Laura et al., 2013)

Al realizar el autor una búsqueda específica para guías de predicción clínica en bases de datos (Pubmed, Science Direct, Trip Database), utilizando los términos “Clinical decision rule” o “CDR”, y “Pertussis” o “Whooping cough”; el autor no encontró bibliografía específica sobre el tema. Lo más cercano fue un artículo sobre el desarrollo de una guía de predicción clínica para el internamiento en pacientes lactantes que

presentaron con un episodio aparentemente letal (ALTE), que es un episodio que asusta al cuidador, y se caracteriza por alguna combinación de apnea (central u obstructiva), cambios de coloración (cianosis, palidez, o ruborización), cambios en el tono muscular (flacidez marcada), o aparente ahogamiento; en este estudio se identificó enfermedad por *Bordetella pertussis* en 17 casos (2 % del total de los analizados), los cuales, de acuerdo a la guía, fueron identificados correctamente en su totalidad, para requerir internamiento. (Kaji et al., 2013)

Con esta información se puede observar que existen descritas muy pocas herramientas clínicas que apoyen en el diagnóstico temprano ante la sospecha de Tos ferina. La gran mayoría de los criterios, tanto de la OMS como otras organizaciones para la salud, incluyen la tos de duración de cuando menos 14 días, o un antecedente de contacto positivo. El diagnóstico clínico es difícil por la gran cantidad de manifestaciones de la enfermedad, y variabilidad del reconocimiento de la enfermedad por parte del médico. La sensibilidad y especificidad de las pruebas de laboratorio mencionadas previamente, se puede influenciar por el uso de antibióticos, tiempo de duración de la enfermedad, vacunaciones recientes, y confección. (Wood & McIntyre, 2008)

Es por esto que es necesario la realización de una guía de predicción clínica que ayude a los médicos a identificar a los pacientes con altas probabilidades de padecer enfermedad por pertussis, antes de cumplir las 2 semanas de evolución, para identificar los pacientes que requieran iniciar tratamiento antibiótico específico, hospitalización para terapia de apoyo, y monitorización de posibles complicaciones.

Reglas de Predicción Clínica

Una regla de predicción clínica se puede definir como una herramienta clínica que cuantifica las contribuciones individuales que varios de los componentes de la historia clínica, exploración física, y exámenes básicos de laboratorios hacen para apoyar el diagnóstico, pronóstico, o probable respuesta al tratamiento en un paciente individual. (Laupacis, Sekar, & Stiell, 1997)

Estas guías intentan formalmente probar, simplificar, e incrementar la precisión de los diagnósticos y pronósticos hechos por los médicos clínicos. Tienen más probabilidad de ser útiles en situaciones en donde la toma de decisiones es compleja, existen riesgos elevados, o hay oportunidades para alcanzar ahorros en gastos sin comprometer la salud del paciente. Algunos ejemplos incluyen desde guías para la administración de antibióticos en pacientes con odinofagia, hasta para la realización de estudios de imagen por tomografía en pacientes pediátricos con traumatismo craneoencefálico. (Centor, Witherspoon, Dalton, Brody, & Link, 1981; Kuppermann et al., 2009)

El desarrollo de las guías de predicción clínica involucra 3 aspectos principales: crear (o derivar) la guía, probarla o validarla, y el análisis del impacto de la guía desarrollada en el comportamiento clínico. Puede que el segundo paso requiera varios estudios para poder validarla en una variedad de contextos clínicos. (McGinn, 2000)

En el primer paso, se utilizan técnicas estadísticas que se basan predominantemente en la regresión logística, las cuales son técnicas de análisis multivariante en donde el diagnóstico o evento a predecir es utilizado como variable dependiente dicotómica, frente al que se contrastan variables potencialmente predictivas. Con esta técnica podemos descartar las variables que no mejoran la predicción, y a cada

una de las variables restantes se les asigna un coeficiente individual, que nos informa e su contribución individual al modelo predictivo. A partir de estos coeficientes pueden asignarse pesos a cada variable, lo que traduce en puntuaciones de una escala. (Ochoa-Sangrador, 2009)

En ocasiones las guías de predicción clínica ofrecen un resultado cuantitativo que puede ser clasificado en una serie de categorías sucesivas. En este caso nos interesa conocer los estimadores de validez en cada punto de corte, por lo que se construye una curva ROC (*Receiver Operating Characteristic*). Estas curvas son una representación gráfica de la relación entre sensibilidad y especificidad. Para elaborarlas, se debe calcular la sensibilidad y especificidad para todos los posibles rangos de puntuación de la Guía de predicción clínica. Esta curva se construye a partir de la representación de los distintos puntos de corte en una gráfica de dispersión, cuyos ejes de coordenadas verticales (y) y horizontales (x) corresponden a la sensibilidad y al complementario de la especificidad (proporción de falsos positivos). (Ochoa-Sangrador, 2009)

Existen 3 razones por que incluso las Guías de predicción clínica más rigurosas no están listas para la aplicación en la práctica clínica sin mayor validación. En primer lugar, la guía puede reflejar asociaciones entre cualquier predictor y resultado que puedan ser producto del azar; en cuyo caso, un grupo diferente de predictores puede aparecer en un grupo distinto de pacientes. En segundo lugar, los predictores pueden ser idiosincráticos a la población, a los clínicos que la usan o a otros aspectos del desarrollo del estudio individual; lo que disminuye su reproducibilidad en condiciones distintas. Y mas importante, que por problemas en la aplicabilidad de la regla en el contexto clínico

(cálculos complejos, falta de infraestructura, por mencionar unos ejemplos), no se aplique comprensiva o adecuadamente. (McGinn, 2000; Ochoa-Sangrador, 2009)

Por lo tanto, antes de poder utilizar una guía de predicción clínica es importante validarla, lo cual se puede hacer de dos maneras. En primera instancia se puede validar con una submuestra del estudio original, a través de técnicas conocidas como *Jackknife* o *Boot-strap*; las cuales incluyen retirar un paciente de la muestra, obtener la regla del resto de los pacientes y aplicarla en el paciente aislado; este proceso se repite de forma secuencial en cada paciente del estudio. Otra técnica incluye realizar submuestras aleatorizadas dentro de la muestra original y aplicarla en dicho grupo de pacientes. La segunda opción incluye realizar la validación, como parte de un estudio distinto, en otro entorno clínico, ya sea en otro momento temporal, geográfico o de entorno clínico. (McGinn, 2000; Ochoa-Sangrador, 2009)

La última fase de diseño y evaluación, involucra el análisis de su rendimiento clínico. Para ello se debe aplicar la Guía de predicción clínica en la práctica clínica y evaluar su impacto en medidas de resultados clínicos, que incluyen: duración de la enfermedad, incidencia de complicaciones, supervivencia, costos, etc. Aunque una guía de predicción clínica sea válida y precisa, si su uso no mejora los resultados que se obtenían con el juicio clínico, ésta no será de utilidad para el médico. (Ochoa-Sangrador, 2009)

Existen varias causas por las cuales aún una guía de predicción clínica puede no cambiar el comportamiento o mejorar el pronóstico. En primer lugar, la estimación intuitiva del clínico puede ser igual de buena, si no en ocasiones hasta mejor que la propia guía. En segundo lugar, los cálculos realizados pueden ser inconvenientes y por

consecuencia los médicos no la utilizaran. Y finalmente puede haber barreras prácticas que impidan actuar de acuerdo a los resultados de la guía (un ejemplo sería solicitar estudios de laboratorio o gabinete, que de acuerdo a la regla no sean necesarios, pero el médico los solicita por miedo a problemas o represalias legales subsecuentes, por mencionar un ejemplo). (McGinn, 2000; Ochoa-Sangrador, 2009)

El diseño ideal para analizar el impacto clínico de una guía de predicción clínica (RPC), es el ensayo clínico, en el que se analizan dos grupos de pacientes manejados con o sin la Guía. Para evitar la contaminación entre pacientes, la asignación de la RPC suele aleatorizarse por conglomerados independientes (servicios u hospitales). Diseños alternativos “antes y después” en los que se comparan los resultados de cohortes antes y después de la implantación del modelo predictivo, son más débiles y sujetos a múltiples sesgos. Otra alternativa indirecta para explorar el impacto clínico, también sujeta a limitaciones, es la realización de encuestas a clínicos experimentados a los que se les ofrecen casos simulados que integran la información que proporciona la RPC y se les pregunta por las decisiones concretas que tomarían. (Ochoa-Sangrador, 2009)

Oportunidades para una regla de predicción clínica de Tos ferina

Contar con una regla de predicción clínica que apoye en la identificación de casos sospechosos de tos ferina de manera oportuna, ofrece una oportunidad para seleccionar casos que requieran el abordaje diagnóstico completo (p.ej. solicitar los exámenes de laboratorios confirmatorios, ya sea PCR o cultivo) y, en caso de documentarse el agente etiológico, realizar el cerco epidemiológico de acuerdo a las indicaciones de la Secretaría de Salud (con la finalidad de identificar personas portadoras asintomáticas), ofrecer tratamiento antibiótico específico, con el cual solamente se pretende disminuir el

contagio entre personas, y monitorización cercana de pacientes de alto riesgo (lactantes y neonatos).

3. Metodología

Se propuso el Protocolo ante las autoridades correspondientes, y se obtuvo autorización tanto por el Comité de Ética del Hospital Regional Materno Infantil (Oficio Enseñanza No 092/2015), y del Comité de Ética en Investigación de la Escuela de Medicina del Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey y el Comité de Investigación de la Escuela de Medicina del Instituto Tecnológico y de Estudios Superiores de Monterrey, con número de registro ante la Comisión Nacional de Bioética CONBIOETICA 19CEI00820130520 y con número de autorización ante COFEPRIS 13CEI19039139 (Comité de Ética en Investigación) y 13CI19039138 (Comité de investigación).

Materiales y métodos

Se realizó un estudio retrospectivo, observacional y analítico, en el cual la población estudiada fueron los pacientes pediátricos que acuden a consultar a el Hospital Regional Materno Infantil de Alta Especialidad. La población consta en su mayoría de pacientes provenientes de familias de nivel económico bajo a medio – bajo y que no cuentan con algún otro tipo de seguridad social o de salud, entiéndase Seguros médicos privados, IMSS, ISSSTE, entre otros; provienen de diversas áreas del área Metropolitana de Monterrey, y en algunas ocasiones referidos de otros hospitales de segundo nivel de áreas más retiradas de la capital del estado. El nivel educativo de los padres de estos pacientes suele ir desde primaria trunca hasta estudios universitarios.

En el estudio se revisó una muestra que consta de todos los pacientes menores de un año que presentaron un síndrome parecido a la Tos ferina (o síndrome coqueluchoide)

en el Hospital Regional Materno Infantil de Alta Especialidad de Nuevo León, a los cuales se les realizó un estudio epidemiológico para *Bordetella pertussis*, ya sea cultivo celular o PCR. Para estudiar estos casos, se hizo un análisis de los expedientes de cada paciente. Se consideraron los casos confirmados para infección por *Bordetella pertussis* aquellos con un cultivo o PCR positivo. El periodo de estudio fue del primero de enero del 2010 hasta 30 de mayo del 2015, con un total de 251 expedientes revisados, 112 hombres (44.62%) y 139 mujeres (55.38%). Del total de pacientes, se formaron 2 grupos para el análisis: el de pacientes con Síndrome coqueluchoide pero con PCR y/o cultivo negativo (96 casos, 38.25%), y el grupo de casos confirmados (155 casos, 61.75%).

Los criterios de inclusión fueron pacientes de un año o menos que hayan sido hospitalizados, sin distinción de sexo, con síndrome coqueluchoide, caracterizado por tos no crónica con cualquiera de las siguientes características: tos en accesos, estridor inspiratorio, tos emetizante, o apnea.

Los criterios de suspensión fueron los siguientes: tener menos de un día con tos, no contar con el resultado de una biometría hemática, o información incompleta en el expediente clínico. Los criterios de exclusión fueron: pacientes mayores de un año y/o que no hayan sido diagnosticados con síndrome coqueluchoide.

En cada paciente lactante menor (0 a 12 meses de edad), que acudiera a consultar al hospital por motivo de tos, se realizó al momento de la solicitud de atención médica, tanto en la sala de urgencias como en el área de consulta externa, un interrogatorio médico, una exploración física detallada, y en caso de ameritarlo, se solicitaron estudios paraclínicos, incluyendo, pero no limitándose a: biometría hemática, química sanguínea, pruebas de función hepática, electrolitos séricos y una radiografía de tórax. Toda la

información se documentó en el expediente del paciente, el cual se encuentra en su mayor parte en formato electrónico. Se estudiaron las variables clínicas antes de su ingreso y en las primeras 24 horas después del diagnóstico de síndrome coqueluchoide, tal como estaban registradas en dicho expediente clínico. Así como los resultados de la biometría hemática y los hallazgos en la radiografía de tórax.

Para la revisión de los expedientes, se utilizó información documentada por el personal médico del Hospital Regional Materno Infantil de Nuevo León, en el expediente electrónico de dicha unidad y en el expediente físico; la información fue revisada por el investigador y los becarios, registrándose la información en una base de datos electrónica en la computadora del investigador, con respaldo correspondiente, para su posterior análisis. Se realizó de manera confidencial, los datos fueron analizados de manera grupal, sin identificar ni realizar distinción de los individuos. Todos los datos se utilizaron única y exclusivamente para propósitos académicos y estadísticos.

Por tratarse de una investigación retrospectiva, no fue necesario la obtención de un consentimiento informado, ya que de acuerdo a la Ley General de Salud, por no haber contacto directo con el paciente.

En base a lo descrito previamente en la literatura, se identificaron las variables clínicas y de laboratorio que se han correlacionado con la infección por *Bordetella pertussis*, las variables que orientan hacia otros agentes etiológicos, y las variables de interés epidemiológico (Ver Tabla 2). Estas variables fueron las que se buscaron intencionadamente en el expediente de cada paciente y fueron registradas en la base de datos del investigador.

Tabla 2:
Variables clínicas analizadas

	Variables
Datos de identificación	Sexo Edad (meses) Edad de los padres Lugar de procedencia
Antecedentes personales	Estado de Vacunación Alimentación (seno materno) Prematurez Uso de medicamentos previos
Variables clínicas sugestivas de infección por <i>Bordetella pertussis</i>	Presencia de tos Días de evolución con tos Tos emetizante Tos cianozante Tos ruborizante Hemoptisis Paroxismos de tos Estridor Ahogamiento / apnea Convulsiones Petequias faciales Hemorragias conjuntivales
Otras variables clínicas	Conjuntivitis Otitis media Rinofaringitis Rinorrea, coriza Congestión Nasal Temperatura Corporal Fiebre, días de evolución. Diarrea Neumonía (clínicamente) Dificultad respiratoria

	Estertores sibilantes Estertores crepitantes Erupción cutánea
VARIABLES PARACLÍNICAS	Cuenta leucocitaria total Cuenta de linfocitos absolutos Cuenta plaquetaria Alteraciones radiológicas en la radiografía de tórax

No se reportan conflictos de intereses por parte del investigador, becarios o asesores. El financiamiento del proyecto se realizó con los fondos propios del investigador.

Análisis estadístico

Las variables epidemiológicas, clínicas y paraclínicas de cada paciente fueron capturadas en una base de datos utilizando el programa Microsoft Excel. Se analizaron las variables utilizando el programa STATA 11 (College Station, Texas, USA). De las variables se calcularon frecuencias, porcentajes, medias y desviación estándar, así como tablas de contingencia y la correlación de las variables estudiadas mediante la prueba de Pearson. Se realizó un análisis univariado con el fin de mostrar de cada factor pronóstico: el *odds ratio (OR)*, el intervalo de confianza y el valor de *p*. Por último, se evaluaron las variables mediante un análisis factorial y se seleccionaron aquellas variables con una asociación de 30% o más. Y se desarrolló un *score* clínico para el diagnóstico de *Bordetella pertussis* en niños menores de un año. Se aplicó esta herramienta diagnóstica a la muestra de pacientes obtenida y se calcularon la sensibilidad, especificidad, valor predictivo negativo y valor predictivo positivo de la prueba.

4. Resultados

Se evaluaron un total de 251 expedientes con diagnóstico de Síndrome coqueluchoide, de los cuales 155 fueron casos confirmados de infección por *Bordetella pertussis* y 96 casos controles con prueba negativa (PCR o cultivo) para *Bordetella pertussis*. Sin embargo, la muestra se redujo a 157 (48 controles y 109 casos), cuando se tomaron en cuenta los criterios de suspensión, por no contar con la información completa en el expediente clínico, particularmente la biometría hemática, o no contar con cuando menos 1 día de evolución con tos (ver Figura 2). Las características demográficas se establecen en la Tabla 3. De las 25 variables iniciales (ver Tabla 2), se eligieron seis variables clínicas y de gabinete para la generación de la Guía. Estas variables tuvieron un Índice de momios (OR por sus siglas en ingles, *Odds Ratio*) mayor a 1.2. Las variables de la Guía fueron paroxismos/accesos (OR=3.66, p=0.05), tos ruborizante (OR=1.73, p=0.038), datos clínicos o radiológicos de neumonía (OR=2.84, p=0.02), leucocitos >20,000/mm³ (OR=2.69, p=0.006), linfocitos absolutos >12,000/mm³ (OR=2.7, p=0.005) y sibilancias (OR=2.05, p=0.011) (Ver Tabla 4).

Figura 2: Selección de casos

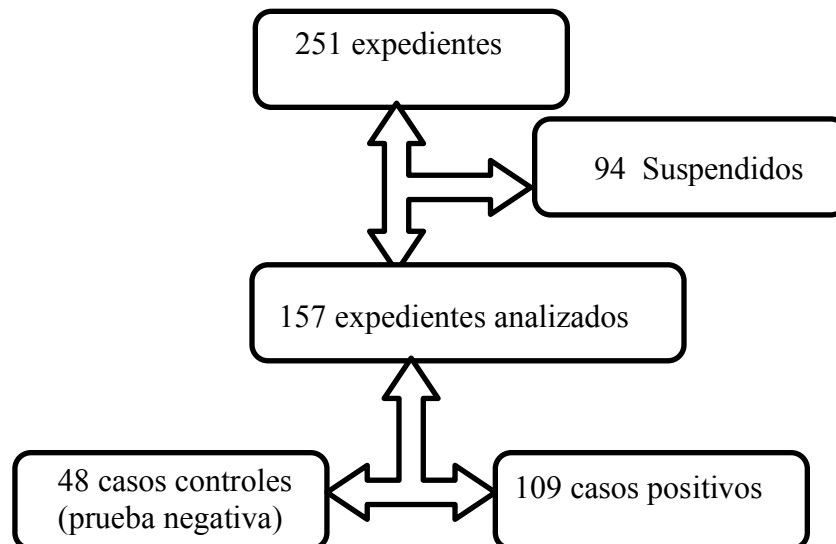


Tabla 3:

Características de la población

	Numero	Promedio	Rango
Edad		2.36 meses	0.1 a 11 meses
Hombres	112 (44.62%)		
Mujeres	130 (55.38%)		
Esquema de vacunación completo para la edad	152 (60.55%)		
Casos positivos	127 (50.59%)		
PCR positivo	96 (38.2%)		
Cultivo positivo	87 (34.66%)		

Tabla 4:

Variables clínicas y paraclínicas analizadas. Análisis univariado

<u>Variable</u>	<u>Promedio y DS de controles</u>	<u>Promedio y DS de casos</u>	<u>Valor de p</u>
Tos	100.0%	100.0%	-
Tos emetizante	37.5%	34.8%	0.566
Tos cianozante	83.3%	79.4%	0.054
Días con tos	8.4 ±7.9	9.0 ±5.8	-
Tos ruborizante	45.8%	0.6	0.038*
Paroxismos de tos	74.0%	91.0%	0.05*
Estridor	9.4%	7.1%	0.298
Ahogamiento/Apnea	16.7%	8.4%	0.125
Convulsiones	1.0%	4.5%	0.358
Petequias faciales	1.0%	1.3%	0.679

Faringitis	34.4%	34.8%	0.065
Presencia de fiebre	29.2%	16.8%	-
Diarrea	2.1%	4.5%	0.119
Ausencia de neumonía	12.9%	31.3%	0.02*
Dificultad respiratoria	49.0%	43.9%	0.085
Ausencia de sibilancias	23.9%	38.5%	0.011*
Crepitantes	43.8%	34.2%	0.284
Roncantes	56.3%	49.0%	0.186
Erupción cutánea	2.1%	1.9%	0.474
Radiografía de Tórax (Anormal)	62.5%	75.0%	0.678
Temperatura de ingreso	36.8 ±0.7	36.8 ±0.7	-
Días con fiebre	0.8 ±2.1	0.6 ±1.7	-
Linfocitos**	13312 ±10852	18502 ±13893	0.005*
Plaquetas	486128 ±171458	542830 ±195470	-
Leucocitos**	19402 ±13328	27897 ±18016	0.006*
DS: Desviación estándar. * Valor de <i>p</i> estadísticamente significativo **Se tomó como variable cualitativa las variables: linfocitos arriba de 12,000/mm ³ o leucocitos arriba de 20,000/mm ³ .			

A partir del estudio anterior fue posible desarrollar un score o puntuación que se obtiene a partir de 6 características clínicas del paciente. Se le asignó un punto a las variables que tuvieran un OR entre 1.2 y 1.99, dos puntos a las que lo tuvieran entre 2 y 2.99 y 3 puntos si lo tenían entre 3 y 3.99 (Ver Tabla 5).

Tabla 5:

Análisis univariado utilizando regresión logística de la variables seleccionadas con su valor asignado que conforman el score

<u>Variable</u>	<u>Odds Ratio e IC</u>	<u>Valor Asignado</u>
Paroxismos de tos	3.66 (p=0.005) IC: 1.68 - 7.34	3
Tos ruborizante	1.73 (p=0.038) IC: 1.03 - 2.90	1
Ausencia de neumonía	2.84 (p=0.002) IC: 1.49 - 5.41	2
Leucocitos >20,000/mm ³	2.69 (p=0.006) IC: 1.15 - 2.33	2
Linfocitos >12,000/mm ³	2.7 (p=0.005) IC (1.36 – 5.5)	2
Ausencia de sibilancias	2.05 (p=0.011) IC: 1.17 – 3.57	2

Posteriormente, las 6 puntuaciones obtenidas se suman y se obtiene un *score* final. Se estableció que con un valor igual o mayor a siete, se considera que el paciente tiene un alto riesgo de presentar infección por *Bordetella pertussis* y un valor menor de siete, se considera de bajo riesgo.

Al aplicar el *score* en nuestra base de datos se obtuvo una tabla de contingencia (Ver Tabla 6) y, a partir de lo anterior, se obtuvo una sensibilidad del 87.2%, una especificidad del 60.4%, un valor predictivo positivo de 76.6 % y un valor predictivo negativo de 57.6%.

Tabla 6:

Tabla de contingencia

	Bp (+)	Bp (-)	Total
Score ≥ 7 puntos	95	29	124
Score < 7 puntos	14	19	33
Total	109	48	

Bp = prueba Confirmatoria de *Bordetella pertussis*

5. Análisis y discusión de resultados

Ante la reemergencia de la enfermedad por *Bordetella pertussis*, que afecta a un gran número de pacientes a nivel mundial, sobresale la necesidad de contar con herramientas que apoyen al médico de primer contacto para el diagnóstico oportuno de la enfermedad, con el fin de iniciar el tratamiento oportuno, establecer la monitorización de los casos de riesgo, detectar la ubicación de contactos sintomáticos y portadores asintomáticos, e identificar las complicaciones de manera temprana. Es el grupo de los lactantes menores de 2 meses, el más gravemente afectado por esta enfermedad, reportándose más del 90% de los casos fatales en este grupo de edad.

Como ha expuesto previamente, es común en el medio de la medicina pública en México, particularmente en áreas rurales y suburbanas en donde el acceso a servicios médicos especializados no es sencillo, que el médico de primer contacto, se enfrente a una situación en donde sospecha que un paciente puede tener esta enfermedad, de la cual deriva un riesgo para su vida, pero no cuenta con la infraestructura para confirmar rápidamente la enfermedad. Es esta falta de una herramienta rápida y confiable una gran área de oportunidad para la salud pública en México y a nivel mundial.

El *score* desarrollado por el autor, permite establecer una sospecha de infección por *Bordetella pertussis*, al momento de la primera consulta, y requiriendo únicamente un examen de laboratorio accesible, contrastando con el tiempo de 2 o más semanas que demora obtener el resultado de un cultivo o PCR, en el medio de atención médica de salud pública en México. Al diagnosticar a tiempo la enfermedad, se puede tratar oportunamente con antibióticos específicos del grupo de los macrólidos, evitando

complicaciones y posible muerte por las mismas, así como disminuir la transmisión de la enfermedad. El *score* propuesto, en los casos donde se obtenga un puntaje mayor a siete, se puede establecer un alto grado de sospecha de que el paciente padece la enfermedad. Esto es de particular importancia en el medio rural y suburbano, para que el médico mantenga en observación estrecha al paciente con sospecha de esta enfermedad.

Al comparar nuestro *score* con otras herramientas de diagnóstico, como la definición de la Organización Mundial de la Salud (OMS), se observó que el score tiene una mayor especificidad (60.4% vs 15%) y una sensibilidad semejante (87.2% vs 95.2%) (Ghanaie et al., 2010). Por otro lado, el *score* tuvo una sensibilidad mayor o similar a la obtenida con la prueba de PCR, la cual se ha reportado entre 61% a 100% y un Valor predictivo positivo (VPP) menor (76.6% vs 84.3%). De la misma manera, las pruebas de serología demuestran una sensibilidad inferior al score (52.2%) (James D Cherry et al., 2005). Estos datos muestran que el score es comparable a otras herramientas de diagnóstico clínicas y de laboratorio. Al combinar una prueba positiva de PCR con la definición de caso clínico de acuerdo al CDC, los valores de sensibilidad, especificidad, valor predictivo positivo y valor predictivo negativo fueron de 93.5%, 97.1%, 84.3%, y 92.4%, respectivamente; pero, para cumplir estos criterios se requiere una duración de la sintomatología de más de dos semanas de duración, comparado con la escala propuesta, que puede identificar casos de forma más temprana.

Considera el autor, como áreas de oportunidad del estudio presentado, el hecho en que fue necesario excluir algunas de las variables propuestas inicialmente y que pudieran haber sido relevante, debido a falta de información suficiente para algunos datos clínicos que pudieran orientar hacia otros agentes etiológicos como causa de la enfermedad

estudiada. Asimismo, es necesario contar con una validación amplia del *score*, preferentemente en una población diferente en tiempo y espacio, así como la valoración de su rendimiento clínico con análisis de sensibilidad. Al aumentar la muestra de pacientes analizados e incluir las variables no analizadas, se puede aumentar la sensibilidad y especificidad de la escala propuesta y, con esto, su efectividad y validez externa.

El *score* clínico para el diagnóstico de infección por *Bordetella pertussis*, es el primero en su tipo, ya que se solo se han desarrollado otros scores para predecir severidad de la enfermedad por *Bordetella* con fines específicos, como identificar el efecto de los diferentes grados de vacunación, o factores predictores de mortalidad (Castañeda-Macagaza et al., 2013; Préziosi & Halloran, 2003). Consideramos que es una útil alternativa para la identificación clínica de la infección por *Bordetella pertussis*, a la que propone la CDC (Center for Disease Control, 2015c) en la cual se detecta al paciente con un tiempo de evolución menor a 2 semanas y, en los casos que presentan otras características clínicas y paraclínicas (además de la tos), se permita aplicar el score y establecer un diagnóstico. Lo que permite a los médicos, además de identificar casos e iniciar tratamiento, tener una herramienta que permita valorar al paciente ambulatoriamente.

A nivel mundial y local, además de un esfuerzo para el diagnóstico temprano, se están llevando a cabo otras estrategias, como administrar un esquema de vacunación acelerado. Actualmente el esquema de vacunación Mexicano, a la par de la Academia Americana de Pediatría de Estados Unidos, recomienda 5 dosis de vacunas de DTaP, a

los 2, 4, 6, 15 (hasta 18) meses, y dos refuerzos, el primero entre 4 y 6 años de edad y el segundo entre los 11 y 12 años de edad.

Como también ya se había discutido previamente, existen varias teorías para explicar el aumento al número de casos, que revuelven alrededor, de una menor eficacia de estas vacunas por factores intrínsecos, o por cambios del organismo. Ante estos cambios sospechados, y los datos epidemiológicos de los últimos años, se han sugerido diversas estrategias, que varían en su grado de viabilidad (Ver Tabla 7.)

Tabla 7

Posibles estrategias para el control del resurgimiento de Bordetella Pertussis. Adaptado de Plotkin SA. (Plotkin, 2014)

Estrategia	Comentario
Regresar a el uso de vacuna wcP	Probablemente no aceptable por el mayor número de complicaciones asociado a esta vacuna en particular
Desarrollo de una vacuna de wcP con menos reacciones adversas	No se ha realizado
Vacunación materna para proveer de anticuerpos transplacentarios para proteger al recién nacido.	Generalmente recomendado al momento
Vacunación de los contactos del recién nacido	Difícil conseguir una cobertura completa
Aumento en los refuerzos con aP (Vacuna Pertussis acelular)	Costoso y difícil de llevar a cabo.
Cambio en los antígenos a aquellos de las cepas que circulan actualmente	Efecto incierto
Aumento en las cantidades de los antígenos actuales	Se requieren grandes ensayos clínicos.
Inactivar PT por mutación genética o químicamente	Se recomienda para incrementar la inmunogenicidad. Aun no se lleva a cabo.
Incluir nuevos factores de virulencia	Se requieren grandes ensayos clínicos
Administración de una vacuna de <i>Bordetella pertussis</i> viva atenuada, intranasal	En etapas tempranas de desarrollo. Probablemente funcione mejor como refuerzo.
Abreviaciones: wcP: Vacuna de células completas; aP, vacuna acelular; PT, Toxina pertussis	

El tercer y cuarto punto mencionado en la tabla forman parte de las recomendaciones más recientes de la Iniciativa Global contra Pertussis (GPI, por sus siglas en inglés Global Pertussis Initiative), que ya se están llevando a cabo en diversos países, con la finalidad de disminuir la probabilidad de contagio en las primeras 6 semanas de vida (Forsyth, Plotkin, Tan, Heinz, & König, 2015). De acuerdo a otro autor, tan sólo este hecho puede, virtualmente, eliminar las muertes en los lactantes más jóvenes. (James D Cherry, 2015)

Otro estudio reciente, investigó el rol de la administración de una o más dosis de vacuna para *Bordetella pertussis*, en la prevención de muertes por este agente infeccioso, y factores de riesgo en lactantes. Al realizar un estudio comparativo entre los casos no fatales y los fatales, de un total de más de 45 mil pacientes analizados, encontraron que cuando menos una dosis de vacuna se asocia a la prevención de muertes, hospitalizaciones y su asociación con neumonía. Como la edad más temprana de administración de la primer dosis de la vacuna es a las 6 semanas, el autor de esta investigación recomienda, a su vez, la inmunización durante cada embarazo para la protección del recién nacido. Otro dato de importancia, es que el uso del antibiótico adecuado (del grupo de los macrólidos, que incluye eritromicina, claritromicina, y azitromicina) durante el curso de la enfermedad disminuye significativamente el número de complicaciones y de fallecimientos (Tiwari, Baughman, & Clark, 2015).

De esta última información pudiera concluirse que el uso de antibióticos ya descritos, ante cualquier caso sospechoso de *Bordetella pertussis*, pudiera iniciarse de manera empírica, sin importar el resultado de la prueba confirmatoria, o el cumplimiento

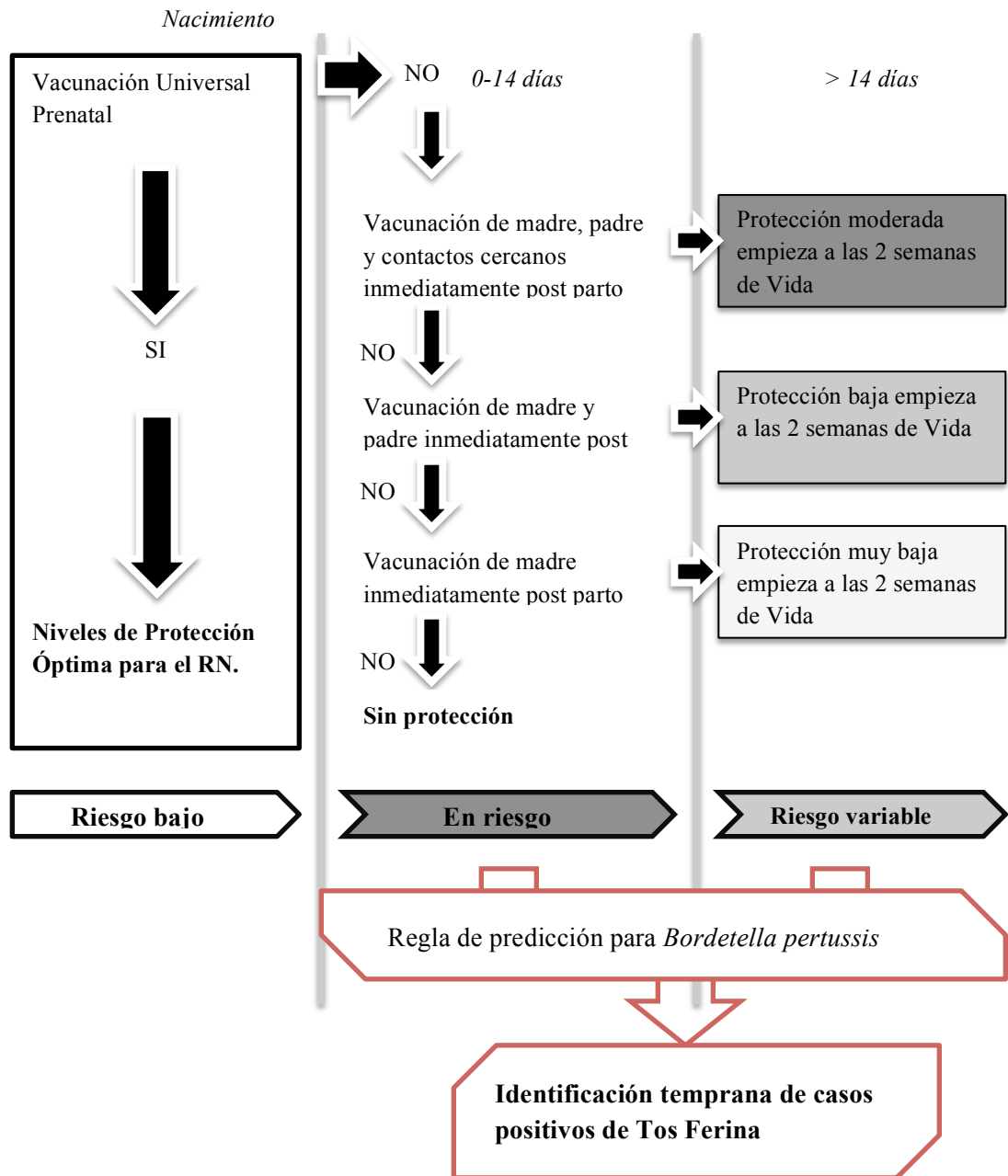
de la definición epidemiológica. Sin embargo, cabe recordar que este grupo de antibióticos, no sólo la eritromicina, se ha asociado a la aparición de estenosis hipertrófica pilórica congénita (Eberly, Eide, Thompson, & Nylund, 2015), particularmente en las primeras 2 semanas de vida, pero el riesgo persiste hasta las 6 semanas de edad. Por lo tanto, es importante tener en cuenta la relación costo-beneficio y riesgo-beneficio, antes de llevar a cabo este tipo de medidas.

En otra estrategia llevada a cabo en México, y en otros países, incluye acelerar la administración de la primer dosis a las 6 semanas de edad, que teóricamente es la edad mínima para administración de la primer vacuna, cumpliendo con los requisitos de separación en tiempo entre dosis subsecuentes. Aunque la recomendación oficial de la ACIP (Comité de Recomendaciones en las Practicas de Inmunización, por sus siglas en inglés) es que la primer dosis sea a los 2 meses, ésta se puede acelerar a las 6 semanas, en el contexto de una alerta epidemiológica (Tiwari et al., 2015).

A futuro, un escenario ideal (ver Figura 3) para prevenir muertes y hospitalizaciones por tos ferina en lactantes, consistirá en una vacuna acelular, que por sí sola sea más inmunogénica que la actual, que se aplique una dosis a la madre en el tercer trimestre del embarazo (con la vacuna toxoide/inactivada Tdap, particularmente entre la semana 27 y 36 de gestación o durante el puerperio de acuerdo a la recomendación de la CDC), para que a través del paso de anticuerpos maternos a través de la placenta, se proteja al recién nacido en sus primeras 6 a 8 semanas de vida y, en este momento, el lactante reciba la primer dosis de la vacuna, y de ahí continúe con el esquema de vacunación habitual, sin haber conocido la enfermedad. Y en el raro caso donde un lactante o neonato no cuente con esta protección y se sospeche la enfermedad, un médico

aplique esta regla, o alguna comparable, podrá identificar las probabilidades de que el paciente padezca la enfermedad, para que solicite pruebas diagnósticas confirmatorias e inicie tratamiento empíricamente con los antibióticos apropiados.

Figura 3: Algoritmo de prevención de casos y complicaciones de Tos Ferina en Lactantes. (Modificado de Forsyth et al. 2015)



6. Conclusión

El autor propuso la realización de una regla o guía de predicción clínica que permita el diagnóstico clínico de pacientes con alto riesgo de padecer enfermedad por *Bordetella pertussis*. Tras el análisis de la información obtenida a través del estudio de los expedientes clínicos, se llegó a redactar dicha Guía de predicción clínica. Con esta regla, que cuenta con sensibilidad, especificidad, y valor predictivo positivo altos, comparables a las definiciones clínicas de organizaciones internacionales como lo son la CDC y la OMS, se podrá identificar pacientes menores de un año, con riesgo alto de padecer Tos ferina, enfermedad causada por el agente *Bordetella pertussis*, y que sean candidatos a realizar un examen confirmatorio, ya sea por cultivo, o PCR, o ambos; y a recibir tratamiento con el fin de disminuir la subsecuente propagación de la enfermedad y disminuir el riesgo de complicaciones y muerte.

7. Referencias

- Abu Raya, B., Bamberger, E., Kassis, I., Kugelman, A., Srugo, I., & Miron, D. (2013). Bordetella pertussis Infection Attenuates Clinical Course of Acute Bronchiolitis. *The Pediatric infectious disease journal*, 32(6), 619–21. <http://doi.org/10.1097/INF.0b013e3182877973>
- Acosta, A. M., Debolt, C., Tasslimi, A., Lewis, M., & Stewart, L. K. (2015). Tdap Vaccine Effectiveness in Adolescents During the 2012 Washington State Pertussis Epidemic. *Pediatrics*, 135(6), 982–9.
- Banco Mundial. (2014). Inmunización con vacuna DPT (% de niños entre 12 y 23 meses de edad). Recuperado 1 de agosto de 2015, a partir de <http://datos.bancomundial.org/indicador/SH.IMM.IDPT>
- Castañeda-Macagaza, T., Rodriguez-De Ita, J., Cruz-Saucedo, M. E., Ramos-Ortiz, C., & Quiroga-Rivera, A. (2013). *Factores de riesgo de mortalidad en pacientes con definición clínica de tos ferina: estudio de casos y controles*. Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey.
- Center for Disease Control. (2015a). Pertussis (Whooping Cough) (Bordetella pertussis). 2014 case definition. Recuperado 20 de mayo de 2006, a partir de www.cdc.gov/nndss/conditions/pertussis/case-definition/2014
- Center for Disease Control. (2015b). Pertussis Outbreak Trends. Recuperado 20 de mayo de 2006, a partir de <http://www.cdc.gov/pertussis/outbreaks/trends.html>
- Center for Disease Control. (2015c). Surveillance & Reporting. Recuperado 1 de junio de 2015, a partir de <http://www.cdc.gov/pertussis/surv-reporting.html>
- Centor, R., Witherspoon, J. M., Dalton, H. P., Brody, C. E., & Link, K. (1981). The diagnosis of strep throat in adults in the emergency room. *Medical Decision Making*, 1(3), 239–46.
- Cherry, J. D. (1996). Historical review of pertussis and the classical vaccine. *The Journal of infectious diseases*, 174 Suppl , S259–S263.
- Cherry, J. D. (2013). Pertussis: Challenges Today and for the Future. *PLoS Pathogens*, 9(7), 9–11. <http://doi.org/10.1371/journal.ppat.1003418>
- Cherry, J. D. (2015). Epidemic Pertussis and Acellular Pertussis Vaccine Failure in the 21st Century. *Pediatrics*, 135(6). <http://doi.org/10.1542/peds.2014-4118>

- Cherry, J. D., Grimprel, E., Guiso, N., Heininger, U., & Mertsola, J. (2005). Defining pertussis epidemiology: clinical, microbiologic and serologic perspectives. *The Pediatric infectious disease journal*, *24*(5 Suppl), S25–S34. <http://doi.org/10.1097/01.inf.0000160926.89577.3b>
- Comité Nacional de Vigilancia Epidemiológica. (2012). *Aviso epidemiológico de Tos ferina : Comité Nacional de Vigilancia. Boletín SINAVE.*
- De Greeff, S. C., de Melker, H. E., van Gageldonk, P. G. M., Schellekens, J. F. P., van der Klis, F. R. M., Mollema, L., ... Berbers, G. a M. (2010). Seroprevalence of Pertussis in the Netherlands: Evidence for increased circulation of Bordetella pertussis. *PLoS ONE*, *5*(12). <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0014183>
- Dirección General de Epidemiología. (2014a). Casos nuevos de Tos ferina (A37) por grupos de edad Estados Unidos Mexicanos 2014 Población General. Recuperado a partir de <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/anuarios.html>
- Dirección General de Epidemiología. (2014b). Incidencia de Tos ferina (A37) por grupos de edad Estados Unidos Mexicanos 2014 Población General. Recuperado a partir de <http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/anuario/html/anuarios.html>
- Dirección General de Epidemiología. (2014c). Información Epidemiológica 1984-2014. Recuperado 5 de agosto de 2015, a partir de http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/dgae/infoepid/inicio_anuarios.html
- Eberly, M., Eide, M., Thompson, J., & Nylund, C. (2015). Azithromycin in Early Infancy and Pyloric Stenosis. *Pediatrics*, *135*(3), 483–8. <http://doi.org/10.1542/peds.2014-2026>.
- Fedele, G., Bianco, M., & Ausiello, C. M. (2013). The virulence factors of bordetella pertussis: Talented modulators of host immune response. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, *61*(6), 445–457. <http://doi.org/10.1007/s00005-013-0242-1>
- Forsyth, K., Plotkin, S., Tan, T., Heinz, C., & König, W. Von. (2015). Strategies to Decrease Pertussis Transmission to Infants. *Pediatrics*, *135*(6), e1475–82. <http://doi.org/10.1542/peds.2014-3925>
- Gentile, A. (2010). Bordetella pertussis infection. *Archivos argentinos de pediatría*, *108*(1), 78–81. <http://doi.org/10.1590/S0325-00752010000100020>
- Ghanaie, R. M., Karimi, A., Sadeghi, H., Esteghamti, A., Falah, F., Armin, S., ... Shiva, F. (2010). Sensitivity and specificity of the World Health Organization pertussis clinical case definition. *International Journal of Infectious Diseases*, *14*(12), e1072–e1075. <http://doi.org/10.1016/j.ijid.2010.07.005>

- Grupo de expertos en vacunación contra la tos ferina. (2011). Consenso para el diagnóstico clínico y microbiológico y la prevención de la infección por *Bordetella pertussis*. *Salud Pública de México*, 53(1), 57–65. <http://doi.org/10.1590/S0036-36342011000100009>
- Kaji, A. H., Claudius, I., Santillanes, G., Mittal, M. K., Hayes, K., Lee, J., & Gausche-Hill, M. (2013). Apparent life-threatening event: Multicenter prospective cohort study to develop a clinical decision rule for admission to the hospital. *Annals of Emergency Medicine*, 61(4), 379–387.e4. <http://doi.org/10.1016/j.annemergmed.2012.08.035>
- Kuppermann, N., Holmes, J. F., Dayan, P. S., Hoyle, J. D., Atabaki, S. M., Holubkov, R., ... Wootton-Gorges, S. L. (2009). Identification of children at very low risk of clinically-important brain injuries after head trauma: a prospective cohort study. *The Lancet*, 374(9696), 1160–1170. [http://doi.org/10.1016/S0140-6736\(09\)61558-0](http://doi.org/10.1016/S0140-6736(09)61558-0)
- Laupacis, a, Sekar, N., & Stiell, I. G. (1997). Clinical prediction rules. A review and suggested modifications of methodological standards. *JAMA : The Journal of the American Medical Association*, 277(6), 488–494. <http://doi.org/10.1001/jama.277.6.488>
- Laura, M., Patricia, M., Elizabeth, B., Jorge, C., Abilar, C., Terzoni, M., ... Fernando, F. (2013). Predictores de coqueluche al ingreso en lactantes hospitalizados con infección respiratoria aguda baja. *Revista de la Facultad de Ciencias Médicas*, 70(2), 63–69.
- Long, S. S. (2015). Pertussis (*Bordetella pertussis* and *Bordetella parapertussis*). En R. M. Kliegman, B. F. Stanton, J. W. S. Geme, N. F. Schor, & R. E. Behrman (Eds.), *Nelson Textbook of Pediatrics* (11th ed., pp. 1377–82). Saunders.
- Lynfield, R., & Schaffner, W. (2014). Can we conquer coqueluche? *Journal of Infectious Diseases*, 209(SUPPL. 1), 6–8. <http://doi.org/10.1093/infdis/jit487>
- McGinn, T. G. (2000). Users' Guides to the Medical Literature: XXII: How to Use Articles About Clinical Decision Rules. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, 284(1), 79–84. <http://doi.org/10.1001/jama.284.1.79>
- Ochoa-Sangrador, C. (2009). Diseño y Evaluación de Reglas de Predicción Clínica. *Evidencias en Pediatría*, 5(28), 1–7.
- PAHO. (2012). Epidemiological alert. Pertussis (Whooping Cough). *PAHO bulletin*, 1–3. Recuperado a partir de http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=19323&Itemid=

- Plotkin, S. a. (2014). The pertussis problem. *Clinical Infectious Diseases*, 58(6), 830–833. <http://doi.org/10.1093/cid/cit934>
- Préziosi, M.-P., & Halloran, M. E. (2003). Effects of pertussis vaccination on disease: vaccine efficacy in reducing clinical severity. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America*, 37(6), 772–779. <http://doi.org/10.1086/377270>
- Tiwari, T. S. P., Baughman, A. L., & Clark, T. A. (2015). First Pertussis Vaccine Dose and Prevention of Infant Mortality. *Pediatrics*, 135(6), 990–9. <http://doi.org/10.1542/peds.2014-2291>
- Tomé Sandoval, P., Torres Arreola, L. del P., Romero Quechol, G., & Guiscafré Gallardo, H. (2008). Bordetella pertussis en estudiantes adolescentes de la Ciudad de México Bordetella pertussis in adolescents students in Mexico City. *Rev Saude Pública*, 42(4), 679–683.
- Wood, N., & McIntyre, P. (2008). Pertussis: review of epidemiology, diagnosis, management and prevention. *Paediatric Respiratory Reviews*, 9(3), 201–212. <http://doi.org/10.1016/j.prrv.2008.05.010>

8. Índice de tablas

Tabla 1	11
Tabla 2	29
Tabla 3	32
Tabla 4	32
Tabla 5	34
Tabla 6	34
Tabla 7	38

9. Índice de Figuras

Figura 1	8
Figura 2	31
Figura 3	41

10. Glosario

PAHO	Organización Panamericana de Salud
SUIVE	Sistema único de información y vigilancia epidemiológica
PCR	Reacción en cadena de polimerasa
PT	Toxina Pertussis
VSR	Virus Sincitial Respiratorio
OMS	Organización Mundial de la Salud
CDC	Centro para control de enfermedades.
DFA	Anticuerpos Fluorescentes directos
ELISA	Ensayo inmunoabsorbente ligado a enzimas
WB	Western Blot
DTP	Vacuna Difteria, tétanos y pertussis de (células completas)
DT	Vacuna para Difteria y Tétanos
DTaP	Vacuna para Difteria, Tétanos y Pertussis acelular
UNICEF	Fondo para la infancia de las Naciones Unidas
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
RPC	Regla de predicción clínica

11. Currículum vitae

Dr. Esteban Camacho Mendoza

Residente de la Especialidad de Pediatría de 4º Año

Programas Multicéntricos de Residencias Médicas ITESM - SSNL

+52 (81) 1183 8601, dr.esteban.cm@gmail.com

CVU: 549585

Educación:

Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey, ITESM. Monterrey, Nuevo León, México. Mención Honorífica Enero de 2011.

Título de Médico Cirujano, Febrero 2012

Rotaciones de pregrado equivalentes a Internado 2009-2010, en Hospital San José-Tec de Monterrey, Hospital Metropolitano Bernardo Sepúlveda, Hospital Regional Materno Infantil de Alta Especialidad, Hospital Regional ISSSTE, en Monterrey, N.L. Instituto Nacional de Ciencias Medicas y Nutrición Salvador Zubirán, Instituto Nacional de Rehabilitación, México DF. Cleveland Clinic, OH, E.U.A.

Servicio Social.

Centro de Salud Rural San Francisco Tepeolulco, Temascalcingo, Estado de México.

Febrero 2011- Enero 2012.

Residencia

Residente de cuarto año de Pediatría. Marzo 2012 – actual.

Programa Multicéntrico de Residencias de Especialidad ITESM- SSNL, en Hospital San José-Tec de Monterrey, Hospital Regional Materno Infantil de Alta Especialidad,

Hospital Metropolitano Bernardo Sepúlveda, Centro Médico Zambrano Hellion.

Escuela de Medicina del Tecnológico de Monterrey, ITESM

Monterrey, Nuevo León, México.

Investigación y Publicaciones.

Co-autor de un artículo titulado: “Score clínico para el diagnóstico de *Bordetella pertussis*”. Basado en el presente trabajo. Actualmente en revisión..

Cursos y Actualizaciones

Asistente, Congreso CONAPEME 2013. Monterrey, Nuevo León, Abril 2013.

Asistente, Congreso Internacional de Pediatría, del Colegio de Pediatría de Nuevo León, Junio 2015.

Idiomas:

Inglés: 95%. TOEFL PBT 617 puntos (2004).