



INSTITUTO NACIONAL DE SALUD PÚBLICA
ESCUELA DE SALUD PÚBLICA DE MEXICO

Título de Proyecto Terminal:

Comparación del comportamiento epidemiológico de Tos ferina en menores de cinco años, de 1990-1997; 1999-2006 y 2008-2015 en México.

PROYECTO DE TITULACIÓN PARA OBTENER EL GRADO DE MAESTRA EN SALUD PÚBLICA CON ÁREA DE CONCENTRACIÓN EN ENFERMEDADES INFECCIOSAS

Alumna:

PAOLA CAROLINA OJEDA GONZÁLEZ

Generación 2015-2017

Director: Mc, Esp. Epidemiología E Inmunología. José Luis Díaz Ortega INSP, CISEI

Asesor: Mc, Esp. Epidemiología Aplicada. Edith Elizabeth Ferreira Guerrero INSP, CISEI

Cuernavaca, Morelos.

Agosto de 2017

Agradecimientos:

Agradezco a mi padre con todo mi corazón.

Al Dr. José Luis Díaz Ortega por todo el tiempo dedicado a mi formación, por su paciencia y visión. Por su amor a la Salud Pública y por honrar en todo momento la profesión médica, por ser para mí un ejemplo de ética y dedicación, y sobre todo por su amor a nuestro país.

A la Dra. María Eugenia Jiménez Corona por aceptar ser mi lectora externa, ya que por su trayectoria académica es un honor para mí recibir su conocimiento.

A la Dra. Edith Elizabeth Ferreira Guerrero y a la Dra. Leticia D. Ferreyra Reyes por su paciencia y apoyo en todo momento.

Al Dr. Marco González encargado de la vigilancia de Tos ferina por su paciencia y apoyo total desde el primer día que llegué.

A la Doctora Nadia Romualdo por su ayuda y conocimientos transmitidos durante la práctica.

Al biólogo José Cruz y a la Dra. Norma por aceptarme en el área a su digno cargo.

A mi familia y amigos (Bibiana, Alma, Lucia, Leo, Rebeca, Marlene, Luisa, Jesús y Anel) ya que sin ellos no hubiera sido posible esta meta.

Contenido

Resumen	1
Palabras clave:.....	1
Introducción	2
Antecedentes.....	3
Tos ferina	3
Historia natural de la enfermedad.....	4
Diagnóstico de Tos ferina a través del tiempo.....	5
• Cultivo.....	5
• Inmunofluorescencia directa	6
• Serología	7
• Muestras pareadas.....	7
• Reacción en cadena de la polimerasa. (PCR)	8
Antecedentes del tratamiento	10
Antecedentes de la vacunación anti Tos ferina	10
Antecedentes del Sistema de Vigilancia Epidemiológica (SVE) de Tos ferina en México	11
Marco Teórico o Conceptual.....	13
Agente etiológico	14
Duración de la inmunidad.....	15
Descripción de la enfermedad	16
<i>Síndrome Coqueluchoide</i>	17
Diagnóstico	17
Obtención de las muestras.....	18
Diagnóstico diferencial	19
Tratamiento.....	19
Epidemiología de la Tos ferina	20
Complicaciones.....	21
Vigilancia epidemiológica: Como opera el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE)	21
Definiciones operacionales para la vigilancia epidemiológica de TF en México ⁸	22
“Caso sospechoso de Tos ferina:”	22
“Caso probable de Tos ferina:”	22
“Caso confirmado de Tos ferina:”	22
“Caso de Tos ferina clínica:”	22
“Caso de Tos ferina atípico”	22

“Portador asintomático de Bordetella pertussis:”	22
Indicadores de evaluación de la vigilancia epidemiológica.....	25
Vacunación Anti Tos ferina	25
Planteamiento del problema	26
Justificación	27
Objetivos	29
Objetivo General	29
Objetivos específicos	29
Material y métodos	29
Diseño.....	29
Fuentes de información	29
Población de estudio.....	30
Análisis de factibilidad.....	33
Análisis de la información.....	33
Consideraciones éticas.....	35
Resultados y discusión	36
1. Tiempo	40
2. Espacio.....	48
3. Persona.....	51
4. Comportamiento Epidemiológico.....	57
4.1 Casos programáticamente prevenibles y no prevenibles	57
4.2 Comportamiento endémico y epidémico de la Tos ferina en los tres periodos analizados.....	57
Discusión.....	59
Conclusiones	62
Recomendaciones	62
Limitaciones del estudio	63
Referencias.....	64
Cronograma.....	67
Anexos.....	68

Resumen

El Síndrome Coqueluchoide es motivo de consulta frecuente en los servicios de salud en México en los menores de cinco años de edad. Si bien su etiología es diversa, es la puerta de entrada a la vigilancia epidemiológica de Tos ferina, que es una enfermedad con carga importante en la morbilidad, complicaciones y mortalidad infantil.

Al ser una enfermedad prevenible, México ha implementado diferentes estrategias de prevención usando tanto vacunas que contienen bacterias muertas de *Bordetella pertussis* (DPT y Pentavalente de células completas [PVcc]), como vacunas que contienen sólo subunidades moleculares de esta bacteria (Pentavalente a celular [PVa]).

Se ha observado aumento del número de casos de Tos ferina en Estados Unidos, algunos países europeos y en algunos latinoamericanos, relacionados frecuentemente con el cambio de las vacunas de células completas en el esquema rutinario de vacunación a los biológicos acelulares.

El aumento de casos afecta fundamentalmente a niños no vacunados, y a los que no han iniciado o completado el esquema de vacunación, y en los que no cuentan con refuerzos de la vacuna (dosis adicionales). Se carece de información sobre el impacto de los cambios operados en el programa de vacunación, sobre la epidemiología de la Tos ferina.

En el PT se comparará la frecuencia e incidencia de casos de Tos ferina en períodos de tiempo simétricos en relación con el uso exclusivo de vacuna DPT (1990-1997), de vacuna PVcc (1999-2006) y de vacuna PVa (2008-2015), analizándose el número de dosis aplicadas, evaluando por separado los años de transición 1998 y 2007.

Palabras clave: Tos Ferina, Síndrome Coqueluchoide, DPT, vacuna pentavalente, corredor endémico logarítmico.

Introducción

El Síndrome Coqueluchoide es frecuente motivo de consulta en los niños de México. Si bien su etiología es diversa, actualmente es el criterio para iniciar la vigilancia epidemiológica de Tos ferina, que es una enfermedad con carga importante en la morbilidad, complicaciones y mortalidad infantil.

Al ser una enfermedad prevenible, México ha implementado diferentes estrategias de prevención usando tanto vacunas que contienen bacterias muertas de *Bordetella pertussis* (DPT y pentavalente de células completas [PVcc]), como vacunas que contienen sólo subunidades moleculares de esta bacteria (Pentavalente acelular [PVa]).

En los últimos años se ha observado un incrementado en la frecuencia de Tos Ferina en Estados Unidos, algunos países europeos y en algunos latinoamericanos, relacionados con el cambio de las vacunas de células completas en el esquema rutinario de vacunación a los biológicos acelulares.

El aumento de casos afecta fundamentalmente a niños no vacunados, a los niños que no han cumplido la edad para ser vacunados y los que por alguna circunstancia, no recibieron refuerzos.

Se carece de información sobre el impacto de los cambios operados en el Programa de Vacunación, sobre la epidemiología de la Tos ferina.

En este proyecto se comparará la frecuencia e incidencia de casos de Tos ferina en períodos de tiempo simétricos con relación al tipo de vacunación utilizada. Es decir, al uso exclusivo de vacuna DPT (1990-1997), al de vacuna PVcc (1999-2006) y al de vacuna PVa (2008-2015), analizando el antecedente de vacunación y la fecha de aplicación de la última vacuna, evaluando por separado los años de transición 1998 y 2007.

Antecedentes

Tos ferina

Es un padecimiento endémico que ha causado la muerte de millones de personas en todo el mundo y actualmente continúa siendo causa de enfermedad y muerte en México y Latinoamérica. ¹

Históricamente se le identificaba como una enfermedad propia de la infancia, sin embargo puede afectar a cualquier persona independientemente de su edad. Esto puede deberse a la inmunidad transitoria inducida por el uso de vacunas anti Tos ferina, la cual puede aumentar el número de susceptibles con el tiempo. ²

“La palabra Tos ferina proviene del latín “**tussis**” o “**Tos ferina**” referente a la fiera, significa tos violenta o feroz. En italiano se le conoce como tosse canina, en alemán keuchheusten, en inglés chink-cough o whooping cough. También se le ha denominado tussis convulsiva, espasmódica, suffocativa o strangulans. Y “miccatlatlaziztle” entre mexicanos antiguos” ¹

Fue llamada pertussis por Sydenham en el siglo XVI que significa tos intensa. Fue descrita por Guillaume De Baillou a partir de un brote que ocurrió en París, en el verano de 1578 y en donde se le conocía como coqueluche. La describió como **tos quinta** o **tos quintosa** haciendo alusión al sonido característico de la tos y a la periodicidad de los paroxismos de aproximadamente cinco horas. ²

“En 1862 Tomas Willis publicó una memoria sobre **tussis puerorum** convulsiva y a finales del siglo XVI Alberto de Halle publicó su obra titulada Tussis **infantium epidémica**”. ¹

En México, Teodoro Carrada Bravo refiere que la Tos ferina se identificaba de diferentes maneras de acuerdo con el lugar de ocurrencia, por ejemplo “garrotillo” en el centro del país, “tos andante de los niños” y “mal peligroso”, en el centro sur, etc.¹

Otros nombres dados a la tos ferina en años anteriores en nuestro país son: tos ahogona, micatos y tos con ahogu, zocoyote o xocoyote , tos shocaya, tos negra, tos de perro, tos de muerto, tos larga, tos ahogadora, tos seca, tos de chiflido, tos caneca, xtujub y tos convulsiva”. También es conocida como tos convulsa, coqueluche o pertussis ¹

Fue descrita por el doctor Manuel Andrade en 1836 puntualizando el cuadro clínico, las complicaciones y los tratamientos usados en esa época, según lo referido por Andrade, Marcus en su “tratado de la coqueluche” refería que en 1972 y 1973 la enfermedad atacó no solamente a Europa si no que se extendió a Jamaica, México y Perú. ¹

Es una enfermedad mediada por los componentes y toxinas de la bacteria *Bordetella pertussis*, la cual se transmite al tener contacto directo con gotas respiratorias que se emiten principalmente al hablar o toser.^{3,4}

Esta enfermedad tiene un espectro de manifestaciones clínicas tan amplio, que puede presentar síntomas leves similares a las del resfriado común o progresar a paroxismos de tos que causan dificultad respiratoria y complicaciones graves como neumonía, encefalitis o muerte.²

Existen algunos factores que pueden modificar la presentación clínica de esta enfermedad como el estado nutricional, el antecedente de vacunación y la edad entre otros. En los menores de un año los datos sugestivos pueden ser únicamente pausa en la respiración (apnea) y el tono morado de la piel (cianosis).⁵

Historia natural de la enfermedad

Si no existe ninguna intervención que interrumpa el curso natural de la enfermedad, la Tos ferina puede presentarse como un resfriado común, o puede manifestar cuadros intensos de tos espasmódica y en accesos que causan dificultad e insuficiencia respiratoria. Así como complicaciones graves como apnea, cianosis, hipoxia, convulsiones y encefalitis entre otras. Al ser mediada por toxinas puede desencadenar una respuesta inmunológica caracterizada por el aumento de leucocitos de hasta tres veces el valor normal, conocida como reacción leucemoide.²

Figura 1. Historia Natural de Tos ferina



Fuente: Elaboración propia basado en: Historia Natural de la enfermedad de tos ferina. ² Niveles de prevención ⁶

Diagnóstico de Tos ferina a través del tiempo

- Cultivo**

A lo largo de la historia el diagnóstico de tos ferina ha sido un reto. Desde 1870 se han hecho intentos por aislar a la bacteria causante de tos ferina. En 1900 Bordet y Gengou describieron un cocobacilo Gram negativo que observaron al microscopio. Pero fue hasta 1906 que tras grandes esfuerzos lograron aislar a *B. pertussis* como el agente etiológico causal.⁴

Todo esto gracias a un medio de cultivo enriquecido con una infusión glicerolada de papa y adicionada con sangre en un 50% (Medio Bodet Gengou)⁴

En 1916 Cheivitz y Meyer propusieron para el aislamiento, un método que consistía en que el paciente tosiera directamente sobre una caja de Petri con medio de cultivo, método conocido como placa tosida, útil solo en la fase catarral.⁴

Para favorecer el aislamiento de la *B pertussis*, Mc Lean en 1937 y Cuickshank en 1944 propusieron el cultivo de exudado faríngeo obtenido de la vía postnasal, mientras que Bradford y Slavin en 1940 recomendaron la vía nasal y otros autores propusieron realizar exudado faríngeo por aspiración utilizando un tubo flexible.⁴

En México en 1946 el Dr. Carlos Vigil Lagarde describió un método de recolección de expectoración consistente en la inhalación de humo de cigarrillo por los pacientes con casos atípicos de Tos ferina, haciendo hincapié en la obtención de una muestra adecuada para cultivo.¹

Onorato y Wassilak en 1987 reconocieron que esta bacteria es muy sensible a la presencia de ácidos presentes en el algodón por lo que para la toma de la muestra es mejor hacerlo con otros materiales diferentes como el dacrón, nylon y alginato de calcio.⁴

El método de cultivo se ha utilizado desde los años cuarenta y es considerado como el estándar de oro para diagnosticar esta enfermedad. La muestra de secreción debe ser obtenida de la nasofaringe en los primeros catorce a veintiún días de inicio de la tos. Este método tiene una sensibilidad entre 12 y 60% y hasta 80% si se toma oportunamente, con una especificidad del 100%.^{2,7}

Después de las primeras 2 semanas, la sensibilidad se reduce y el riesgo de falsos negativos aumenta. Como *B. pertussis* tiene requerimientos nutricionales especiales, requiere medios de cultivo específicos como son Bordet -Gengou y Regan Lowe de transporte.^{2,7}

- **Inmunofluorescencia directa**

Fue desarrollada en 1960. Este método utiliza anticuerpos policlonales contra el microorganismo marcado con fluoresceína. Se utiliza una muestra en frotis fijado con calor, se cubre con anticuerpos marcados y después de varios lavados se lee en un microscopio de luz ultravioleta. Es positiva si la muestra se observa con fluorescencia verde.^{4,7}

Debido a que la muestra tiene limitaciones en sí, no ha sido utilizada por mucho tiempo. Tiene una especificidad del 99.9% sin embargo la sensibilidad es muy baja, del 11 al 68% y frecuentemente se obtienen resultados falsos positivos de hasta un 40% y negativos por lo que actualmente esta prueba no se recomienda, aunque algunos autores refieren que podría utilizarse en casos en los que no sea posible el realizar cultivo PCR o ELISA en situación de brotes epidémicos en áreas remotas.^{4,7}

- **Serología**

Las técnicas de serología tratan de demostrar la respuesta de anticuerpos del organismo ante la presencia de *B. pertussis*.

La técnica de aglutinación inicialmente se utilizó como un indicador grueso de la eficacia de la vacunación. En 1970 se llevó a cabo en Escocia un estudio combinado, el cual pareaba el cultivo positivo con técnicas de serología (aglutinación y fijación del complemento, precipitinas de doble difusión en agar). En este estudio se encontró que fueron positivas en aglutinación y por fijación del complemento solo el 32% y hasta en un 86% mediante la técnica de precipitinas de doble difusión en agar.⁴

Este estudio mostró que la serología es poco sensible y actualmente se utiliza como prueba confirmatoria en ausencia de antecedente de vacunación en niños cuando el cultivo y la PCR no fueron realizados.^{4,8}

La técnica Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas (**ELISA**) es 10 a 100 veces más sensible que otros métodos serológicos, lo cual permite la detección de anticuerpos en etapas tempranas de la enfermedad. Su principal ventaja es que puede detectar diferentes clases y subclases de inmunoglobulinas presentes en la muestra, y que no solo se puede usar suero del paciente, sino también secreciones faríngeas en poca cantidad.⁴

La prueba ELISA disponible en el Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos (InDRE), utiliza como antígenos a la toxina *pertussis* y hemaglutinina filamentosa para la búsqueda de anticuerpos IgG con una sensibilidad del 81% y especificidad del 100%.⁴

En el InDRE se lleva a cabo la medición de IgG específica de *B. pertussis* la cual aparece entre la segunda y tercer semana de la enfermedad y persiste al menos tres meses, el punto de corte para considerar positiva la prueba es el aumento de hasta cuatro veces el título de anticuerpos con respecto al título basal.^{4,8}

- **Muestras pareadas**

Esta técnica consiste en recolectar suero del paciente en la etapa aguda y en la etapa de convalecencia, para medir el aumento en el título de anticuerpos. Cuando se toma la muestra en el momento correcto, el aumento en el título de anticuerpos puede ser una técnica muy específica para la infección.⁴

La primera muestra debe tomarse en la fase aguda, cuando el huésped aún no ha montado una respuesta inmune, y la segunda debe tomarse 4 a 6 semanas después.⁴

Sin embargo la mayoría de las veces la muestra se toma tardíamente, por lo que para la interpretación de la prueba se toma el aumento en el título de anticuerpos de hasta cuatro veces el título basal. Por lo anterior esta prueba no se recomienda, utilizándose solamente ELISA en mono suero.^{4,7}

- **Reacción en cadena de la polimerasa. (PCR)**

“En 1985 Saiki y col. describieron un método de amplificación de segmentos genómicos mediante una polimerasa y dos oligonucleótidos” y en 1990 Houard y cols. Identificaron *B. pertussis* mediante dos secuencias blanco del genoma.⁴

En esa época se ensayaron métodos de muestras simuladas y en diluciones de cepas de Bordetella, reportando una alta especificidad ya que no presenta reacción cruzada con *B. parapertussis* o *B. bronchiseptica*.⁴ Sin embargo ahora se sabe que dependiendo del cebador utilizado en la prueba, puede haber reacciones cruzadas con otras especies de bordetella.⁴

La PCR detecta las secuencias del DNA de *B. pertussis*. Es dos veces más sensible que el cultivo si se detecta desde el inicio y hasta las primeras cuatro semanas cuando el ADN bacteriano disminuye rápidamente. Los resultados pueden estar disponibles en 2 a 24 horas, lo cual la hace útil para el estudio de brotes.^{4,7}

La sensibilidad de PCR para un resultado positivo para *B. pertussis* proporciona una gran evidencia de infección, sin embargo al igual que el cultivo, un resultado negativo no descarta la ausencia de *B. pertussis*. Por lo que aún existe resistencia para hacer de la PCR la prueba estándar de oro.⁷

Como parte de las estrategias para la vigilancia epidemiológica, el laboratorio de IRAB y Pertussis del InDRE implementó en 2007 la técnica de PCR de punto final y de noviembre de 2011 a mayo del 2012 se realizó la prueba piloto para la implementación de la PCR en tiempo real (PCR-TR) en algunos estados representativos del país.⁶

En este estudio piloto se encontró que la PCR tiene una mayor sensibilidad para el diagnóstico que el cultivo. Se procesaron 463 muestras de casos probables, de los cuales el 35.5% fue positivo para *B. pertussis* y solo el 10% fue positivo en el cultivo.⁸

Cuadro I. Sensibilidad y Especificidad de las técnicas diagnósticas de tos ferina.

Técnica	Sensibilidad	Especificidad
Cultivo “ prueba de oro “	12-60%*	100%
Inmunofluorescencia directa (Falsos positivos de hasta un 40%)	11-68%	99.6-100%
Serología (ELISA)	33-92%	72-100%.
PCR, PCR-TR**	70-99%	86-100%

Fuente: Elaboración propia con datos de Diagnosis of pertussis: A historical review and recent developments⁷

* El cultivo puede ser sensible hasta 80% si se toma en las dos primeras semanas del inicio de la tos.

A lo largo del tiempo se han ido introduciendo nuevas técnicas para el diagnóstico confirmatorio de TF. La siguiente tabla muestra el año de introducción y uso de las técnicas diagnósticas disponibles en nuestro país.

Cuadro II. Tipo de técnica utilizada en el tiempo para el diagnóstico de Tos ferina en México

Año	Clínica	BH	Cultivo	Serología		Inmunofluorescencia Directa	PCR	PCR- TR
				Aglutinación	ELISA*			
1990	x	x	x	x		x		
1991	x	x	x	x		x		
1992	x	x	x	x		x		
1993	x	x	x	x		x		
1994	x	x	x	x		x		
1995	x	x	x	x		x		
1996	x	x	x	x		x		
1997	x	x	x	x		x		
1998	x	x	x	x		x		
1999	x	x	x	x		x		
2000	x	x	x	x		x		
2001	x	x	x	x				
2002	x	x	x	x				
2003	x	x	x	x				
2004	x	x	x	x				
2005	x	x	x	x				
2006	x	x	x	x				
2007	x	x	x	x			x	
2008	x	x	x	x			x	
2009	x	x	x	x			x	
2010	x	x	x	x			x	
2011	x	x	x	x			x	x
2012	x	x	x		x		x	x
2013	x	x	x		x		x	x
2014	x	x	x		x		x	x
2015	x	x	x		x		x	x

Fuente: Elaboración propia con información obtenida del Instituto de Diagnóstico y Referencia Epidemiológicos “Dr. Manuel Martínez Báez”.

*ELISA mide IgG en suero. Rx de tórax se usa como apoyo diagnóstico. Puede mostrar imagen parahiliar denominada: “corazón peludo”

Antecedentes del tratamiento

Antes del uso de antibióticos, existen registros a partir 1836 que documentan el uso del extracto de cicuta y belladona, óxido de zinc y goma arábica en píldoras de grano los cuales se referían daban buenos resultados para controlar la enfermedad. Las infusiones aromáticas de jarabe de quinta o de genciana eran utilizadas para favorecer la expectoración. Así mismo recomendaba no seguir una dieta rigurosa a menos que la tos fuera muy violenta. ¹

Antecedentes de la vacunación anti Tos ferina

La primera vacuna anti Tos ferina se autorizó en EUA en 1914. Fue una vacuna hecha con la bacteria *Bordetella pertussis* completa, es decir vacuna de células completas, y en 1948 se combinó con los toxoides diftérico y tetánico, dando lugar a la **vacuna (DPT)**. ² En 1940 se preparó en México el primer lote de la vacuna anti Tos ferina bajo la dirección de la doctora Pearl Kendrick con la cual se inició la vacunación en México en 1954. ¹

Posterior a ésta surgieron otras vacunas combinadas. Una que fue utilizada en México de 1998 a 2007 fue la **vacuna pentavalente combinada (PVcc)**, de la cual se aplicaban tres dosis. ⁹

Esta vacuna contiene los toxoides tetánico, diftérico, la bacteria completa *Bordetella pertussis* muerta, el antígeno de superficie del virus de la hepatitis B, y la vacuna contra *Haemophilus influenzae* tipo b conjugada (Hib). Esta vacuna sustituyó a la DPT en 1998 sin embargo el cambio completo se consolidó hasta el año 1999. ⁹

Ocho años después en 2007 la vacuna PVcc fue sustituida por la **vacuna pentavalente acelular (PVa)** cuya composición contiene los siguientes inmunógenos: variante acelular de DPT (DTaP), poliovirus inactivados de los serotipos 1, 2 y 3 y la vacuna conjugada Hib. Esta vacuna es la que se aplica hasta la fecha. Continúa aplicándose un refuerzo de **DPT** a los 18 meses de edad. ⁹

Aunque la tos ferina ha disminuido indudablemente desde la introducción de la vacuna, sigue teniendo mal pronóstico, sobre todo en los grupos vulnerables como los niños desnutridos, los menores de cuatro años o los niños que viven en zonas rurales en donde la cobertura es baja. ¹

Muchos países han introducido una dosis de vacuna **Tdap** (Toxoide tetánico, toxoide diftérico atenuado y componente acelular de *pertussis*) durante el embarazo. Esta vacuna trivalente ha demostrado ser segura en el tercer trimestre de embarazo y con una alta efectividad para la protección contra TF en los niños que son muy pequeños para ser vacunados. ¹⁰

Como parte de la prevención de Tos ferina en México se han realizado las siguientes estrategias resumidas en el siguiente cuadro:

Cuadro III. Estrategias para la prevención de Tos ferina en México

Año	Estrategia
1925	Madsen, preparó la primera vacuna contra la tos ferina.
1940	Inició la producción de la vacuna DPT en el Instituto Nacional de Higiene en México
1954	Inicia la vacunación anti tosferina con vacuna DPT producida en México.
1973	Se inicia el Programa Nacional de Inmunizaciones (BCG, Sabin, DPT, Anti sarampión y Toxoide Tetánico).
1991	Se crea el Programa de Vacunación Universal
1996	Se aprueba la vacuna acelular para niños (PVa)
1998	Inicia el cambio de vacuna DPT por vacuna pentavalente de células completas PVcc Año de transición
1999	Incorporación de la vacuna pentavalente de células completas (PVcc) que incluye (DPT+HB+Hib) contra la difteria, tos ferina, tétanos, hepatitis B y enfermedades invasivas por <i>Haemophilus influenzae</i> del tipo b.
2000	Año en el que se consolidó el cambio de vacuna DTP en el esquema rutinario por vacuna pentavalente de células completas (PVcc)
2007	Inicia el cambio de vacuna pentavalente de células completas (PVcc), en el esquema rutinario de tres dosis, por la vacuna pentavalente a celular DTaP agregando un refuerzo de DPT a los 18 meses de edad. Año de transición
2008	Año en el que se consolidó el cambio de vacuna pentavalente de células completas (PVcc) por pentavalente a celular (PVA)
2009	Se inició aplicación del esquema acelerado ante la presencia de un brote de Tos ferina en Nuevo León, Sonora y Tamaulipas Se continuó aplicando la vacuna hasta el año 2010
2011	El esquema acelerado consiste en la aplicación de vacuna a las 6, 10 y 14 semanas de edad, en áreas de mayor endemia Se iniciaron las gestiones para la aplicación de la vacuna Tdap en embarazadas
2012	Se inició la aplicación de Tdap en embarazadas en la semana 20 a 32 de gestación

Fuente. CeNSIA Manual de Enfermedades Respiratorias, 2012 ¹² CeNSIA Manual de Vacunación, 2008 ⁹

Antecedentes del Sistema de Vigilancia Epidemiológica (SVE) de Tos ferina en México

El SVE se inició de manera formal en México en 1965 y a partir de entonces la vigilancia es una prioridad en nuestro país.

Desde que en 1987 se inició el Sistema de Vigilancia de Poliomieltis y Parálisis Flácida Aguda, como parte del plan de erradicación en América, el concepto de vigilancia, se fortaleció, incorporando estrategias nuevas para la búsqueda de casos. ¹³

Dichas estrategias incluían: búsqueda activa en unidades de salud, implementación de unidades centinela, vigilancia de los casos que morían y la notificación de no haber presentado casos, entre otras. ^{13,14}

La vigilancia de Tos ferina es activa y fue en el año de 1994 cuando se empezaron a establecer los lineamientos para sistematizarla y homogenizar los procedimientos para el estudio de los casos hasta la confirmación diagnóstica. ¹³

Esta vigilancia incluía lo siguiente.

- “Notificación inmediata” de casos vía fax o teléfono, las primeras 24 horas después de conocer el caso.
- Estudio “Epidemiológico de Caso”, incluyendo estudio de defunciones.
- Notificación Inmediata de Defunción
- Estudio “Epidemiológico de Brote”, donde se investigan datos del brote con sospecha o confirmación de Tos ferina.
- “Informe Semanal de Casos Nuevos de Enfermedades” (independientemente de su notificación inmediata)
- Vigilancia Epidemiológica de la mortalidad que considera el estudio de los certificados de defunción, para rectificación, ratificación y en su caso estudio epidemiológico.
- Dentro de la vigilancia epidemiológica se establece que a todo caso con sospecha de Tos ferina se tome muestra de laboratorio para la confirmación o descarte del diagnóstico de forma obligatoria.
- Con la información obtenida de la notificación y registro, se integra un registro nominal de casos a nivel nacional, con desglose estatal y sub-estatal.
- Así mismo la vigilancia incluye el procedimiento de clasificación de casos de acuerdo con la NOM-017 para la vigilancia epidemiológica vigente en 1994

Sistema de Vigilancia Epidemiológica activa de Tos ferina considera:

- ❖ Búsqueda intencionada de casos de Tos ferina o Síndrome Coqueluchoide en la red de unidades prioritarias
- ❖ Notificación Negativa Semanal
- ❖ Vigilancia epidemiológica de mortalidad.
- ❖ Fuentes adicionales de información (medicina privada y población general). ¹³

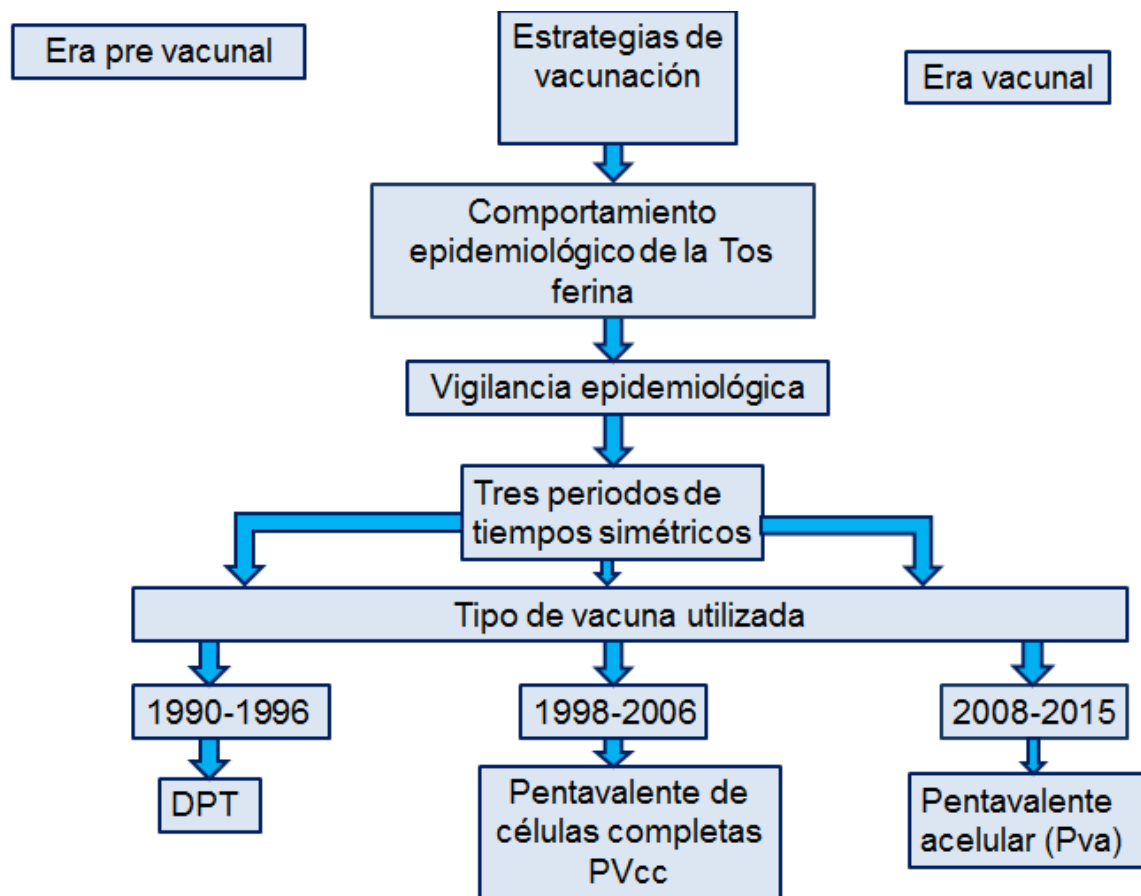
De 1990 a 1994, la notificación y registro nominal de los casos de Tos ferina reportados se concentraba en la DGE, agregándose desde 1995 al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE) los casos probables o casos de Síndrome Coqueluchoide.¹³

En el año 2000 se inició el Sistema de Vigilancia Especial de Tos ferina como una enfermedad prevenible por vacunación, mediante la estrategia de vigilancia sindromática, cuya información es captada a través del estudio epidemiológico de caso, tanto de Tos ferina como de Síndrome Coqueluchoide.¹⁴

Este Sistema de Vigilancia Especial tiene la finalidad de reflejar el comportamiento epidemiológico de la Tos ferina en México, para la toma de decisiones con respecto a su control, así mismo sirve para evaluar las estrategias de vacunación implementadas y con base en eso proponer nuevas estrategias o mantener las ya vigentes.

Marco Teórico o Conceptual

Figura 2. Estrategias de vacunación y el comportamiento epidemiológico de TF, México.



Agente etiológico

La TF es una enfermedad infecciosa provocada por la bacteria *Bordetella pertussis* o *Haemophilus pertussis*. La cual Tiene forma de bacilo pequeño aerobio Gram negativo y fue aislado por Jules Bordet y Octave Gengou en 1906. ^{1,2}

Aunque existen otros miembros del género *Bordetella* que están asociados con el Síndrome Coqueluchoide como por ejemplo *B. parapertussis* y *B. bronchiseptica*, solo *B. pertussis* sintetiza una toxina llamada toxina perstussis (TP) que es la responsable de la gravedad de los síntomas y de las manifestaciones de toxicidad. ²

Esta toxina antes llamada promotor de leucocitosis es una molécula oligomérica compuesta de cinco subunidades S1 a S5 y estructuralmente pertenece a las toxinas bacterianas de clase A-B. La TP a través del componente S1 (promotor) es la responsable de la proliferación de linfocitos (linfocitosis) y sensibilización de histamina, mientras que el oligómero B (S2, 2 copias de S4 y S5 en forma anular) facilita el ataque de la toxina *pertussis* a las células ciliadas del tracto respiratorio. ²

La toxina *pertussis* contribuye mayoritariamente a la patogénesis de la enfermedad y se cree que es la inductora de la inmunidad, sin embargo el mecanismo no se conoce del todo. ²

La toxina *pertussis* facilita el ataque de *B. pertussis* a la células ciliadas, contribuye a la toxicidad celular y asegura la colonización del tracto respiratorio inhibiendo la migración y reclutamiento de neutrófilos durante la primera semana de la infección. Además permite que *B. pertussis* pueda escapar del aclaramiento mediado por anticuerpos. La toxina es un fuerte inmunógeno y los anticuerpos anti TP se asocian a la inmunidad clínica. ²

Esta bacteria tiene algunos otros productos responsables de las manifestaciones clínicas y de la respuesta inmunitaria que se genera después de la infección. Estos son la hemaglutinina filamentosa (FHA), aglutinógenos, adenilato ciclasa, pertactina y citotoxina traqueal entre otros. ²

Para su incorporación a las vacunas acelulares la TP se inactiva química o genéticamente y algunos de los componentes anteriormente referidos también están incluidos en estas vacunas. ²

Duración de la inmunidad

Después de una infección natural por *B. pertussis* se encuentran anticuerpos solo en el 80-85% de los pacientes. La duración de la protección después de una infección natural o de la vacunación ha sido difícil de determinar, sin embargo se conoce que esta no confiere protección de por vida. ¹⁰

Cuando la cantidad de personas que reciben la tercera dosis es mucho menor de las que recibieron la primera dosis, se calcula que puede haber hasta un 44% menor protección contra esta enfermedad. Además se conoce que la protección dura entre 4 y 12 años aproximadamente. ^{2,3}

Aunque existe transferencia de anticuerpos vía transplacentaria durante el embarazo, en su mayoría, los recién nacidos parecen no estar protegidos contra *B. pertussis* a menos que la madre haya sido vacunada recientemente. Esto probablemente debido a los bajos o inadecuados niveles de anticuerpos transferidos ¹¹

Se estima que la efectividad de la vacunación durante el embarazo en los primeros 7 días de vida es del 91% (IC 84-95%) ¹¹

Cuadro IV. Algunas características de las vacunas anti Tos ferina

Tipo de Vacuna	Duración de la inmunidad en años	Eficacia/Efectividad
DPT Pentavalente de células completas (PVcc)	6 a 12 años	Eficacia 78-80% después de la tercer dosis
Pentavalente a celular (PVa)	5 a 6 años	Eficacia del 83 al 84%
Toxoide tetánico, toxoide diftérico y componente acelular de pertussis (Tdap)	No hay evidencia de un mayor riesgo de TF en niños de madres vacunadas entre los 3 a los 11 meses *	Eficacia del 91% en los primeros días de vida si se vacuna durante el tercer trimestre del embarazo

Duración de la inmunidad, eficacia y efectividad

Fuente: Elaboración propia con datos obtenidos de:

Edwards KM, Decker MD. Pertussis Vaccines. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. Vaccines. 2008

Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia, Secretaría de Salud. Manual de Vacunación 2008-2009
Weekly epidemiological record Pertussis vaccines: WHO position paper – August 2015 ^(2,9,11)

*Datos del Reino Unido. ¹¹

Descripción de la enfermedad

Es una enfermedad que solo afecta a humanos y se adquiere al estar en contacto directo con una persona infectada y aspirar las gotas que se expulsan al toser o estornudar. El periodo de incubación puede ser de 4 a 21 días pero en promedio dura entre 7 y 10. Tiene una tasa de ataque de 89-90% entre los susceptibles y es muy contagiosa. ^(1,2)

Se caracteriza por un periodo de síntomas inespecíficos seguidos de accesos paroxísticos enérgicos de tos que terminan con un estridor al inspirar conocido como "canto de gallo" o coqueluche. ¹⁵

La tos puede prolongarse hasta por 11 semanas o más, por lo que en un tiempo se le dio el nombre de "tos de los 100 días". Es muy grave ya que aproximadamente el 50% de los menores de 1 año que contraen la infección requieren hospitalizarse. ¹⁶

Si bien la Tos ferina puede simular cualquier infección respiratoria aguda, las manifestaciones por fases son características de esta enfermedad. La fase inicial puede cursar con coriza, rinorrea, estornudos, febrícula y tos leve esporádica, parecido a un resfriado común. ²

La tos se va agravando después de una a dos semanas, hasta llegar a ser paroxística, definiendo el segundo estadio o estadio paroxístico. En este periodo se sospecha la enfermedad ya que en él se presentan explosiones de tos numerosas y rápidas, frecuentemente por la noche, al parecer debido a la dificultad para expulsar el moco espeso del árbol traqueo bronquial. Por el esfuerzo importante los niños pueden presentar inflamación de los párpados (edema palpebral) y sangre en las conjuntivas de los ojos (hemorragia subconjuntival). ¹

Se ha descrito que puede cursar con leucocitosis de entre 15,000 y 30,000 con predominio de linfocitos. La recuperación es gradual, la tos se vuelve menos paroxística y desaparece en 2 a 3 semanas periodo que se conoce como convalecencia. ¹

Los menores de 6 meses de edad, no tienen la fuerza para manifestar un estridor, pero tienen paroxismos de tos. Los niños pequeños lucen muy enfermos y angustiados. Algunos pueden incluso presentar vómitos y agotamiento después del acceso (tos emetizante). ²

Los lactantes menores, sobre todo los menores de tres meses, pueden no presentar tos espasmódica sino que pueden cursar con periodos de apnea con o sin cianosis, la cual puede ser leve, moderada o intensa. También pueden presentar crisis convulsivas y hemorragias subconjuntivales.

La letalidad en el pasado se reportó del 30 al 40% ¹ y actualmente se estima por la OPS/OMS en 4% en menores de un año. ¹⁷

Los niños preescolares son más infectantes y cuando los síntomas son más inespecíficos como la febrícula vespertina, el escurrimiento nasal (rinorrea) y la tos es cuando existe mayor posibilidad de aislar a la *B. pertussis* en cultivo. ¹

Entre los adolescentes y adultos las manifestaciones clínicas suelen ser inespecíficas. Pueden ir desde síntomas parecidos a un resfriado común hasta las manifestaciones clásicas de una Tos ferina y el estridor inspiratorio es poco frecuente. ²

Las manifestaciones clínicas suelen ser únicamente tos seca persistente sin datos de gravedad o tos esporádica. La tos crónica en los adolescentes puede ser un indicador del estado de portador, el cual juega un rol muy importante en la trasmisión de Tos ferina entre los grupos susceptibles. ¹⁷

Actualmente los médicos solo sospechan la presencia de TF en un 25% porque las manifestaciones clínicas son menos graves, y hasta un 67% son asintomáticas. ⁷

Síndrome Coqueluchoide

“El término de Síndrome Coqueluchoide se ha empleado para denotar los signos y síntomas indistinguibles de la Tos ferina, cuando no se puede demostrar la presencia de *Bordetella pertussis* o *B. parapertussis*, al mismo tiempo que se sospecha de una infección por otras causas”. ³

Diagnóstico

Actualmente el diagnóstico de Tos ferina se realiza de la siguiente manera. ³

- I. Diagnóstico por laboratorio
 - Aislamiento de *B. pertussis* en cultivo.
 - RT-PCR positivo a *B. pertussis*.
 - Serología positiva con técnica de ELISA
- II. Por asociación epidemiológica: cuando el caso probable se vincule a una persona conviviente ya sea enferma o portadora, a la cual se haya identificado la presencia de *B. pertussis* por cultivo o PCR.
- III. Por criterio clínico (manifestaciones clínicas). Este criterio se considera una falla en la vigilancia epidemiológica.

Obtención de las muestras

El InDRE establece que se deberá tomar muestra a todos los pacientes con evidencia clínica de Síndrome coqueluchoide, Tos ferina o caso probable: Debido a las características propias de *B. pertussis* la obtención de la muestra deberá hacerse en el momento indicado para favorecer la confirmación del diagnóstico. La siguiente tabla muestra el tiempo ideal para la obtención de la muestra en relación con el tipo de método de laboratorio utilizado.

Figura 3. Tiempo indicado para la obtención de la muestra según el tipo de técnica a utilizar, en semanas a partir del inicio de la tos

Serología												
PCR												
Cultivo												
0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
Semanas												

Fuente: Elaboración propia con datos del Centro de Control y Prevención de Enfermedades CDC ¹⁹

Existen algunas diferencias para la toma de muestras según cultivo, PCR y serología, las cuales se mencionan a continuación.

Cuadro V. Diferencias para la toma de muestras según cultivo PCR o serología

Método directo	
Exudado nasofaríngeo/Aspirado nasofaríngeo	
Muestra de elección para el estudio de casos probables de tos ferina, y sus contactos para búsqueda de <i>B. pertussis</i> en portadores asintomáticos.	
Para Cultivo	Para PCR
<ol style="list-style-type: none"> Utilizar un hisopo de mango flexible, (alambre de aluminio o plástico) de alginato de calcio, rayón o dacrón. Debe ser depositada en el medio de transporte Regan Lowe 	<ol style="list-style-type: none"> Tomar muestra con hisopo de rayón o dacrón (hisopo de polyester), <u>nunca de alginato de calcio*</u> Transportarse en solución salina con Cefalexina, a una concentración final de 40 µg/ml
Cómo obtener la muestra.	
Exudado nasofaríngeo <ol style="list-style-type: none"> Sentar al paciente y extender la cabeza ligeramente hacia atrás. Introducir el hisopo de mango flexible 10 cm hacia dentro, por cada una de las fosas nasales perpendicularmente a la nariz Evitar tocar los cornetes En el fondo de la nasofaringe, frotar suavemente el hisopo 10 segundos Pedir al paciente que tosa Retirar el hisopo 	

Aspirado nasofaríngeo:

1. Utilizar un kit de aspiración (el cual contiene: una jeringa de 3.0 ml con solución salina estéril y una sonda)
2. Acostar al paciente con el cuello extendido e introducir la sonda suavemente a través de una fosa nasal por el piso de la nariz hasta alcanzar la nasofaringe.
3. Introducir solución salina en la nariz a través de la sonda hasta estancarse en la nasofaringe
4. Aspirar la secreción con solución salina rápidamente

Fuente: Elaboración propia con base a los lineamientos del InDRE para la toma y recolección de muestras para el diagnóstico de TF
*Alginato de Calcio inhibe la actividad de la Taq polimerasa y se pueden obtener resultados falsos negativos.

Cuadro VI. Toma de muestras para serología y ELISA

Método indirecto	
Toma de muestra para serología	Ensayo por Inmunoabsorción Ligado a Enzimas (ELISA)
Obtener una muestra de sangre venosa y depositarla en tubos sin anticoagulante o tubos con gel separador Dejar coagular la sangre de 30 a 45 minutos (máximo 2 horas) para que se obtenga un volumen mayor de suero.	<ol style="list-style-type: none">1. Obtener la muestra partir de la segunda semana del inicio de la tos y hasta la octava semana2. Utilizar tubos con tapón de gel3. No utilizar ningún anticoagulante4. Si el tubo tiene gel, centrifugar dentro de las primeras 8 horas de recolectada la muestra o lo antes posible

Fuente: Elaboración propia con base a los lineamientos del InDRE para la toma y recolección de muestras para el diagnóstico de TF

Diagnóstico diferencial

Como las manifestaciones clínicas de Tos ferina tienen un amplio espectro, es importante hacer el diagnóstico diferencial con bronquiolitis, bronquitis, neumonía, bronconeumonía, laringotraqueítis, laringotraqueobronquitis y cuerpo extraño principalmente.

Tratamiento

Los macrólidos son los fármacos de elección tanto para los pacientes como para sus contactos. La eritromicina es el antibiótico de elección sin embargo existen muchos nuevos macrólidos que también son efectivos como la azitromicina, claritromicina y eritromicina que también son agentes de primera línea.²

El uso de estos antibióticos puede reducir la duración y gravedad de los síntomas, aunque muchos de los pacientes no tratados pueden aclarar espontáneamente 3 a 4 semanas después.

Como parte de las estrategias para la prevención de Tos ferina la profilaxis post exposición es útil sobretodo en menores de 12 meses o mujeres en el último trimestre de gestación.

Cuadro VII. Profilaxis post exposición y tratamiento de Tos ferina

Profilaxis post exposición		
Eritromicina	Clarithromicina	Azitromicina
Mayores de un mes 40-50 mg/kg/día cada 6 horas por 14 días	15 mg/kg día 2 dosis por 7 días	Menores de 1 mes (10 mg/kg/día) por 5 días Se puede usar en menores de un mes TMP/SMX como alternativa cuando hay intolerancia a eritromicina
Tratamiento en adultos		
Eritromicina	Clarithromicina	Azitromicina
2grs cada 24 horas 500mg cada 4 horas por 7 días	1gr cada 24 horas por 7 días	500mg al día (1 día) 250mg por 4 días más

Fuente: Elaboración propia. Tratamiento de tos ferina ⁽²⁾

Epidemiología de la Tos ferina

Se caracteriza por tener ciclos epidémicos, que ocurren típicamente cada 3 a 4 años principalmente en primavera ^(1,11)

En la era pre vacunal era muy frecuente y una causa muy importante de mortalidad en niños. Desde la introducción de la vacunación en los años 20 se observó una importante disminución en la incidencia.

En el año 2007 la Organización Panamericana de la Salud (OPS) calculó 20 a 30 mil casos anuales, con incrementos desde entonces. ³

En Estados Unidos de América (EUA) hubo una reducción de 150 a 0.5 casos por 100,000 habitantes entre 1922 y 1940, y desde 1979 las defunciones por TF han disminuido considerablemente a pesar de que la enfermedad conserva su patrón cíclico, identificándose entre 2011 y 2012 más de 15 mil casos. ¹⁸

En México a partir de la introducción de la vigilancia sindromática para Tos ferina en 1995 la tendencia para el Síndrome Coqueluchoide aumentó de 258 a 1796 casos del año 2000 al 2009 (Tasa 1.7 por 100 mil habitantes) ³

En cuanto a Tos ferina, en el año 2000 se identificaron 53 casos. Pero en el año 2009 debido a la ocurrencia de un brote que afectó principalmente a los estados del norte del país los casos aumentaron a 579 siendo los niños menores de un año el grupo de edad más afectado. (Tasa 0.5 por 100 000 habitantes). ³ Aunque este brote era esperado por el comportamiento cíclico de este padecimiento, no solo afectó a México sino también a otros países de Latinoamérica y a EUA, los cuales reportaron un aumento casi del doble de casos que comúnmente se registraban anualmente. ³

En México, la incidencia de TF se reporta entre 1 y 2 casos por millón de habitantes y de todos los casos de Síndrome Coqueluchoide que se estudian, el 20% corresponden a casos de Tos ferina. ¹⁷

En años epidémicos los niños menores de un año son quienes han requerido ser hospitalizados en mayor proporción con respecto a otros grupos de edad.³ El sistema de vigilancia refleja que los niños de 2 meses son los que tienen mayor riesgo de morir. ¹⁹

Complicaciones

Las complicaciones ocurren en el 5% a 6% de los casos. Las más frecuentes son las neumonías (22%), las crisis convulsivas (2%), la encefalopatía (menos del 5%) y la muerte. El síncope, cambios en los patrones del sueño, incontinencia, fracturas costales son complicaciones en otros grupos de edad.

Vigilancia epidemiológica: Como opera el Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica (SINAVE)

“La vigilancia epidemiológica se define como la recolección sistemática, continua, oportuna y confiable de información relevante y necesaria sobre algunas condiciones de salud de la población la cual debe servir para la toma de decisiones”.³

La vigilancia de Tos ferina y Síndrome Coqueluchoide cada vez es más completa con respecto a años previos y actualmente incluye varias metodologías y procedimientos que enlistan a continuación.

Cuadro VIII. Metodologías y procedimientos para la vigilancia epidemiológica de tos ferina en México

Metodologías y procedimientos	Tos ferina	Síndrome Coqueluchoide
Vigilancia universal, rutinaria o convencional	x	x
Vigilancia sindromática		x
Búsqueda activa de casos	x	x
Vigilancia basada en laboratorio	x	x
Vigilancia activa de la mortalidad	x	x
Vigilancia especial	x	x
Estudio de caso	x	x
Estudio de brote	x	x
Registros nominales	x	x

Fuente: Elaboración propia de datos obtenidos del Manual para la Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades Prevenibles por Vacunación. Secretaría de Salud, Subsecretaría de Prevención y Promoción a la Salud, Dirección General Adjunta de Epidemiología.

Definiciones operacionales para la vigilancia epidemiológica de TF en México⁸

De acuerdo con los lineamientos para la vigilancia epidemiológica de Tos ferina y Síndrome Coqueluchoide por laboratorio del InDRE, las definiciones operacionales son las siguientes:

“Caso sospechoso de Tos ferina:” “persona de cualquier edad con tos, sin importar los días de duración y con asociación con otros casos probables o confirmados. Esta definición se utiliza para la búsqueda activa de casos adicionales ante la presencia de casos probables, confirmados o atípicos, portadores, defunciones y en brotes”.⁸

“Caso probable de Tos ferina:” “persona de cualquier edad, con tos de 14 o más días de evolución y dos o más de las siguientes características; tos paroxística, en accesos, espasmódica o estridor laríngeo inspiratorio y uno o más de los siguientes datos; tos cianozante, hemorragia (conjuntival, petequias, epistaxis), leucocitosis con predominio de linfocitos; o historia de contacto con casos similares en las últimas 2 a 4 semanas previas al inicio del padecimiento.”⁸

“Nota: En esta definición se incluyen a los menores de 3 meses que pueden manifestar sólo episodios de apnea o cianosis con o sin tos.”⁸

“Caso confirmado de Tos ferina:” “todo caso que tenga aislamiento de *Bordetella pertussis* por cultivo o PCR en el caso per se o cualquiera de sus contactos, convivientes o personas con asociación epidemiológica.”⁸

“Caso de Tos ferina clínica:” “todo caso con datos clínicos característicos y que no cuenta con muestra, independientemente de sus cinco contactos.”⁸

“Caso de Tos ferina atípico:” “todo caso sospechoso que tenga aislamiento de *Bordetella pertussis*.”⁸

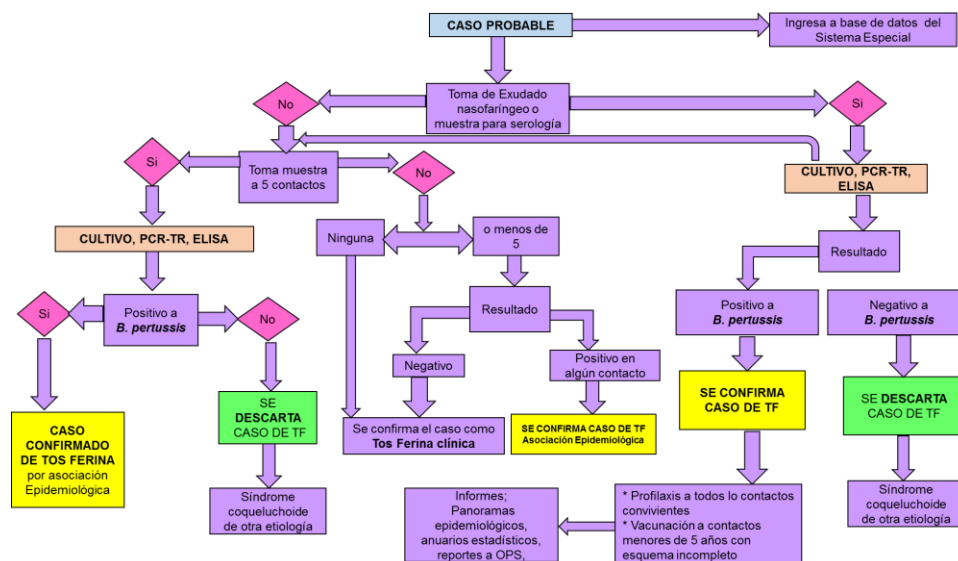
“Portador asintomático de Bordetella pertussis:” “toda persona sin signos o síntomas de enfermedad respiratoria a quien se tomó muestras por tener asociación epidemiológica con un caso probable o confirmado y cuyos resultados de cultivo o PCR son positivos a *Bordetella pertussis*.”⁸

Para llevar a cabo la vigilancia de TF y Síndrome Coqueluchoide se necesita:³

- Conocer las definiciones operacionales de caso establecidas por la Dirección General de Epidemiología,
- Conocer el tiempo óptimo y tipo de muestra que deberá tomarse en los casos probables
- Seguir la secuencia de eventos que deberán ocurrir desde la sospecha hasta la confirmación del diagnóstico.

A continuación el flujograma de acción ante un caso sospechoso de TF en México.

Figura 4. Flujoograma ante un caso probable de Tos ferina



Fuente: Elaboración conjunta con el Dr. Marco González médico adscrito de la Dirección General de Epidemiología ⁽³⁾
Ver anexo 1

Cuadro IX. Comparación de las definiciones operacionales ente algunos sistemas de vigilancia para Tos ferina

DGEPI				
Caso sospechoso	Caso probable	Caso confirmado	Caso confirmado por clínica	Caso descartado
Persona de cualquier edad con tos, sin importar los días de duración y con asociación epidemiológica (AE) con otro caso probable, confirmado o atípico.	Persona de cualquier edad con tos de 14 o más días de evolución y tener dos o más de las siguientes características: 2.1.- tos cianósante o emetizante o episodios de apnea o cianosis o datos de hemorragia (conjuntival, petequias, epistaxis) o 2.2 biometría hemática con leucocitosis (más de 20,000) con predominio de linfocitos (60-80%) o 2.3 fiebre o 2.4 haber estado en contacto con casos similares en las últimas 2 a 4 semanas previas al inicio del padecimiento.	Todo caso probable con uno o más de los siguientes criterios: 1.-Cultivo positivo a <i>B. pertussis</i> , técnica de PCR positivo a <i>B. pertussis</i> , resultado positivo por ELISA o preguntar bien que pruebas 2.-Cultivo o PCR positivo a <i>B. pertussis</i> en conviviente o contacto con asociación epidemiológica (no necesariamente casos) o 3.- Asociación epidemiológica cuando el caso tenga otro contacto confirmado por laboratorio a <i>B. pertussis</i> .	Todo caso probable: -Con resultado negativo a <i>B. pertussis</i> y que no cumpla con el mínimo de 5 Contactos con exudado nasofaríngeo con resultado negativo a <i>B. pertussis</i> . -Sin muestra de exudado nasofaríngeo para cultivo o PCR, aun cuando tenga sus cinco contactos negativos a <i>B. pertussis</i> . -En el que no se logra identificar la etiología pero hay datos sugestivos Como aumento en la cuenta leucocitaria, anticuerpos específicos, factores epidemiológicos o ausencia de vacunación anti pertussis. -Que fallece o se pierde durante su seguimiento y del cual no se dispone de estudios de laboratorio. -Con diagnóstico médico de Tos ferina, o Síndrome Coqueluchoide y sin estudios de laboratorio	Los que se descartan se clasifican como Síndrome Coqueluchoide.

OMS/OPS (Ecuador)		
Caso probable	Caso confirmado	Caso compatible
<p>Niño con cuadro agudo de tos de dos o más semanas de duración, acompañada de paroxismos, estridor inspiratorio o tos emetizante sin otra causa aparente y examen de sangre con reacciones "leucemoide".</p> <p>En presencia de brotes, lactante con tos sin paroxismo,</p> <p>Acompañada de cianosis y períodos de apnea, especialmente.</p>	<p>Es un caso probable a quien:</p> <p>Se le realizó aislamiento de <i>Bordetella pertussis</i> o tuvo prueba de inmunofluorescencia positiva o por nexo epidemiológico con un caso confirmado</p> <p>*La Inmunofluorescencia negativa no descarta el caso.</p>	<p>Caso probable que no se confirmó por laboratorio ni por Nexo epidemiológico.</p> <p>Del núcleo familiar y otros contactos cercanos, durante 14 días, sea cual fuere su estado vacunal.</p>
DC		
Caso clínico	Caso probable	Caso confirmado
<p>Tos \geq 2 semanas con uno de los siguientes síntomas:</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Paroxismos de la tos o ● "chillido inspiratorio" o ● Vómitos post tusivos, o ● Apnea (con o sin cianosis) <p>(PARA NIÑOS MENORES DE UN AÑO DE EDAD)</p>	<ul style="list-style-type: none"> ● Cumple con la definición de caso clínico y no se confirma en laboratorio y no está epidemiológicamente vinculado a un caso confirmado por el laboratorio. <p>PARA NIÑOS MENORES DE 1 AÑO SOLAMENTE:</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Enfermedad aguda de tos de cualquier duración con al menos uno de los siguientes signos o síntomas: <ul style="list-style-type: none"> • Paroxismos de la tos, "chillido" inspiratorio, o Vómitos post tusivos, o • Apnea (con o sin cianosis) <p>Y</p> <ul style="list-style-type: none"> ◦ Reacción en cadena de la polimerasa (PCR) positiva para la tos ferina o ◦ Contacto con un caso de pertussis confirmado por laboratorio 	<p>Enfermedad aguda de tos de cualquier duración con aislamiento de <i>B. pertussis</i> de una muestra clínica</p> <ul style="list-style-type: none"> ● Cumple con la definición de caso clínico con (PCR) positiva para tos ferina, ● Cumple con la definición de caso clínico. Y tuvo contacto con un caso de pertussis confirmado por laboratorio

Fuente: Definiciones operacionales DGEPI³ México OMS/OPS Ecuador (21) Los CDC EU¹⁸

Indicadores de evaluación de la vigilancia epidemiológica

Como parte de la evaluación del sistema de vigilancia, el sistema especial de Tos ferina deberá cumplir con los siguientes indicadores ³

Cuadro X. Indicadores de vigilancia epidemiológica

	INDICADOR	CONSTRUCCION	VALOR MINIMO
1	Notificación oportuna	$\frac{\text{Casos notificados en las primeras 24hrs}}{\text{Total de casos}} \times 100$	= 0 > 80
2	Casos con estudio oportuno	$\frac{\text{Casos estudiados en las primeras 48 horas}}{\text{Total de casos}} \times 100$	= 0 > 80
3	Casos con muestra	$\frac{\text{No. de Casos con Muestras para Cultivo y/o PCR}}{\text{Total de casos}} \times 100$	= 0 > 80
4	Casos con muestras a contactos	$\frac{\text{No. de Casos con al menos 5 muestras de Contactos}}{\text{Total de casos}} \times 100$	= 0 > 80
5	Envío oportuno de muestras al laboratorio	$\frac{\text{Casos con muestra de Cultivo y/o PCR enviados al laboratorio en los primeros 3 días ***}}{\text{total de casos con muestra}} \times 100$	= 0 > 80
6	Resultado oportuno de laboratorio	$\frac{\text{Casos con Resultado de Laboratorio en los primeros 10 días hábiles ****}}{\text{Total de casos con muestra}} \times 100$	= 0 > 80
7	Clasificación oportuna	$\frac{\text{Casos Clasificados dentro de 20 días *****}}{\text{Total de casos estudiados}} \times 100$	= 0 > 80

* Fechas de primer contacto con servicios de salud contra la fecha de notificación a la Jurisdicción sanitaria

** Fecha de notificación a la jurisdicción contra la fecha de estudio por jurisdicción

*** A partir de la fecha de toma de muestras contra la fecha de llegada de las muestras al laboratorio

**** A partir de la fecha de llegada de las muestras de Cultivo y/o PCR al laboratorio contra la fecha de resultado emitido por el laboratorio)

***** A partir de la fecha de estudio por la jurisdicción contra la fecha de entrega de resultados al nivel federal

Fuente: Elaboración propia con datos del Manual de Vigilancia epidemiológica para las enfermedades prevenibles por vacunación.

Vacunación Anti Tos ferina

El esquema de vacunación vigente al 2017 para la prevención de Tos ferina está dirigido a los niños de 0 a 59 meses de edad y mujeres embarazadas. Incluye aplicación de una dosis de vacuna pentavalente (PVa) a los 2, 4, 6 y 18 meses de edad y con una dosis de DPT a los 4 años de edad como refuerzo.⁹

Con base en las lecciones aprendidas en el brote del año 2009, como estrategia adicional, el Consejo Nacional de Vacunación (CONAVA) a través del Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia (CenSIA) recomendó la aplicación temporal del esquema acelerado de vacunación.⁹

Este esquema acelerado consiste en aplicar la vacuna pentavalente acelular (PVa) a partir a la semana 6 de vida, a los 3 y 4 meses de edad, y al año y medio de vida. Además de un refuerzo con DPT a los 4 años de edad. Esto para disminuir el tiempo que pasan los menores de seis meses sin protección, sobretodo en áreas de riesgo.⁹

Con la finalidad de inducir la inmunidad pasiva natural anti tosferina en el producto de la gestación y disminuir el riesgo de infección al nacer y en los primeros meses de vida, a partir del año 2011 se introdujo la aplicación de la vacuna Tdap a mujeres embarazadas entre la semana 20 y 32 de gestación¹¹

Cuadro XI. Cambios en el esquema de vacunación anti Tos ferina en México

Periodo de tiempo	Edad	Tipo de vacuna Esquema rutinario	Refuerzos	Esquema acelerado*	Esquema en Embarazadas**	Total de dosis
1990 a 1997	Nacimiento					(3 + 2) 3 dosis de DPT 2 refuerzos de DPT 5 dosis
	2 meses	DPT				
	4 meses	DPT				
	6 meses	DPT				
	24 meses o más		DPT			
1998 Año de transición	48 a 59 meses		DPT			
	2 meses	PVcc				(3 + 2) 3 dosis de PVcc 2 refuerzos de DPT 5 dosis
	4 meses	PVcc				
	6 meses	PVcc				
	24 meses o más		DPT			
48 a 59 meses		DPT				
2008 a 2015	2 meses	PVa		PV a		(3 + 2) 3 dosis de PVa 1 refuerzo PVa 1 refuerzo DPT 5 dosis
	3 meses			PV a		
	4 meses	PVa		PV a		
	6 meses	PVa				
	18 meses		PVa	PV a		
	48 meses		DPT	DPT		
	Semana 20 a 32 de gestación					

Fuente: Elaboración Propia con datos del Centro Nacional para la Salud de la infancia y la Adolescencia (CeNSIA)

*2011 Esquema acelerado 6, 10 y 14 semanas de edad en áreas de mayor endemia.

**2012 Se inició la aplicación de Tdap en embarazadas en la semana 20 a 32 de gestación

Planteamiento del problema

A pesar de que la prevalencia de Tos ferina ha disminuido de una forma muy importante desde la introducción de las vacunas, en los últimos años en algunos países industrializados los casos de Tos ferina se han incrementado sobre todo en adolescentes y adultos. Esto quizá debido a que la protección de la vacuna no es permanente.

Si bien la vacuna de células completas era muy efectiva, los efectos adversos derivados del estímulo al sistema inmunológico para inducir respuesta y por lo tanto protección, eran más graves. Con la vacunas acelulares los efectos adversos son menores sin embargo la protección en términos de duración de la respuesta de memoria es probablemente inferior a la atribuible a las vacunas de células completas ¹⁰

Se desconoce si el cambio en la utilización de vacunas de células completas a la forma acelular ha modificado el comportamiento epidemiológico de Tos ferina en México, ni si las personas que enferman a pesar de estar vacunadas tienen cambios en las manifestaciones clínicas clásicas de Tos ferina.

Por lo tanto en este proyecto nos interesa contestar ¿Qué impacto han causado los cambios realizados en el Programa de Vacunación, sobre la epidemiología de la Tos ferina? ¿Cuál es la frecuencia e incidencia de casos de Tos ferina en períodos de tiempo simétricos? ¿Cuál fue el comportamiento epidemiológico de la Tos ferina en relación con el uso exclusivo de vacuna DPT de 1990 a 1997 (Primer periodo), vacuna PVcc de 1999 a 2006 (Segundo periodo) y de vacuna PVa de 2008 a 2015 (Tercer periodo) en el Programa rutinario de vacunación? ¿Cuál fue el comportamiento epidemiológico de la Tos ferina en los años de transición 1998 y 2007?

Justificación

La OMS calculó en 2004 cerca de 18 millones de casos a nivel mundial, de los cuales murieron 254 mil de las cuales la mayoría ocurrieron en los países en desarrollo. ^(3,5)

Para el 2007 la estimación de OPS aumentó a 20 o 30 mil casos anuales lo cual denota que la Tos ferina sigue siendo un problema de gran magnitud.

Se estima que en 2013 la TF causó la muerte de 63,000 niños menores de 5 años. ¹¹

En México en los años 50s la tos ferina ocupaba el cuarto lugar entre todas las causas de mortalidad y el 97% de las defunciones correspondían a los menores de 5 años y de estas el 71% eran menores de 1 año. (1) A principios de las décadas de 1930-1940 morían aproximadamente 10 mil menores de cinco años y en 1950 se documentaron hasta 46 defunciones por 100 000 habitantes, cifra que fue disminuyendo hasta la actualidad.

Según CUBOS de la DGIS de 1990 a 1997 hubo en promedio 99 defunciones en todos los grupos de edad. Posteriormente en el periodo de 1999 a 2006 hubo un descenso a 12 defunciones en promedio, pero para el 2008 al 2015 la cifra aumentó nuevamente con un promedio de 35 defunciones por TF, en todos los grupos de edad.²²

En cuanto a la mortalidad específica por TF en México en menores de 5 años, en el año 2009 fue de 0.33 por cada 100,000 habitantes (32 defunciones); en 2011 se registraron 44 defunciones (tasa de 0.39 por 100,000 habitantes).

Según la COFEPRIS existen 16 vacunas disponibles contra *B. pertussis* y en el CeNSIA se han implementado estrategias para combatir a la Tos ferina como: el esquema rutinario en menores de doce meses con vacuna pentavalente acelular, aplicación de refuerzo de DPT a los 4 años y vacunación a las embarazadas a partir de la semana 20, complementando el esquema rutinario con actividades de vacunación (completar esquemas y aplicar refuerzos) durante las Semanas Nacionales de Salud etc.

Otras estrategias que han contribuido a la disminución de la incidencia de TF son el uso racional de antibióticos y el diagnóstico oportuno a través de la vigilancia epidemiológica por lo que es necesario continuar generando información con respecto a esta enfermedad.

A demás de la aplicación de vacunas, el hecho de contar en México con la Norma Oficial Mexicana NOM-036-SSA2-2002, para el uso correcto y aprovechamiento de las vacunas, sueros, toxoides o inmunoglobulinas, utilizados para las enfermedades prevenibles, denota que la Tos ferina, aún es un tema de gran magnitud y trascendencia.²³

A pesar de los logros y estrategias de vacunación sigue habiendo dudas del comportamiento epidemiológico del padecimiento en términos de su permanencia en el nivel endémico o de una exacerbación de casos compatibles con una reemergencia del padecimiento en México, y su relación con las estrategias de intervención basadas en vacunación considerando los tres tipos de vacunas que se han utilizado en el país.

En este proyecto para titulación (PT) se indagará las variables involucradas en la frecuencia de la ocurrencia del número de casos y en la incidencia del padecimiento a nivel nacional y por entidad federativa así como la evaluación del comportamiento epidemiológico relacionado con los tipos de vacuna utilizada en el PVU.

Objetivos

Objetivo General

Describir en tiempo, espacio y persona la incidencia de Tos ferina en los tres periodos de tiempo relacionados con el tipo de vacuna anti Tos ferina utilizada en el esquema básico y dosis suplementarias de vacunación establecidos en el PVU.

Objetivos específicos

Comparar la frecuencia e incidencia de TF en períodos de tiempo simétricos, en relación con el uso exclusivo de vacuna DPT de 1990-1997 (Primer periodo), de vacuna pentavalente de células completas PVcc de 1999-2006 (Segundo periodo) y de vacuna pentavalente a celular PVac de 2008 a 2015 (tercer periodo).

Estimar los casos esperados de Tos ferina mediante corredores endémicos del tipo logarítmico.

Evaluar la fluctuación de la notificación del SVE de Tos ferina, por semana epidemiológica para analizar la presencia de silencio epidemiológico en los periodos estudiados.

Material y métodos

Diseño

Se efectuó un estudio descriptivo transversal y retrospectivo para evaluar la información disponible de la vigilancia epidemiológica en los menores de 0 a 59 meses de edad, en tres periodos de tiempo simétricos con intervenciones de prevención diferentes.

Fuentes de información

Se obtuvo información de fuentes secundarias disponibles en el SINAVE, de los registros de casos de Tos ferina y Síndrome Coqueluchoide en menores de cinco años, disponibles en la Dirección General de Epidemiología (DGE). Para otros grupos de edad la información se obtuvo de los anuarios de morbilidad publicados página oficial de la DGE. Se consultaron las páginas oficiales del Instituto Nacional de Estadística, Geografía e Informática (INEGI) y del Consejo Nacional de Población (CONAPO) así como de los cubos dinámicos de la Dirección General de Información en Salud (DGIS) para obtener información específica de poblaciones y mortalidad respectivamente. Se consideró que los datos obtenidos formaban una serie de tiempo, por lo que cuando no estaba disponible la

información de una semana epidemiológica, de un año en particular se utilizaron los procedimientos de estimación de valores ausentes en series de tiempo.²⁴ Debido a que en algunos años consecutivos, no había datos disponibles, no fue posible hacer las estimaciones de los valores ausentes, por lo que estos valores no fueron incluidos en el análisis.

Población de estudio

Niños y niñas de 0 a 59 meses de edad que ingresaron al Sistema Nacional de Vigilancia Epidemiológica con diagnóstico de Síndrome Coqueluchoide o casos probables de Tos ferina en los periodos de tiempo simétricos asignados previamente, de 1990 al 2015.

Cuadro XII. Definición de variables

Variable	Definición	Formula	Operacionalización
Edad	Tiempo que ha vivido una persona contado desde su nacimiento	Fecha del inicio del padecimiento-fecha de nacimiento	Menores de 1 año 1 año 2 años 3 años 4 años 1 a 4 años
Sexo	Condición biológica fenotípica que distingue a los hombres de las mujeres		Hombre mujer
Vacunado	Niño o niña con esquema de vacunación completo para su edad		(edad en meses): 2-3=1 dosis DPT, PVcc o PVa 4-5=2 dosis DPT, PVcc o PVa 6-11= 3 dosis DPT, PVcc o PVa 24-36=4 dosis de DPT o 3 dosis PVcc más 1 de DPT 18-36=4 dosis de PVa 37-59=5 dosis de DPT o 3 dosis de PVcc más 2 de DPT o 4 dosis de PVa más 1 dosis DPT De acuerdo al período analizado
sub vacunado	Niño o niña que inició el esquema de vacunación contra tos ferina pero presenta esquema incompleto para la edad.		Numero de dosis menor a la especificada en ésta columna en el renglón previo
No vacunado	Niño o niña que no ha recibido ninguna dosis de vacuna anti tosferina		Ausencia de vacunación anti tosferina

Cobertura de vacunación	Proporción de niños vacunados y niñas vacunadas del total de la población del mismo grupo de edad	<p>Esquema básico completo</p> $= \frac{\text{No. niños} < 1 \text{ año con 3 dosis de vacuna vs tos ferina}}{\text{Total de} < 1 \text{ año}} \times 100$ $= \frac{\text{No. niños de 1 – 4 años con 3 dosis de vacuna vs tos ferina}}{\text{Total de niños 1 – 4 años}} \times 100$ <p>Esquema básico más 1 refuerzo:</p> $= \frac{\text{No. niños de 2 – 3 años con 4 dosis de vacuna vs tos ferina}}{\text{Total de niños 2 – 3 años}} \times 100$ $= \frac{\text{No. niños 2 – 4 años con 4 dosis de vacuna vs tos ferina}}{\text{Total de niños 2 – 4 años}} \times 100$ <p>Esquema básico más 2 refuerzos</p> $= \frac{\text{No. niños 3 – 4 años con 5 dosis de vacuna vs tos ferina}}{\text{Total de niños 3 – 4 años}} \times 100$	
Variable	Definición	Formula	Operacionalización
Frecuencia de casos	Número de casos de tos ferina y síndrome coqueluchoide por semana epidemiológica (SE), mes y año		Casos de tos ferina y síndrome coqueluchoide por semana epidemiológica, mes y año
Incidencia de Tos ferina (TF) y Síndrome Coqueluchoide (SC)	Tasa de casos nuevos de TF o de SC por 100,000 habitantes.	$= \frac{\text{No. casos nuevos de TF o SC en un grupo de edad en un año o periodo}}{\text{Población total del mismo grupo de edad y en el mismo año o periodo}} \times 100000 *$	Riesgo de enfermar de TF o de SC en un año o periodo determinado de tiempo.
Prevalencia de TF y SC	Tasa de casos* de TF o SC por 100,000 habitantes *Nuevos y pre-existentes	$= \frac{\text{No. de casos de TF o de SC en un grupo de edad en un periodo de tiempo}}{\text{Población total del mismo grupo de edad y en el mismo periodo}} \times 100000$	Riesgo de haber padecido TF o de SC en un periodo de tiempo
Tasa de ataque de TF	Riesgo de enfermar de TF en un brote de la enfermedad focalizado en una localidad o municipio	$= \frac{\text{No. De casos nuevos de TF en un grupo de edad por unidad de tiempo (SE o meses)}}{(\text{Población total del mismo grupo de edad y en el mismo periodo de tiempo}) \times 100 \text{ habitantes}} \times 100^{**}$	Tasa de ataque de TF en expuestos a un determinado riesgo (no vacunación, grupo de edad, y otros)
Tasa de Mortalidad por TF	Número de defunciones por TF por grupo de edad por año o periodo analizado / total de población del mismo grupo de edad en el mismo año o periodo	$= \frac{\text{No. De defunciones por TF en un grupo de edad en un año o periodo}}{\text{Población total del mismo grupo de edad, en el mismo año o periodo}} \times 100000$	Riesgo de morir de TF en una población del mismo grupo de edad, mismo periodo e igual ubicación geográfica

Letalidad	Número de defunciones por TF entre el total de enfermos de tosferina en un periodo y área determinados	$= \frac{\text{No. Casos de TF por grupo de edad que fallecen en un periodo de tiempo}}{\text{Total de enfermos de TF en el mismo grupo de edad, durante el mismo periodo}} \times 100$	Tasa de casos fatales o riesgo de morir por TF en los que adquirieron este padecimiento
Frecuencia de casos de TF y SC con antecedente de vacunación vs Tos ferina	Número y proporción de casos de TF y SC con antecedente de 1 o más dosis de vacuna vs tosferina aplicadas	$= \frac{\text{No de casos TF o SC con una o mas dosis de vacuna vs TF por grupo de edad en un área y periodo de tiempo determinados}}{\text{Total de casos de TF por grupo de edad en el mismo periodo de tiempo determinado}} \times 100$	Proporción de casos de TF y SC vacunados, sub-vacunados y no vacunados

Cuadro XIII. Definición de variables (continuación)

Variable	Formula	Operacionalización
<p>Frecuencia de casos confirmados, descartados y perdidos al seguimiento que ingresaron al sistema de vigilancia epidemiológica</p> <p>Definición Número y proporción de casos sospechosos o probables de TF que se confirman o se descartan en el sistema de vigilancia</p>	<p>Casos confirmados</p> $= \frac{\text{Número de casos confirmados de TF por grupo de edad en un periodo de tiempo}}{\text{Total de casos sospechosos o probables de TF por grupo de edad en el mismo periodo de tiempo}} \times 100$ <p>Casos descartados</p> $= \frac{\text{Número de casos descartados de TF por grupo de edad en un periodo de tiempo}}{\text{Total de casos sospechosos o probables de TF por grupo de edad en el mismo periodo de tiempo}} \times 100$ <p>Casos perdidos al seguimiento=</p> $= \frac{\text{Número de casos sospechosos o probables de TF perdidos al seguimiento por grupo de edad en un periodo de tiempo}}{\text{Total de casos sospechosos o probables de TF por grupo de edad en el mismo periodo de tiempo}} \times 100$	<p>Proporción de casos sospechosos y probables de TF con clasificación final en el sistema de vigilancia epidemiológica:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Confirmados - Descartados - No clasificados o perdidos al seguimiento
<p>Casos programáticamente prevenibles</p> <p>Definición Frecuencia y proporción de casos confirmados de TF sin antecedente de vacunación o con esquema incompleto para la edad, o menores de dos meses cuya madre no recibió la vacuna Tdap en el periodo normado durante su gestación</p>	<p><u>Menores de 2 meses en 2011-2015</u></p> $= \frac{\text{No. casos confirmados de TF cuya madre no recibió la vacuna Tdap durante la gestación del niño}}{\text{Total de casos de TF de este grupo de edad}} \times 100$ <p><u>Niños de 2-59 meses en 1990-2015</u></p> $= \frac{\text{No. casos confirmados de TF que de acuerdo a su edad no están vacunados o son sub - vacunados}}{\text{Total de casos de TF del mismo grupo de edad}} \times 100$	<p>Proporción de casos confirmados de TF por cultivo que potencialmente podrían haberse evitado o mitigado su comportamiento clínico</p>

Casos programáticamente no prevenibles		Proporción de casos confirmados de TF que no podrían haberse prevenido evitado o mitigado en su comportamiento clínico, debido a que no estaban incluidos en el esquema de vacunación vigente, o porque tenían el esquema completo para la edad, y la enfermedad fue atribuible a falla vacunal
Definición Frecuencia y proporción de casos confirmados de TF con esquema completo para la edad y menores de 2 meses cuya madre recibió la vacuna TdaP en el periodo normado durante su gestación	<u>Menores de 2 meses en 1990-2010</u> = 100% de los casos confirmados de TF en este período son no prevenibles <u>Niñ@s de 2-59 meses en 1990-2015</u> = $\frac{\text{No. casos confirmados de TF con esquema completo para la edad}}{\text{Total de casos de TF del mismo grupo de edad}} \times 100$	

Análisis de factibilidad

El control de TF es una prioridad a nivel mundial, por tal motivo se identifica interés en los tomadores de decisiones para detallar las características del comportamiento epidemiológico y del cumplimiento de los indicadores de vigilancia en el país.

En México la DGE es la institución responsable de la vigilancia epidemiológica de esta enfermedad, la cual dispone de los elementos necesarios para llevar a cabo la vigilancia a nivel nacional y coordinar actividades con los Servicios Estatales de Salud para disponer de la información de todo el país.

El análisis de los casos registrados se realizó en las instalaciones de dicha institución, contando con la autorización y conocimiento de las autoridades de la misma, las cuales estuvieron en la mejor disposición de proporcionar la información necesaria para la realización de esta iniciativa.

Análisis de la información

Se recopilaron y ordenaron los datos obtenidos en tablas, cuadros y hojas de cálculo diseñadas exprofeso para facilitar el análisis en el programa Microsoft.MR. Excel.

Se calculó la proporción de casos confirmados, descartados y perdidos al seguimiento en el SVE.

Se estimó la proporción y tasas de incidencia de Tos ferina y Síndrome Coqueluchoide por subgrupo de edad en los años de los tres periodos de análisis, a nivel nacional y por entidad federativa, considerando el tipo de vacuna utilizada.

A partir del número de defunciones obtenidas de los cubos dinámicos de la DGIS se estimó la tasa de mortalidad por grupo de edad en cada periodo analizado.

Debido a que en algunos años el número de defunciones superó al número de casos, no fue posible analizar la letalidad por grupo de edad, año y periodo de análisis, sin embargo a partir de la letalidad esperada en menores de un año estimada por la OPS (4%) se obtuvo el número probable de casos de Tos ferina por año que no fueron registrados.

El número de casos probablemente existentes en el periodo se obtuvo estimando el cociente del promedio de defunciones en el periodo entre el indicador de letalidad de la OPS (0.04), y con los resultados obtenidos se pudo estimar la proporción del sub registro en los tres periodos de tiempo analizados.

Se calculó la proporción de casos programáticamente prevenibles y no prevenibles de acuerdo con el antecedente de vacunación.

Debido a que en el primer periodo no todos los años contaban con la información de casos confirmados por cultivo, se estimó el riesgo de enfermar solo en los últimos tres años de cada periodo. Se consideró como grupo de referencia para el análisis a los periodos 1995-1997 y 2004-2006, estimándose la razón de momios y el IC 95%. La comparación de los resultados se efectuó mediante la prueba X², considerándose un valor de p inferior a 0.05 como indicativo de diferencia estadísticamente significativa entre los periodos.

Para la estimación del valor esperado de los casos de Tos ferina por semana epidemiológica se calculó la media geométrica de la incidencia de casos por semana epidemiológica obteniéndose el logaritmo de este estimador como valor esperado para la semana en observación.

Para construir el canal endémico, se calculó la desviación estándar de la media geométrica, el intervalo de confianza del 95% (IC 95%) del valor esperado en cada semana epidemiológica. Los valores obtenidos se graficaron en el espacio cartesiano en un hoja de cálculo en Excel, los casos nuevos por semana epidemiológica se localizaron dentro del canal endémico.(25)

Los casos que se localizaron por abajo del límite inferior del IC 95% se consideraron en la zona de éxito del canal, los que se ubicaron entre el límite inferior del IC 95% y el valor esperado se consideraron en la zona de seguridad, los localizados entre el valor esperado y el límite superior del IC 95% se ubicaron en la zona de alarma del canal endémico, y los ubicados por arriba del límite superior se consideraron ubicados en la zona epidémica. (25)

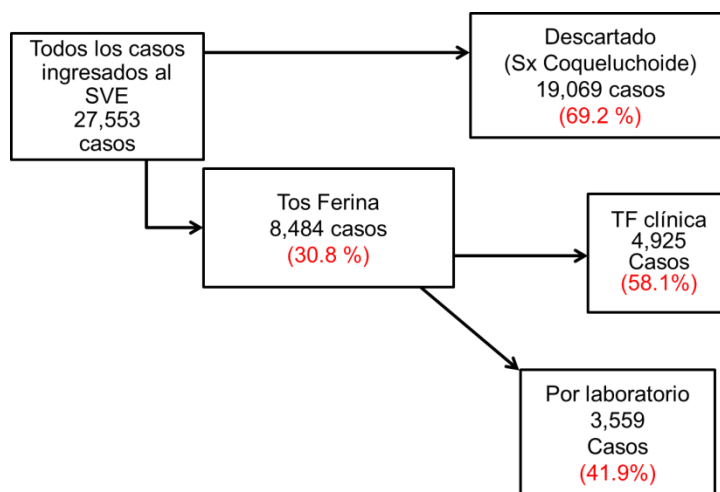
Consideraciones éticas

En el proyecto, solo se consultó la información disponible en la Dirección General de Epidemiología, sobre Tos ferina y Síndrome Coqueluchoide, así como datos disponibles en monografías, páginas de internet, anuarios, guías técnicas y manuales oficiales de la SSA y de otras instituciones, para su interpretación y análisis. No se obtuvieron muestras biológicas ni se dispuso de datos personales, fotografías, audios o videos.

Resultados y discusión

Del periodo de 1992 al 2015 ingresaron al sistema de vigilancia epidemiológica 27, 553 casos probables de Tos ferina en menores de cinco años de edad. De estos se descartaron 19,069 casos que corresponden al 69.2% los cuales se clasificaron como Síndrome Coqueluchoide y se confirmaron 8,484 casos como Tos ferina que corresponden al 30.8%. De los 8,484 casos de Tos ferina confirmados, se diagnosticaron con base en las manifestaciones clínicas el 58.1% (4,925 casos) y el 41.9% (3,591casos) fueron diagnosticados por algún método de laboratorio disponible en el periodo, principalmente cultivo.

Figura 5. Resultado de la Vigilancia Epidemiológica de Tos Ferina en México*

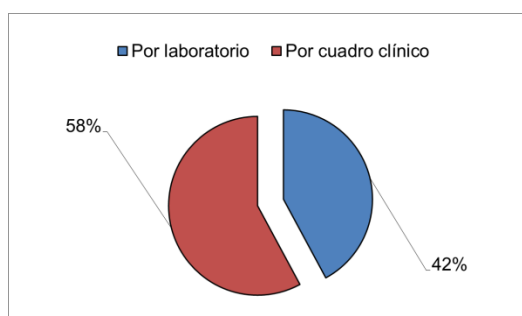


Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Epidemiología
Sistema Único de Vigilancia Epidemiológica (SUIVE)

*Información de 1990 y 1991 no disponible

En el periodo estudiado, la mayoría de los casos fueron diagnosticados por el cuadro clínico (58%), y el método de laboratorio (gráfica 1) a pesar de usarse de manera continua fue el método menos utilizado solo en 48% de los casos.

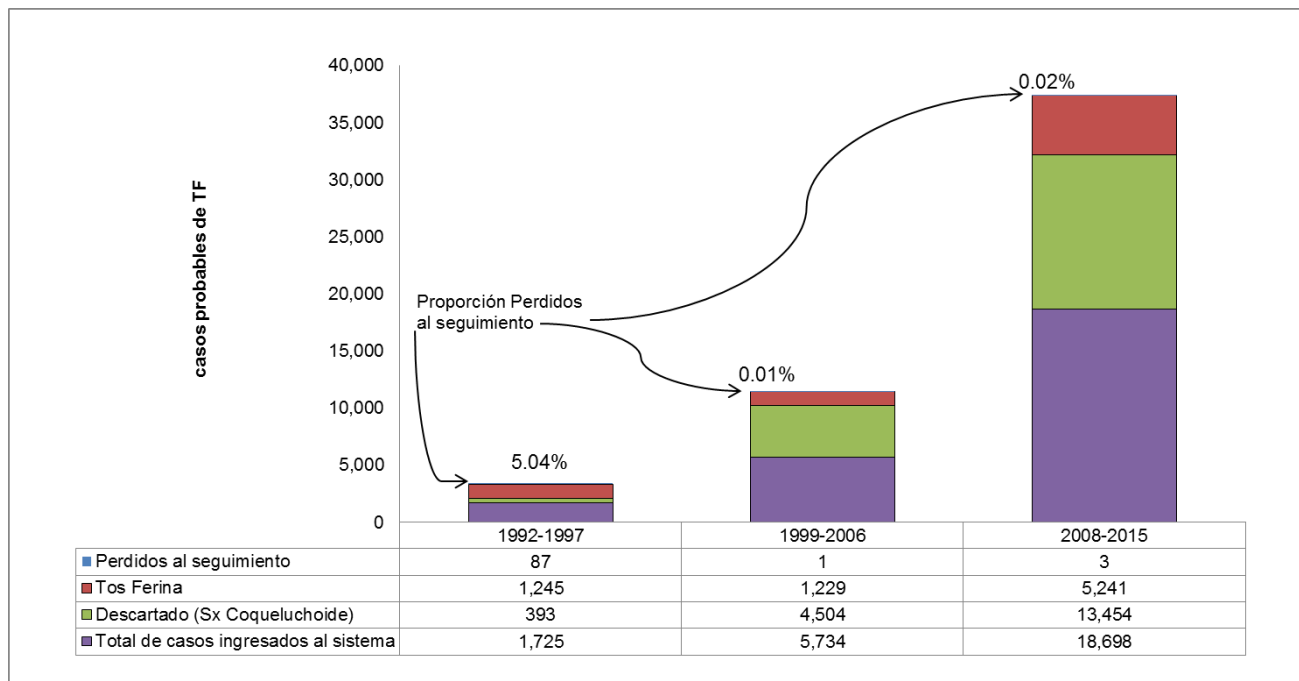
Gráfica 1. Métodos más utilizados para el diagnóstico de Tos Ferina



Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Epidemiología
Sistema Único de Vigilancia Epidemiológica (SUIVE)

De 1992 a 2015, ha aumentado el número de casos probables que ingresan al sistema de vigilancia de Tos ferina y su seguimiento. Para el periodo uno, en los años 90's, ingresaron hasta 1,725 casos probables, aumentando hasta 18,698 casos para el año 2015. Lo que representó un aumento de 6.6% hasta 71.5%. Es importante destacar que de todos los casos que ingresarán al sistema, en el periodo de 1992 a 1997 la proporción de los casos perdidos al seguimiento fue de 5.04%, en el periodo de 1996 a 2006 fue de 0.01% y en el tercer periodo fueron 0.02% (Gráfica 2). El resto de los casos fueron clasificados, como Tos ferina o como Síndrome Coqueluchoide.

Gráfico 2. Clasificación de los Casos de Tos ferina 1992-2015*



Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Epidemiología
Sistema Único de Vigilancia Epidemiológica (SUIVE)

*No hay datos disponibles en 1990 y 1991, no incluye años de transición.

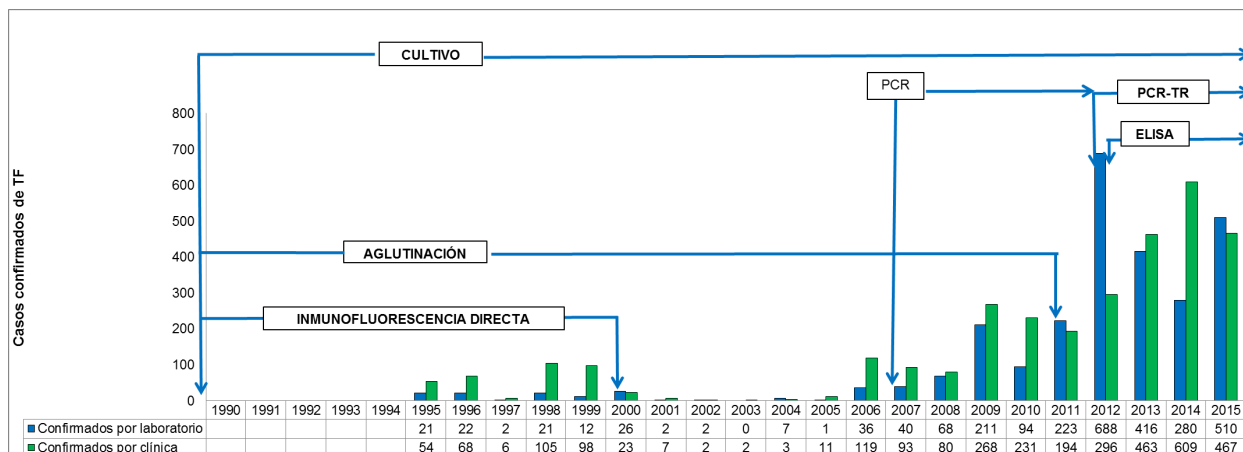
** Total 26,157 casos notificados en los tres periodos: 6.6% en 1992-1997; 21.9% en 1999-2006 y 71.5% en 2008-2015

En la gráfica 3 se observan los métodos de laboratorio utilizados en México para el diagnóstico de Tos ferina y los años en los que inició su disponibilidad.

Si bien algunos métodos no se utilizan de rutina, se encuentran disponibles para usarse en caso necesario. El cultivo es el método que se utilizó en los tres periodos estudiados, y continúa siendo la prueba de oro en apoyo al diagnóstico.

La esta misma gráfica también muestra los años de introducción de nuevos métodos diagnósticos de laboratorio como la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) y la reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real y el número de casos TF.

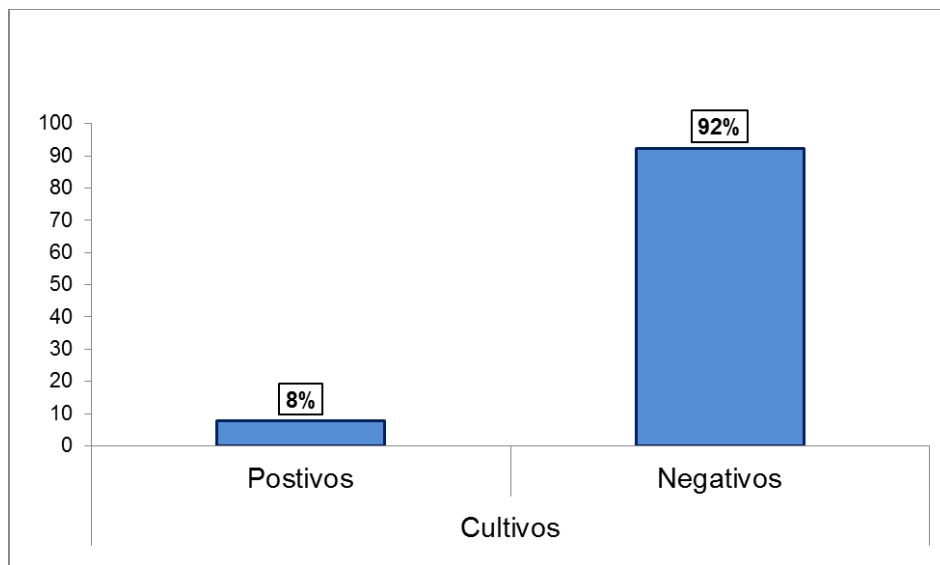
Gráfica 3. Métodos disponibles para el diagnóstico de Tos ferina en México 1990-2015.



Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Epidemiología
 Sistema Único de Vigilancia Epidemiológica (SUIVE) Fuentes primarias de información. Dr. Luis Ángel Sapián (INDRE)

De 1995 al 2015 se han realizado 23,294 estudios de cultivo, de los cuales solo el 8% de todas las muestras fueron positivos, resultando negativos el 92%. Gráfico 4.

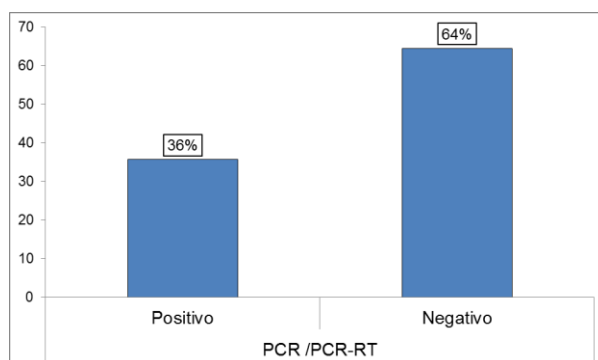
Gráfica 4. Proporción de cultivos positivos y negativos realizados de 1995 a 2015*



Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Epidemiología
 *Se tomó información a partir del año 1995 por ser el año a partir del cual se contó con información disponible al respecto

A partir del año 2007 que se implementó el uso de PCR y en 2012 PCR-RT como método diagnóstico adicional para confirmar la presencia de *B. pertussis* en el paciente con síntomas sugestivos de Tos ferina. Desde entonces se han realizado 4,390 pruebas de PCR y PCR-RT de las cuales el 36% han resultado positivas y el 64% negativas. (Gráfica 5.)

Gráfica 5. Proporción de resultados de PCR y PCR-RT positivos y negativos para documentar la presencia de *B. pertussis* realizadas del 2008 al 2015*

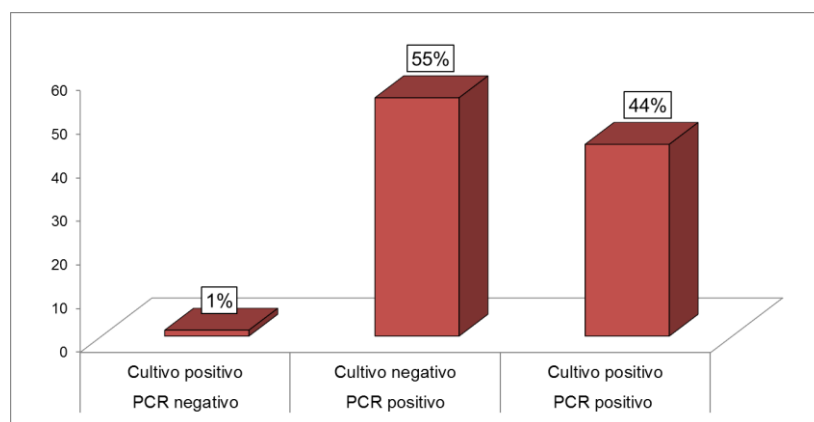


Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Epidemiología
*2008 año a partir del cual se contó con estos métodos adicionales de diagnóstico

A partir del año 2008, se documentan casos a los que se les ha realizado tanto estudios de cultivo como de PCR para el diagnóstico, y en esos casos encontramos lo siguiente:

Los casos probables que disponen de ambas pruebas, el análisis de concordancia mostró que el 55% tuvieron cultivo negativo y PCR positivo, y 44% tuvieron cultivo positivo y PCR positivo. Solo el 1% de los casos a los que se le realizaron ambas pruebas tuvo el cultivo positivo y el PCR negativo. (Gráfica 6) Lo cual puede sugerir que del total de los estudios de cultivo que resultan negativos, hasta un 55% puede resultar positivo si se realiza alguna otra prueba adicional de diagnóstico. Y que del total de las muestras que tuvieron resultado positivo en el cultivo hasta el 44% tendrá de igual forma un resultado positivo si se realiza alguna otra prueba diagnóstica adicional.

Gráfica 6. Concordancia entre cultivo y PCR para *B. pertussis* 2008-2015



Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Epidemiología.
*Años a partir de los cuales estuvo disponible la prueba

A continuación se presenta la descripción en tiempo, espacio y persona de la frecuencia de casos y defunciones, incidencia y mortalidad de Tos ferina en los tres periodos de tiempo relacionados con el tipo de vacuna anti tosferina utilizada en el esquema básico y dosis suplementarias de vacunación establecidos en el PVU.

1. Tiempo

Si comparamos la incidencia y mortalidad en todos los grupos de edad, de 1990 a 2015 observamos que el grupo de edad más afectado sigue siendo el de menores de un año, seguido por el grupo de 1 a 4 años. Debido a la escala utilizada en la gráfica 7 se observa que la incidencia y mortalidad en otros grupos de edad es mínima sin embargo se presentará el análisis en cada grupo de edad por separado.

Gráfica 7. Tasas de incidencia y mortalidad por Tos ferina en todos los grupos de edad.

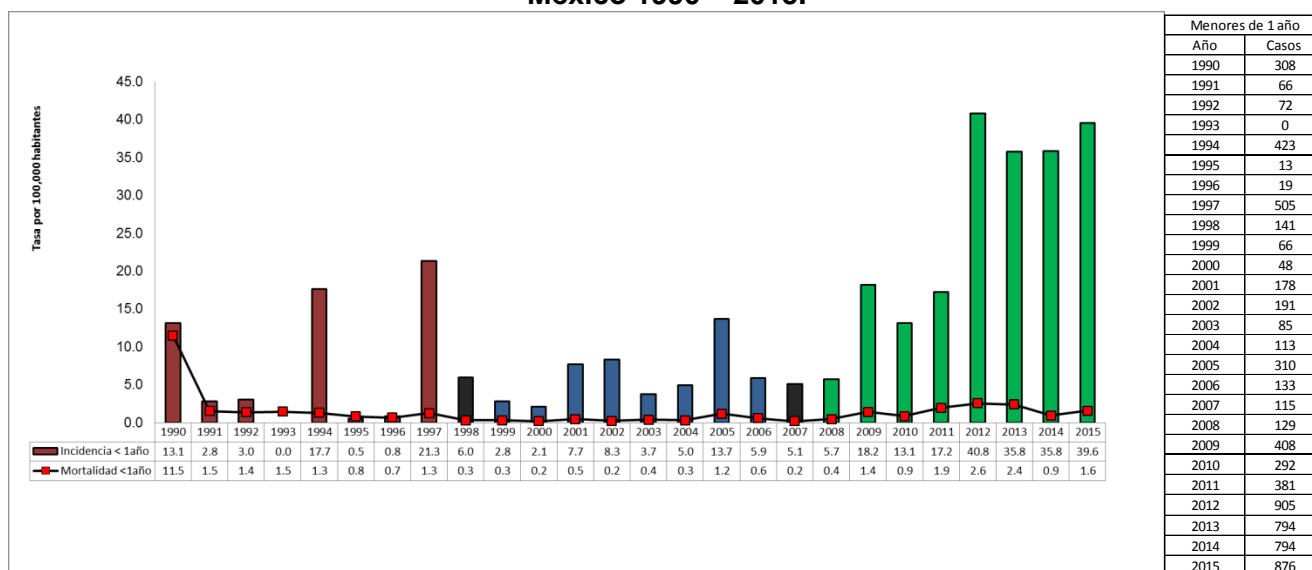


Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Epidemiología. SUIVE

1.1 Frecuencia de casos y riesgo de enfermar o morir

En los menores de un año, la tasa de incidencia por 100,000 habitantes ha aumentado de 13.1 en 1990 a 39.6 en 2015, se observa que con respecto a los periodos de tiempo simétricos el periodo que va de 2008 al 2015 es el periodo con mayor incidencia. Mientras que la mortalidad disminuyó de 11.5 en 1990 a 1.6 en 2015. Gráfica 8

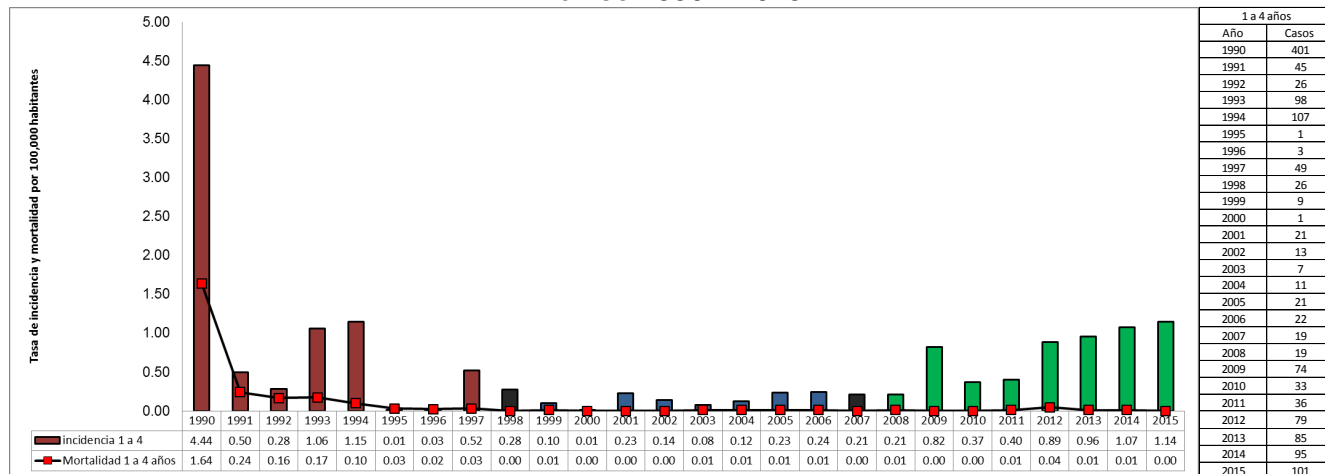
Gráfica 8. Comparación de incidencia y mortalidad por Tos ferina, en tres periodos de tiempo simétricos con respecto al tipo de vacuna utilizada. Menores de 1 año de edad. México 1990 – 2015.



Fuente: Anuarios de Morbilidad. Sistema Nacional de Vigilancia SINAVE
Proyecciones de población Consejo Nacional de Población (CONAPO)
Disponible en: [http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Proyecciones_Datos]
Tasa por 100,000 habitantes

Para la edad de 1 a 4 años se observa que las tasas de incidencia son menores con respecto al grupo de edad anterior, siendo el año 1990, 1993 y 1994 los años que tuvieron mayor incidencia en el primer periodo, el segundo periodo de 1999 a 2006 fue el periodo en el que la incidencia disminuyó considerablemente. Para el último periodo los años 2009, 2012, 2013, 2014 y 2015 son los años con mayor incidencia. Sin embargo en este grupo de edad la mortalidad bajó de 1.64 a 0. Gráfica 9

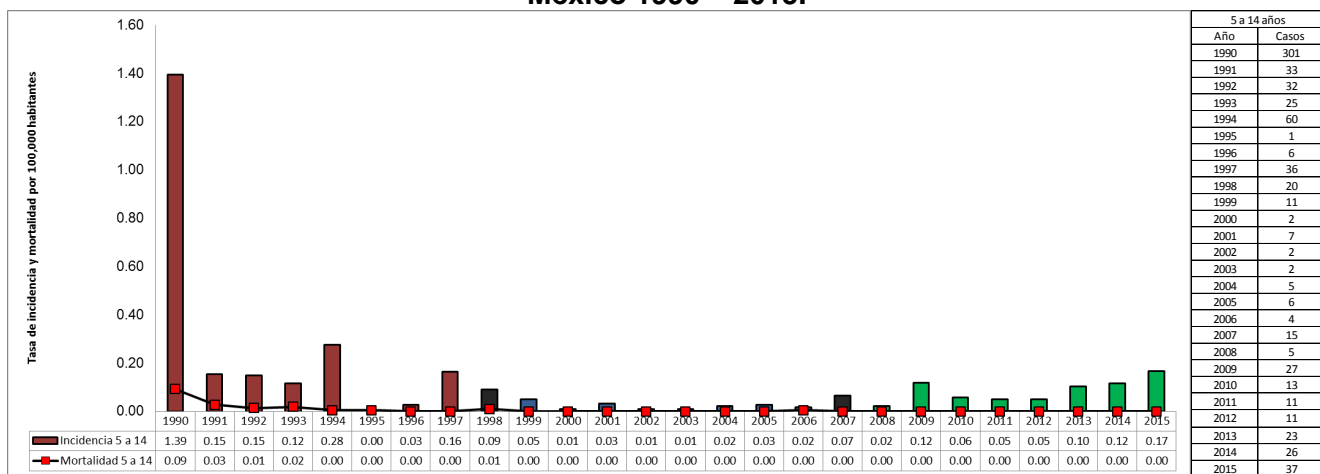
Gráfica 9. Comparación de incidencia y mortalidad por Tos ferina, en tres periodos de tiempo simétricos con respecto al tipo de vacuna utilizada. Niños de 1 a 4 años de edad. México 1990 – 2015.



Fuente: Anuarios de Morbilidad. Sistema Nacional de Vigilancia SINAVE
 Proyecciones de población Consejo Nacional de Población (CONAPO)
 Disponible en: [http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Proyecciones_Datos]
 Tasa por 100,000 habitantes

Para el grupo de 5 a 14 años, la tasa de incidencia es muy baja en los tres periodos. La mortalidad también es baja, siendo de 0.09 en 1990 a 0 en 2015 (Gráfica 10).

Gráfica 10. Comparación de incidencia y mortalidad por Tos ferina, en tres periodos de tiempo simétricos con respecto al tipo de vacuna utilizada. Niños de 5 a 14 años de edad. México 1990 – 2015.

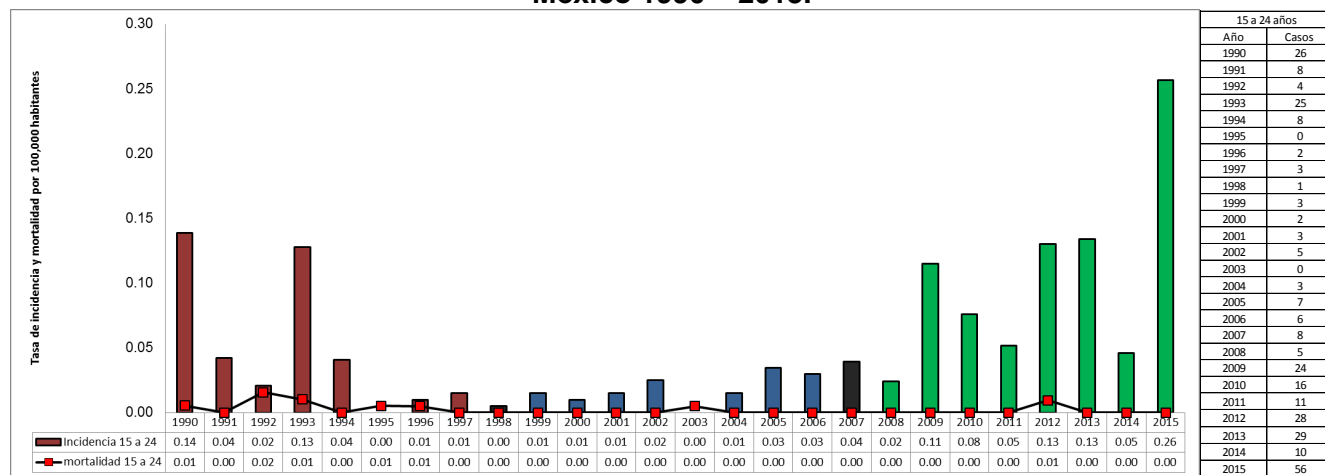


Fuente: Anuarios de Morbilidad. Sistema Nacional de Vigilancia SINAVE
 Proyecciones de población Consejo Nacional de Población (CONAPO)
 Disponible en: [http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Proyecciones_Datos]
 Tasa por 100,000 habitantes

En los adolescentes y adultos jóvenes de 15 a 24 años de edad, la incidencia es mayor, sobre todo en el primer y tercer periodo. Se observa un aumento importante en el tercer periodo en los años 2009, 2012, 2013 y 2015 con aumento simultaneo de incidencia de 0,11 a 0.26. Sin embargo la mortalidad se mantiene constante, e incluso menor que en el primer periodo. (Gráfica 11)

Gráfica 11. Comparación de incidencia y mortalidad por Tos ferina, en tres periodos de tiempo simétricos con respecto al tipo de vacuna utilizada. Adolescentes y adultos jóvenes de 15 a 24 años de edad.

México 1990 – 2015.

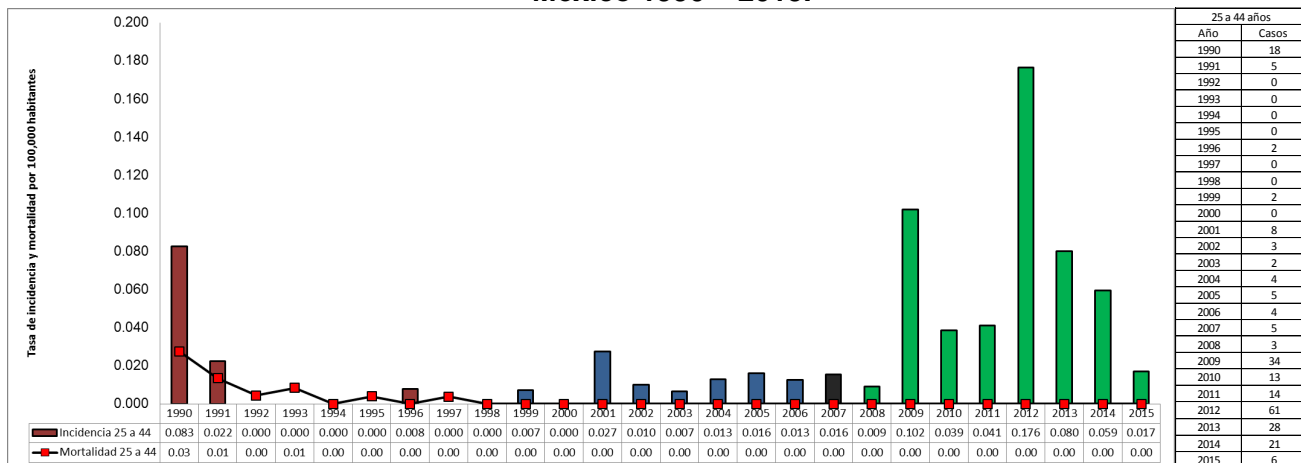


Fuente: Anuarios de Morbilidad. Sistema Nacional de Vigilancia SINAVE
 Proyecciones de población Consejo Nacional de Población (CONAPO)
 Disponible en: [http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Proyecciones_Datos]
 Tasa por 100,000 habitantes

En los adultos, durante el último periodo, se ha observado un aumento en la incidencia que coincide con lo observado en el grupo de 15 a 24 años de edad. La mortalidad es cero en este grupo de edad

Gráfica 12. Comparación de incidencia y mortalidad por Tos ferina, en tres periodos de tiempo simétricos con respecto al tipo de vacuna utilizada. Adultos de 25 a 44 años de edad.

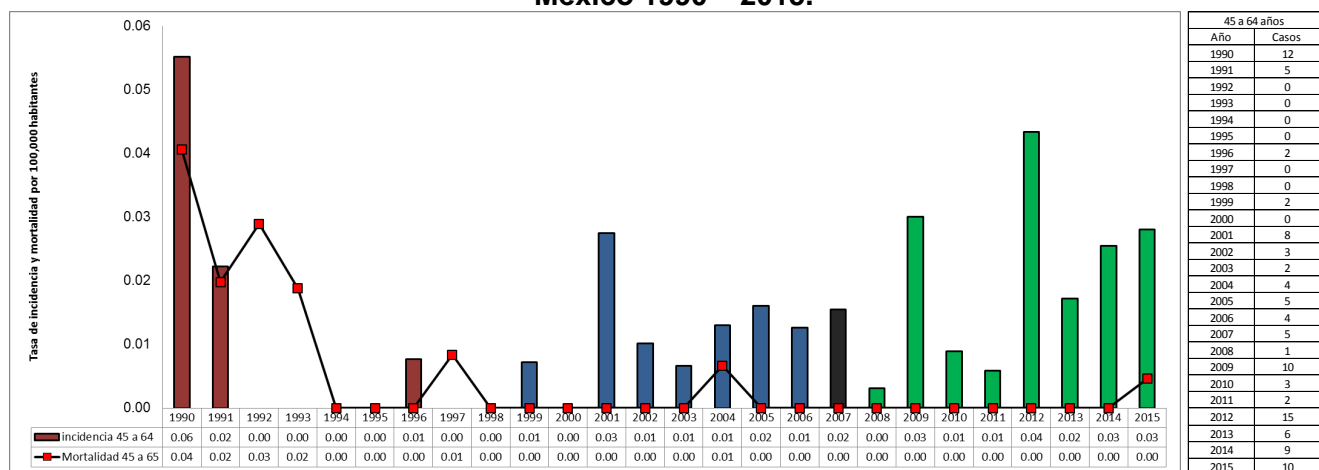
México 1990 – 2015.



Fuente: Anuarios de Morbilidad. Sistema Nacional de Vigilancia SINAVE
 Proyecciones de población Consejo Nacional de Población (CONAPO)
 Disponible en: [http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Proyecciones_Datos]
 Tasa por 100,000 habitantes

Para el grupo de 45 a 64 años de edad el periodo de 1999-2006 y el periodo de 2008-2015 son los que mostraron aumento en las tasas de incidencia de 0.03 en 2001 a 0.04 por 100 000 habitantes en 2012 donde la incidencia fue mayor. La mortalidad en este grupo de edad es cero.

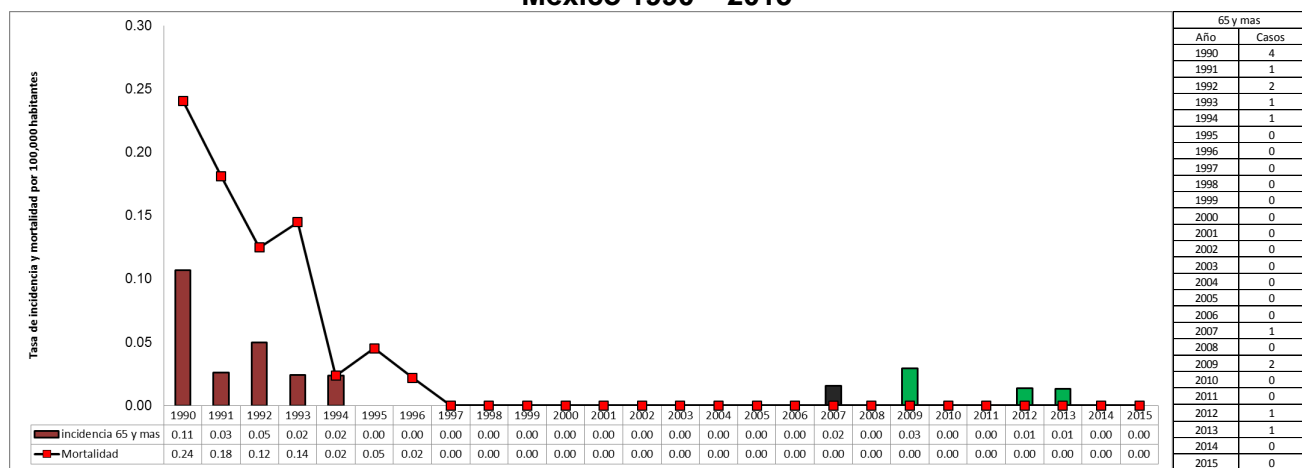
Gráfica 13. Comparación de incidencia y mortalidad por Tos ferina, en tres periodos de tiempo simétricos con respecto al tipo de vacuna utilizada. Adultos de 45 a 64 años de edad. México 1990 – 2015.



Fuente: Anuarios de Morbilidad. Sistema Nacional de Vigilancia SINAVE
 Proyecciones de población Consejo Nacional de Población (CONAPO)
 Disponible en: [http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Proyecciones_Datos]
 Tasa por 100,000 habitantes

En los adultos mayores no se observó aumento de la incidencia en ninguno de los tres periodos, de igual manera la tasa de mortalidad se observó en cero desde 1997.

Gráfica 14. Comparación de incidencia y mortalidad por Tos ferina, en tres periodos de tiempo simétricos con respecto al tipo de vacuna utilizada. Adultos de 65 y más años de edad. México 1990 – 2015



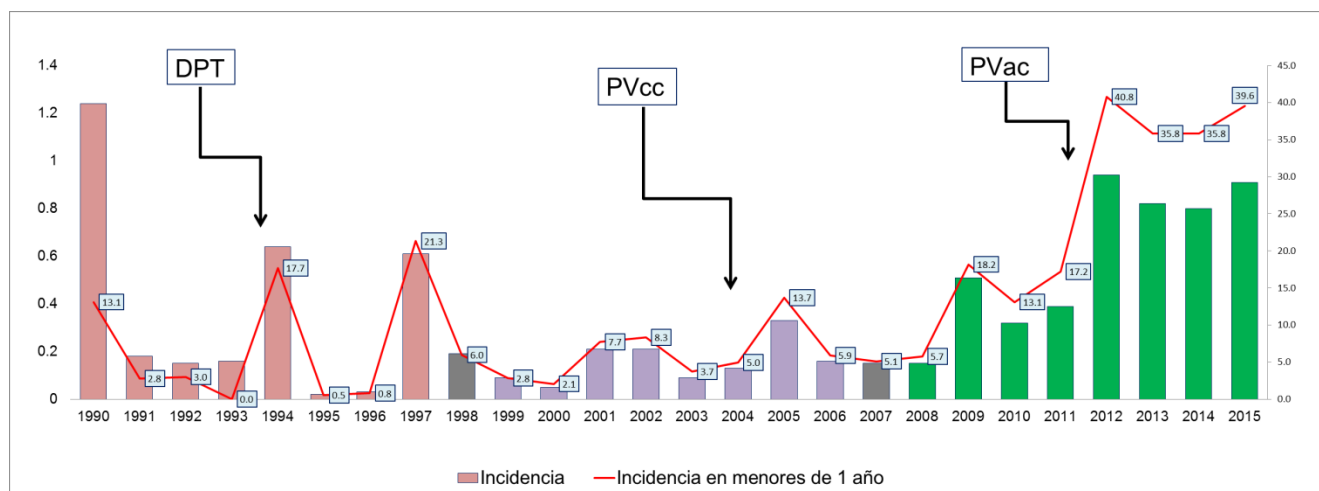
Fuente: Anuarios de Morbilidad. Sistema Nacional de Vigilancia SINAVE
 Proyecciones de población Consejo Nacional de Población (CONAPO)
 Disponible en: [http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Proyecciones_Datos]
 Tasa por 100,000 habitantes

1.2 Riesgo de enfermarse en menores de un año de edad y en población de todos los grupos de edad.

Si comparamos el promedio de la incidencia de los años de cada periodo en todos los grupos de edad con el promedio de incidencia en niños menores de un año de edad, observamos que en el periodo de 1990 a 1996 el promedio de incidencia aumentó de 0.38 a 7.4 por 100,000 habitantes, en el periodo de 1999 a 2006 el promedio de incidencia aumentó de 0.16 a 6.1 por 1000,000 habitantes

Cabe destacar que en estos dos periodos la incidencia por todos los grupos de edad y la incidencia en menores de un año, tenían un comportamiento similar, sin embargo en el tercer periodo de 2008-2015 se observó aumento en el promedio de incidencia de 0.61 a 25.8 por 100,000 habitantes. Se observó como la incidencia en menores de un año sobre pasa la incidencia por todos los grupos de edad. (Gráfica 15)

Gráfica 15. Comparación de incidencia de Tos ferina, en tres periodos de tiempo simétricos con respecto al tipo de vacuna utilizada. Menores de un año y todos los grupos de edad México 1990 – 2015.



Fuente: Anuarios de Morbilidad. Sistema Nacional de Vigilancia SINAVE
 Proyecciones de población Consejo Nacional de Población (CONAPO)
 Disponible en: [http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Proyecciones_Datos]
 Tasa por 100,000 habitantes

1.3 Riesgo de enfermarse de Tos ferina en los tres periodos de estudio, considerando el diagnóstico por laboratorio.

Debido a que a partir del año 1995 tuvimos información disponible de los casos diagnosticados con la comprobación del diagnóstico de Tos ferina por laboratorio, específicamente por cultivo, se comparó el número de casos confirmados en los tres últimos años de cada periodo de estudio y el riesgo de enfermarse con respecto al periodo estudiado encontrando lo siguiente:

Tomando como referencia al primer periodo (1995 a 1997) el riesgo de enfermarse fue mayor en el segundo periodo (OR 2.33, IC 95% 1.29-4.18, p=0.00359004), y en el tercer periodo (OR 10.35, IC 95% 6.19 - 17.29, p=0.000000). Cuadro XIV

Tomando como referencia al segundo periodo (2004 al 2006) el riesgo de enfermar fue mayor en el tercer periodo (OR 4.44, IC 95% 3.11-6.35, p=0.000000), confirmándose menor riesgo de enfermar en el primer periodo.

Cuadro XIV. Riesgo de enfermar de Tos ferina en los últimos tres años de cada periodo de estudio. Menores de un año de edad. México 1995-2015.

Casos confirmados por laboratorio* Menores de 1 año						
Comparación de los últimos 3 años de cada periodo. Referencia periodo 1						
Periodo de estudio	Población	Casos	No casos	OR	IC 95%	P
1995-1997	2,258,465	16	2,258,449	1	-	-
2004-2006	2,241,471	37	2,241,434	2.33	(1.29-4.18)	0.00359004
2013-2015	2,249,968	165	2,249,803	10.35	(6.19-17.29)	0.0000000000
Comparación de los últimos 3 años de cada periodo. Referencia periodo 2						
Periodo de estudio	Población	Casos	No casos	OR	IC 95%	P
2004-2006	2,241,471	37	2,241,434	1	-	-
1995-1997	2,258,465	16	2,258,449	0.43	(0.24-0.77)	0.00359
2013-2015	2,249,968	165	2,249,803	4.44	(3.11-6.35)	0.000000

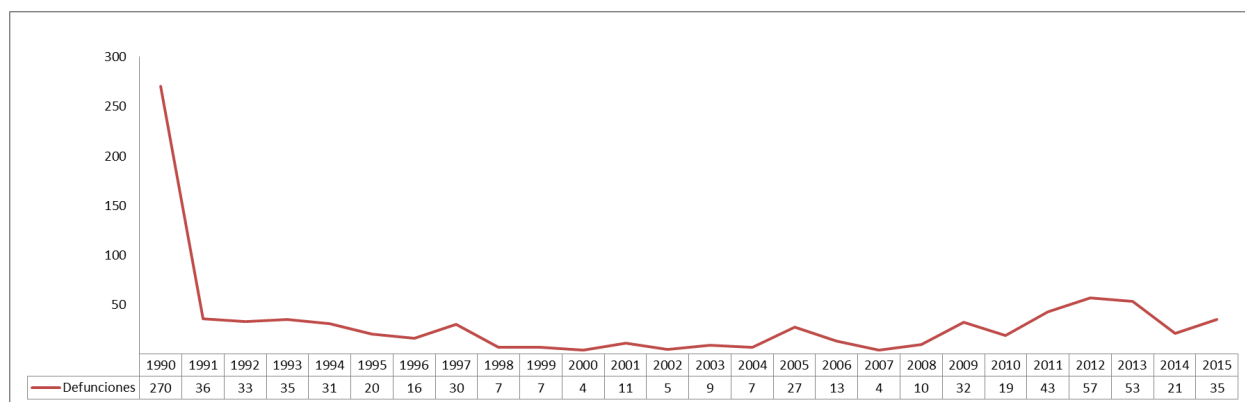
Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Epidemiología
Sistema Único de Vigilancia Epidemiológica (SUIVE)

*Se comparó únicamente los casos confirmados por cultivo, ya que fue la única prueba que en común fue realizada en los tres Periodos de estudio.

1.4 Número de defunciones por año y periodo analizado

En la figura 21 se observa disminución en el número de defunciones observándose pequeños incrementos tanto en el segundo como en el tercer periodo (1999-2006 y 2008-2015).

Gráfica 16. Defunciones en menores de un año de edad. México. 1990-2015.

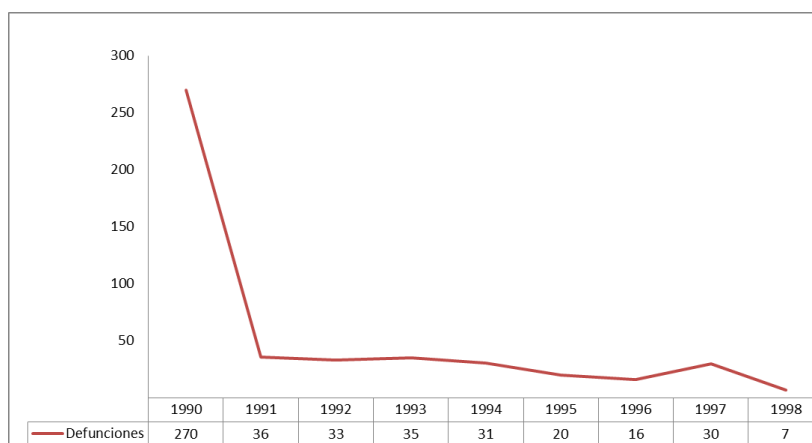


Fuente: Cubos DGIS

En periodo de 1990 a 1996 hubo en promedio 59 defunciones en menores de un año de edad, para el siguiente periodo se observó descenso a 10 defunciones en promedio en todo el periodo, disminuyendo de 270 defunciones en 1990 a 4 defunciones en 2007, sin embargo en el tercer periodo se observó nuevamente un aumento en las defunciones en menores de un año de edad incrementando de 10 en 2008 a 35 en 2015 con un promedio de 34 defunciones en todo el periodo

Del periodo de 1990 a 1998 se observaron más defunciones por Tos ferina que en otros periodos. El año con más defunciones fue 1990 con 270 defunciones en menores de un año de edad, posteriormente se observó un descenso que se mantuvo constante en todo el periodo. (Gráfica 17)

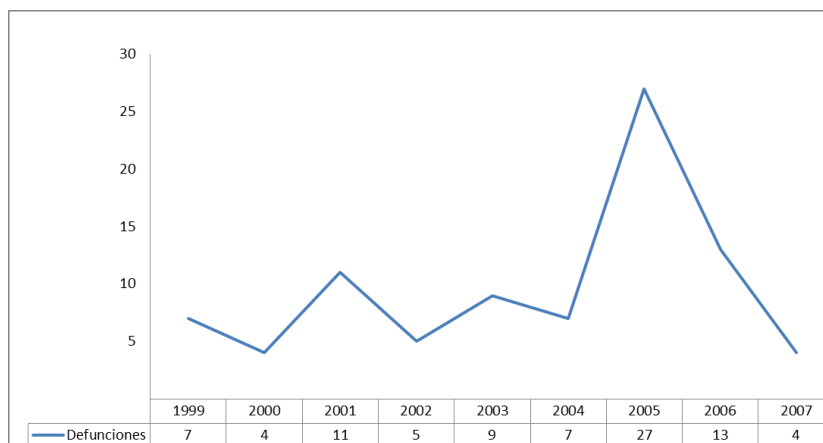
Gráfica 17. Defunciones en menores de un año de edad en el primer periodo de estudio. México. 1990-1998



Fuente: Cubos DGIS

En el periodo de 1999 a 2006, fue un periodo que permaneció estable, sin embargo aumentó de 7 defunciones en 1999 a 13 defunciones en 2006. Algunos años presentaron más defunciones que otros. En 2001 fueron 11 defunciones y en 2005 se presentaron 27 defunciones. (Gráfica 18)

Gráfica 18. Defunciones en menores de un año de edad en el segundo periodo de estudio. México. 1999-2007

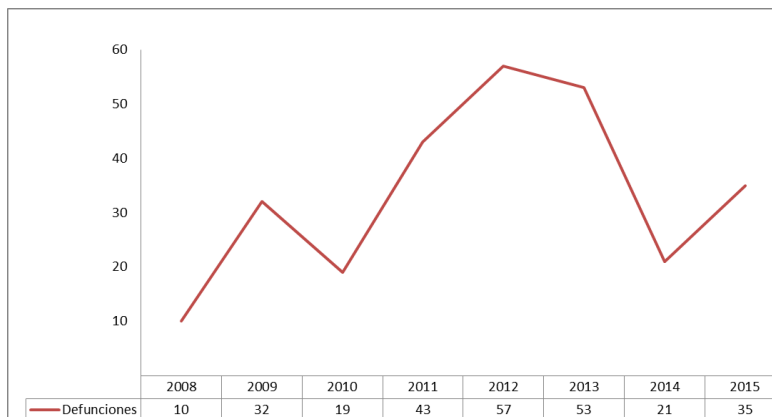


Fuente: Cubos DGIS

Para el tercer periodo las defunciones aumentaron de 10 defunciones en 2008 a 35 en 2015, sin embargo hubo años en los que se presentaron más defunciones que en otros años como 2011 con 43 defunciones y 2012 en donde hubo hasta 57 defunciones.

Gráfica 19. Defunciones en menores de un año de edad en el tercer periodo de estudio.

México. 2008-2015



Fuente: Cubos DGIS

Debido a que en algunos años el número de defunciones superó al número de casos, no fue posible analizar la letalidad por grupo de edad, año y periodo de análisis, sin embargo a partir de la letalidad estimada en menores de un año por la OPS (4%) se calculó el subregistro probable de casos de Tos ferina por año.

A partir del análisis del número de casos y defunciones por año en cada período, se estimó el subregistro, mediante el cálculo del cociente del promedio de defunciones en el periodo entre el indicador de letalidad de la OPS (0.04), lo que permitió obtener el número de casos probablemente existentes en el periodo y estimar la proporción del subregistro.

En el cuadro XVI se observa que la proporción del sub registro ha disminuido entre 1990 y 2015, en el primer periodo se observó la mayor proporción de subregistro con respecto al segundo y al tercer periodos.

Cuadro XV. Proporción de sub registro estimado en menores de un año. México, 1990-2015

Periodo de estudio	Menores 1 año		
	Promedio de casos notificados <1 año	Subregistro	
		Casos estimados menores 1 año*	Proporcion de subregistro
1990-1997	188	1472	79.81
1999-2006	141	259	45.05
2008-2015	572	844	34.62

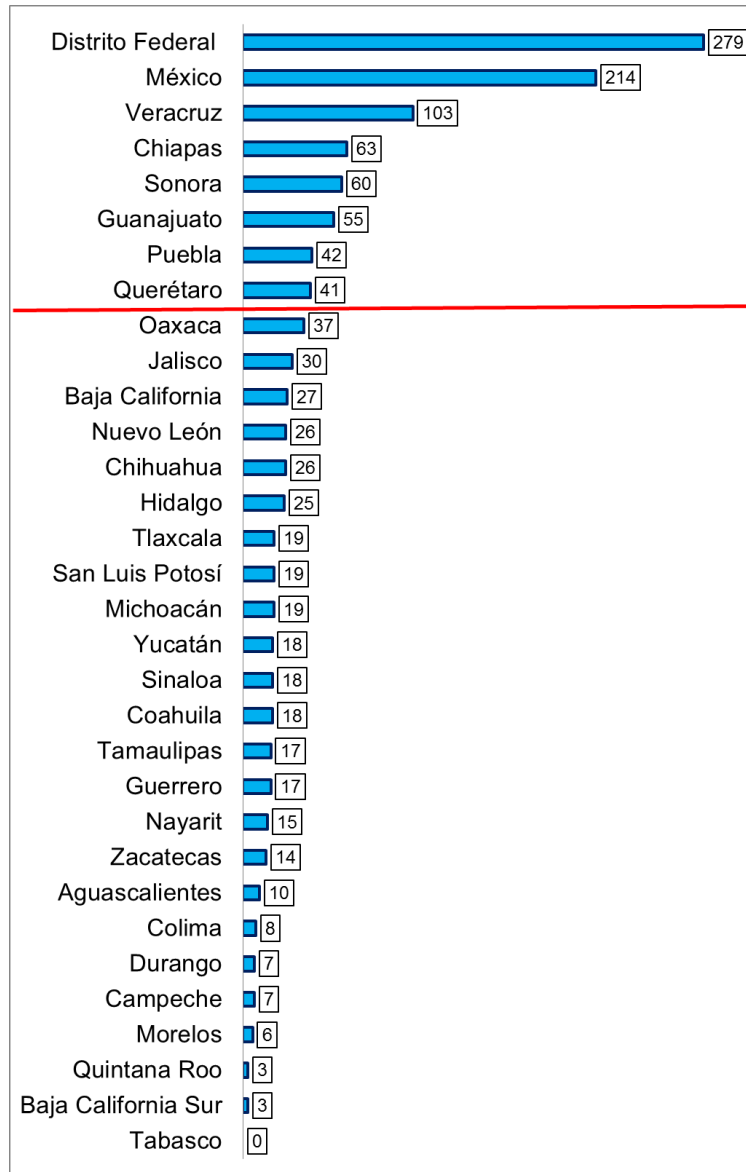
Fuente: Cubos DGIS Alerta epidemiológica OPS

*A partir de la tasa de letalidad estimada por la OPS en menores de un año de 0.04% y del número de defunciones ocurridas en México (Cubos DGIS) en los periodos analizados

2. Espacio.

2.1 Frecuencia de casos por entidad federativa en los tres periodos de tiempo analizados.

Gráfica 20. Total de casos de Tos ferina por Entidad Federativa. México. 1992-1997

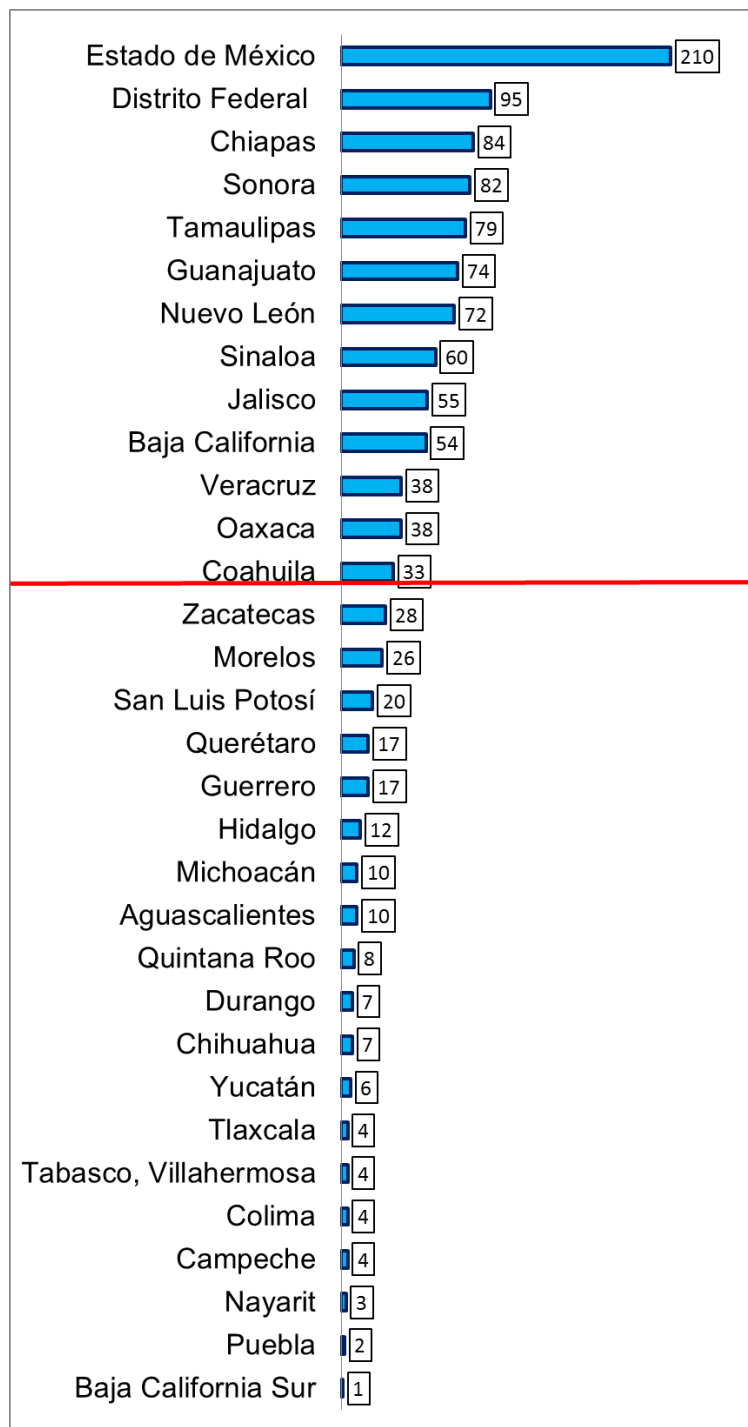


En el periodo de 1992-1997, las entidades federativas que más presentaron casos, fueron el Distrito Federal, Estado de México, Veracruz, Chiapas, Sonora, Guanajuato, Puebla, Querétaro, superando la media nacional.

Los diez estados de la República Mexicana con el mayor número de casos, son los que reportaron hasta el 74.1% de todos los casos del país. (Gráfica 20)

Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Epidemiología Sistema Único de Vigilancia Epidemiológica (SUIVE)

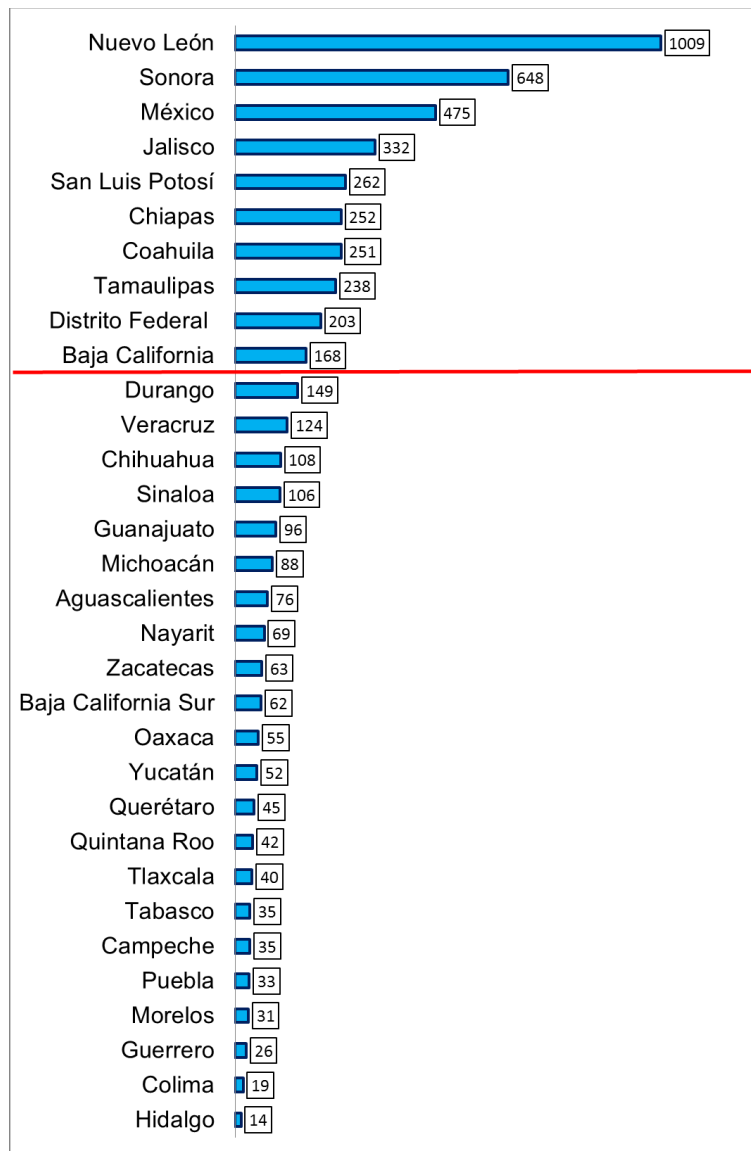
Gráfica 21. Total de casos de Tos ferina por Entidad Federativa. México. 1999-2006



De 1999 al 2006 Estado de México, Distrito federal, Chiapas, Sonora, Tamaulipas, Guanajuato, Nuevo León, Sinaloa, Jalisco, Baja California, Veracruz, Oaxaca fueron las entidades federativas que superaron la media nacional. (Gráfica 21)

Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Epidemiología Sistema Único de Vigilancia Epidemiológica (SUIVE)

Gráfica 22. Total de casos de Tos ferina por Entidad Federativa en el periodo 2008-2015



En el tercer periodo de estudio del 2008 al 2015 Nuevo León, fue la entidad federativa que reportó mayor número de casos, seguidos de Sonora, Estado de México, Jalisco, San Luis Potosí, Chiapas, Coahuila, Tamaulipas, Distrito Federal, y Baja California los cuales ocuparon los diez estados con mayor número de casos, y reportaron hasta el 73.7% del total de los casos del país para este periodo.

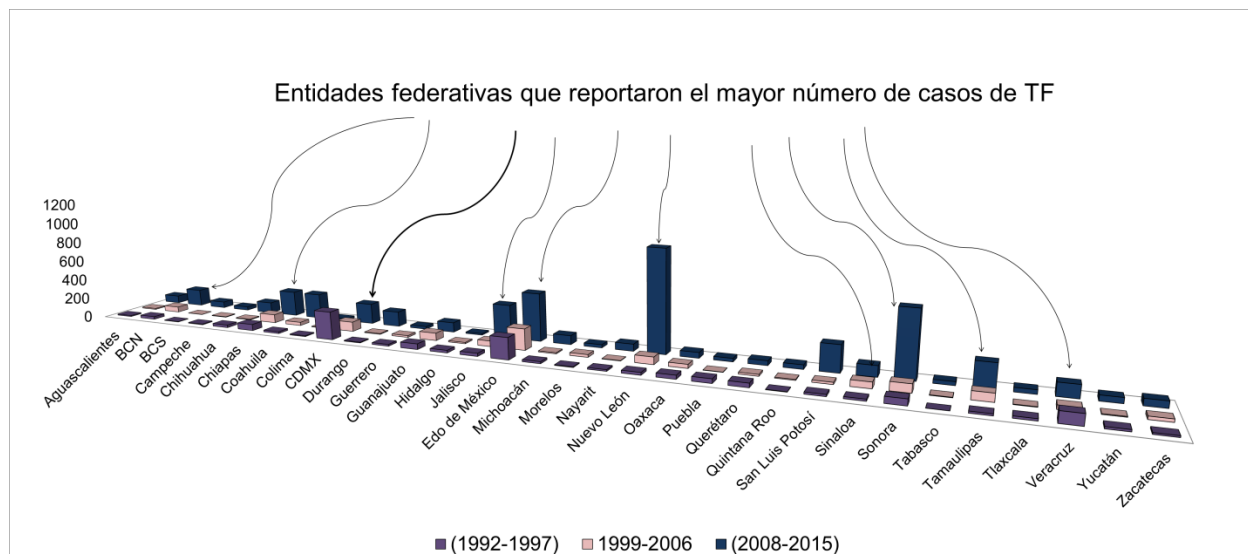
(Gráfica 22)

Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Epidemiología Sistema Único de Vigilancia Epidemiológica (SUIVE)

2.2 Entidades federativas con el mayor número de casos de Tos ferina en los tres periodos analizados

Existen algunos estados de la república que se caracterizaron por tener siempre tasas de incidencia mayores con respecto al resto del país. Como se muestra en la gráfica 23, estas entidades federativas son Baja California Norte, Chiapas, Ciudad de México, Estado de México, Nuevo León, Sonora y Veracruz.

Gráfica 23. Entidades federativas con el mayor número de casos de Tos ferina. México 1990 – 2015



Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Epidemiología, Sistema Único de Vigilancia Epidemiológica (SUIVE)

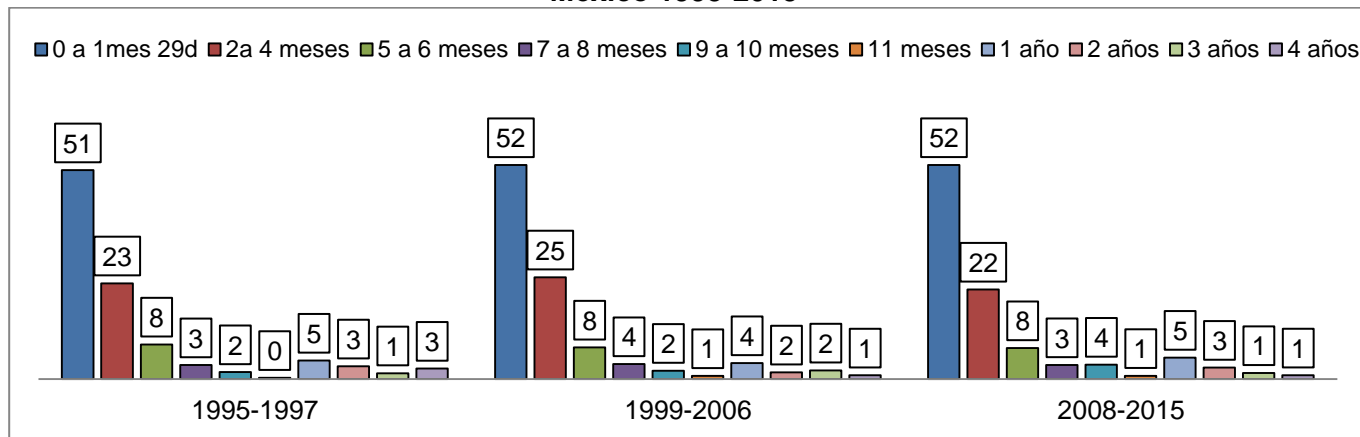
3. Persona

3.1 Proporción de casos de Tos ferina por grupo de edad y por periodo analizado

La gráfica 24 muestra que en los tres periodos de tiempo estudiados, el grupo más afectado fue el grupo de 0 a 2 meses de edad, disminuyendo en los siguientes grupos de edad. Es importante destacar que estos casos incluyen los diagnosticados por tanto por evaluación clínica y estudios de laboratorio.

El siguiente grupo de edad que presenta más casos son los menores de 2 a 4 meses, y los niños de 5 a 6 meses.

Gráfica 24. Proporción de casos de Tos ferina en niños menores de un cinco años. México 1995-2015

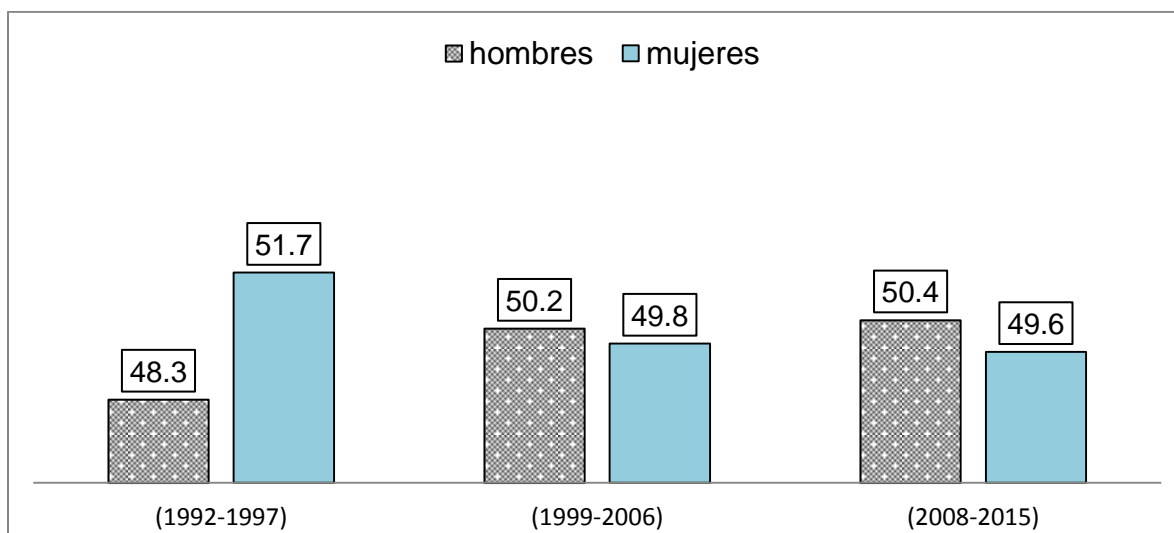


Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Epidemiología, Sistema Único de Vigilancia Epidemiológica (SUIVE)

3.2 Proporción de casos de Tos ferina por sexo y por periodo analizado en menores de 5 años.

Con respecto al sexo se observa que los hombres pueden enfermar casi en la misma proporción que las mujeres, y en los tres periodos se observan similares.

Gráfica 25. Proporción de niñas y niños menores de cinco años que enfermaron de Tos ferina. México. 1992-2015



Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Epidemiología, Sistema Único de Vigilancia Epidemiológica (SUIVE)

3.3 Frecuencia de manifestaciones clínicas.

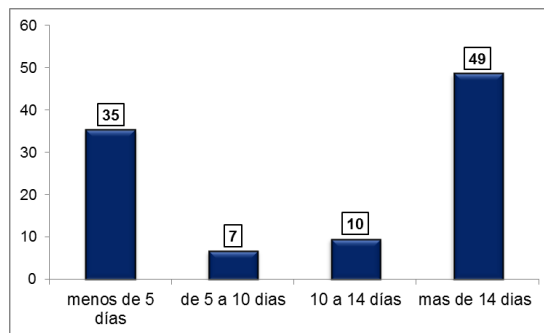
En los últimos años se ha observado que la duración de la tos es menor con respecto a los casos ocurridos en años previos, independientemente del estado vacunal. En el periodo de 1990-2006, la mayoría de los casos referían que la duración de la tos era mayor a 14 días sin embargo en el tercer periodo de 2008 al 2015 la mayoría de los casos refirió que la tos duró menos de cinco días al momento del primer contacto con personal de salud. (Cuadro XVI)

Cuadro XVI. Duración de la tos en los casos estudiados de 1992-2015

DURACION DE LA TOS					
	menos de 5 días	de 5 a 10 días	10 a 14 días	mas de 14 días	Total
1990-1997	35%	7%	10%	49%	100%
1999-2006	12%	26%	23%	39%	100%
2008-2015	33%	28%	20%	20%	100%

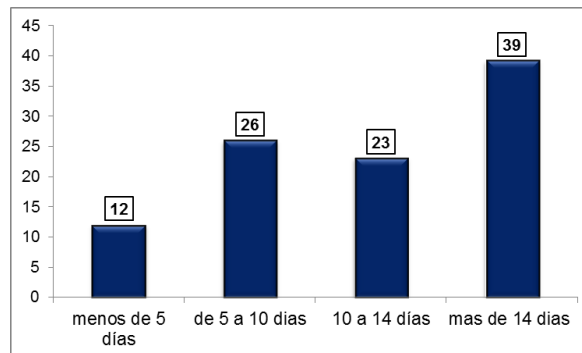
Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Epidemiología, Sistema Único de Vigilancia Epidemiológica (SUIVE)

Gráfica 26. Duración de la tos en los casos estudiados de 1990-1997



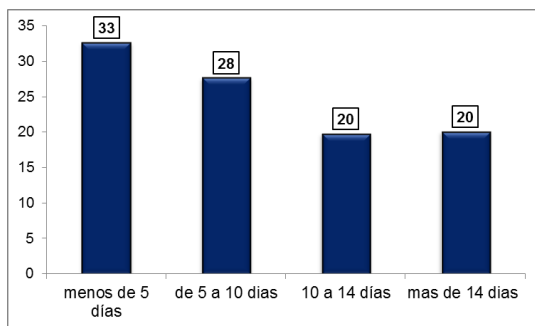
Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Epidemiología. Sistema Único de Vigilancia Epidemiológica (SUIVE)

Gráfica 27. Duración de la tos en los casos estudiados de 1999-2006



Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Epidemiología. Sistema Único de Vigilancia Epidemiológica (SUIVE)

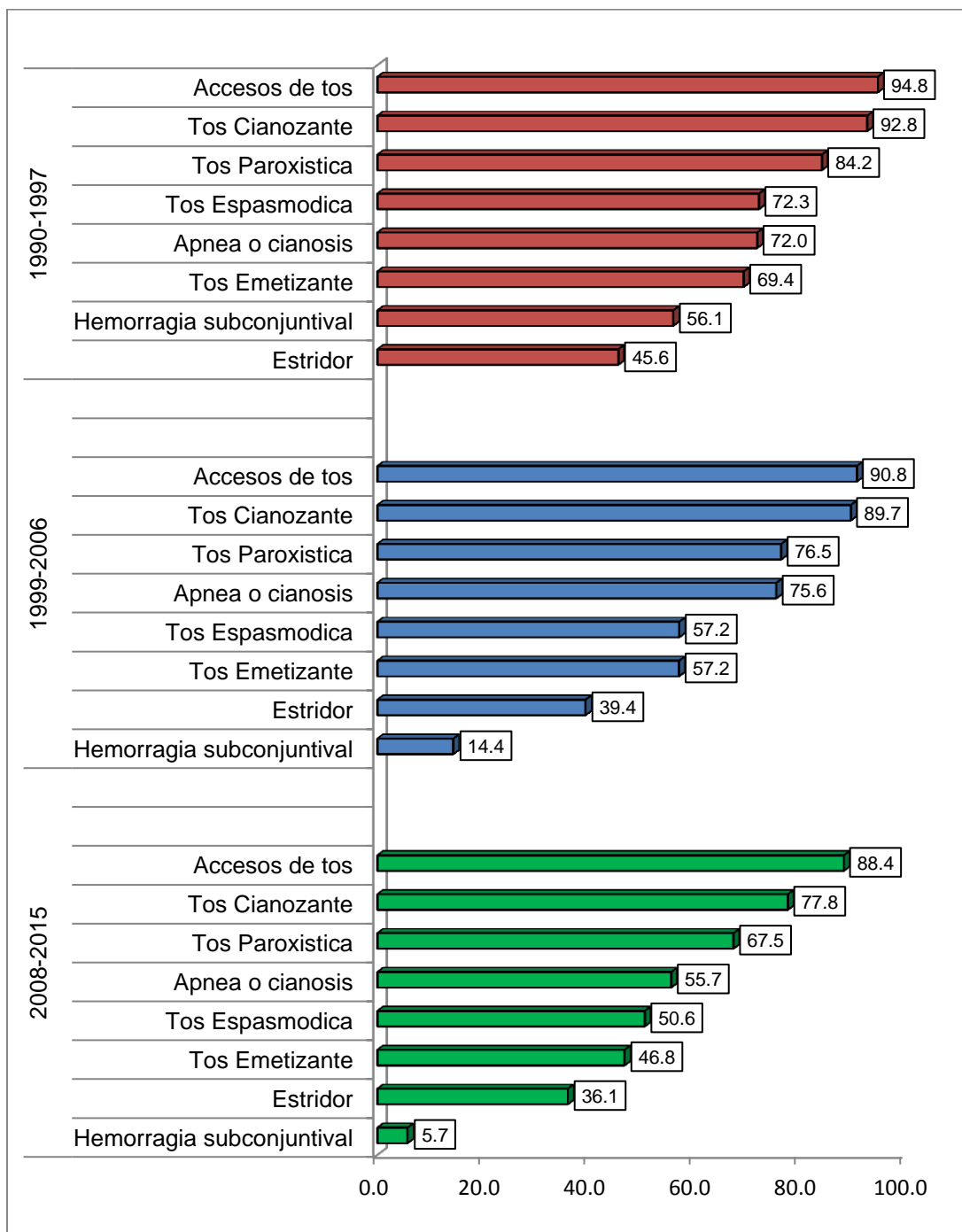
Gráfica 28. Duración de la tos en los casos estudiados de 2008-2015



Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Epidemiología. Sistema Único de Vigilancia Epidemiológica (SUIVE)

Dentro de las manifestaciones clínicas que caracterizan a la Tos ferina, en los tres periodos de tiempo simétricos, la tos en accesos y la tos cianozante es lo que más caracteriza a los casos probables ingresados al sistema de vigilancia epidemiológica como se observa en la gráfica 29. El estridor, la apnea y la cianosis se observan en menor proporción en los periodos de 1999-2006 y del 2008 al 2015 con respecto al periodo de 1990-1997. Así mismo la hemorragia conjuntival es la que se observa con menor frecuencia sobre todo en el tercer periodo.

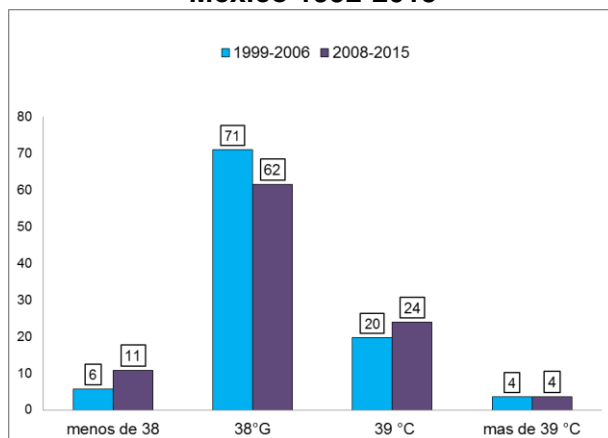
Gráfica 29. Manifestaciones que se presentaron con mayor frecuencia en niños menores de cinco años con Tos ferina. México. 1992-2015



Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Epidemiología, Sistema Único de Vigilancia Epidemiológica (SUIVE)

Con respecto a la fiebre, la información disponible fue solo para dos periodos, 1999-2006 y 2008 al 2015. Evidenciándose que la mayoría (cuanto en %) de los menores de cinco años presentan fiebre de hasta 38°C

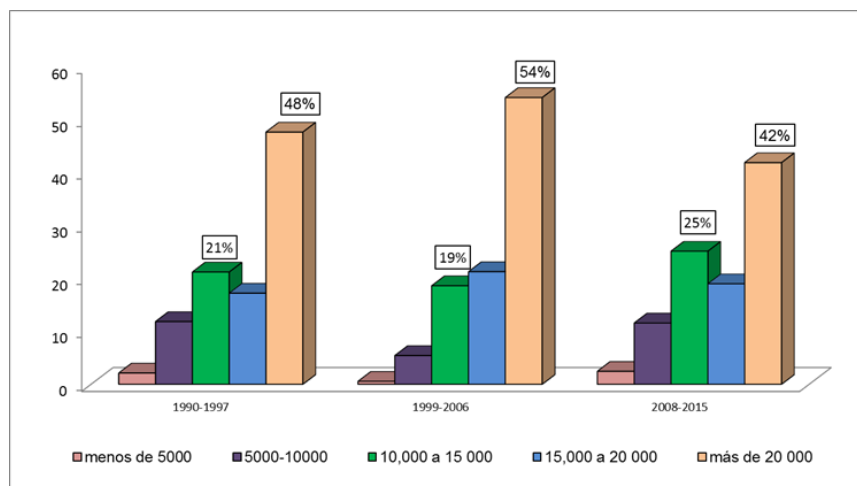
Gráfica 30. Presencia de Fiebre en niños menores de cinco años con Tos ferina. México 1992-2015



Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Epidemiología. Sistema Único de Vigilancia Epidemiológica (SUIVE)

Con respecto de cuantificación de leucocitos observamos que en los tres periodos la mayoría de los casos presentan más de 20 000 leucocitos, sin embargo en el tercer periodo se observa un ligero aumento en el número de casos que reportaron haber elevado solo de 15 000 a 20 000 leucocitos. En los tres periodos se reportó predominio de linfocitos de más del 50% en la mayoría de los casos.

Gráfica 31. Cantidad de Leucocitos como apoyo diagnóstico en niños menores de cinco años con Tos ferina. México 1992-2015



Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Epidemiología. Sistema Único de Vigilancia Epidemiológica (SUIVE)

Si bien el objetivo de este proyecto terminal no es conocer las coberturas de vacunación, de vacuna anti Tos ferina en México, con los datos obtenidos en el sistema de vigilancia podemos comparar los casos prevenibles y no prevenibles de Tos Ferina tomando como referencia al menos una dosis de vacuna anti *pertussis* y observamos que en los tres periodos se han mantenido la misma proporción de casos programáticamente prevenibles de los no prevenibles.

4. Comportamiento Epidemiológico

4.1 Casos programáticamente prevenibles y no prevenibles

Cuadro XVII. Casos programáticamente prevenibles y no prevenibles

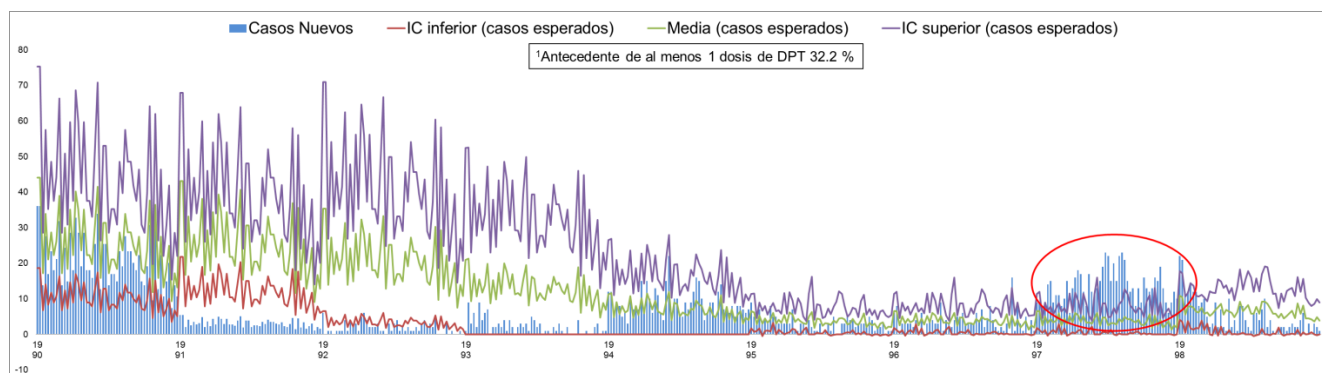
Menores de 1 año Año			
Periodo	Casos	Programáticamente	
		Prevenibles	No prevenibles
1990-1997	16	12 (75%)	4 (25%)
1990-2006	30	22 (73%)	8 (27%)
2008-2015	148	107 (72%)	41 (28%)

Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Epidemiología. Sistema Único de Vigilancia Epidemiológica (SUIVE)

4.2 Comportamiento endémico y epidémico de la Tos ferina en los tres periodos analizados

En la gráfica 32 se observa el comportamiento de la enfermedad en el corredor endémico del periodo de 1990 a 1998, observándose exacerbaciones epidémicas al inicio del periodo invernal de 1997 las que se extendieron hasta el periodo de 1998, en este periodo las barras de casos en color azul claro muestran que en ninguna semana se presentó silencio epidemiológico

Gráfica 32. Corredor endémico de tipo logarítmico de Tos ferina. México. 1990-1998

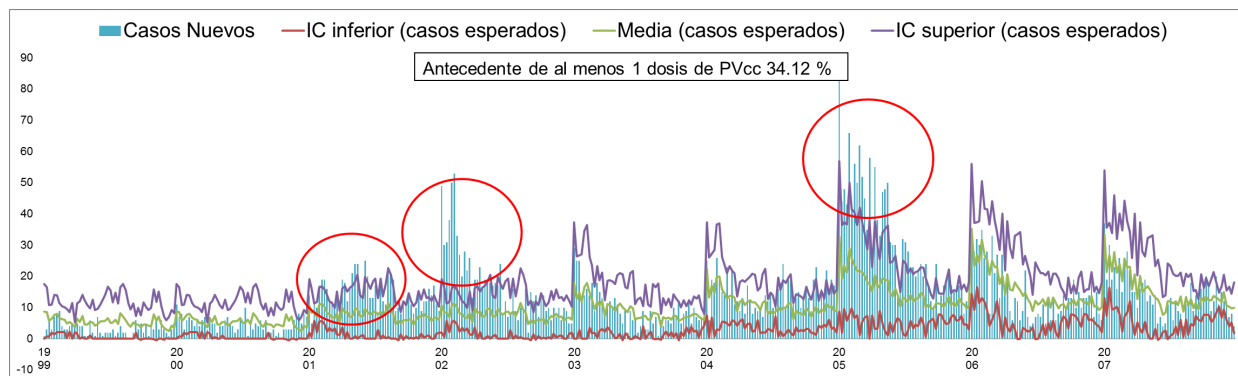


Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Epidemiología. Sistema Único de Vigilancia Epidemiológica (SUIVE)

¹ Información de 1990 y 1991 no disponible

En el segundo periodo se observa que 2001, 2002 y 2005, fueron años epidémicos. En este periodo se repite el comportamiento estacional referido en el periodo anterior. No se identificó silencio epidemiológico en este periodo.

Gráfica 33. Corredor endémico de tipo logarítmico de Tos ferina. México. 1999-2007

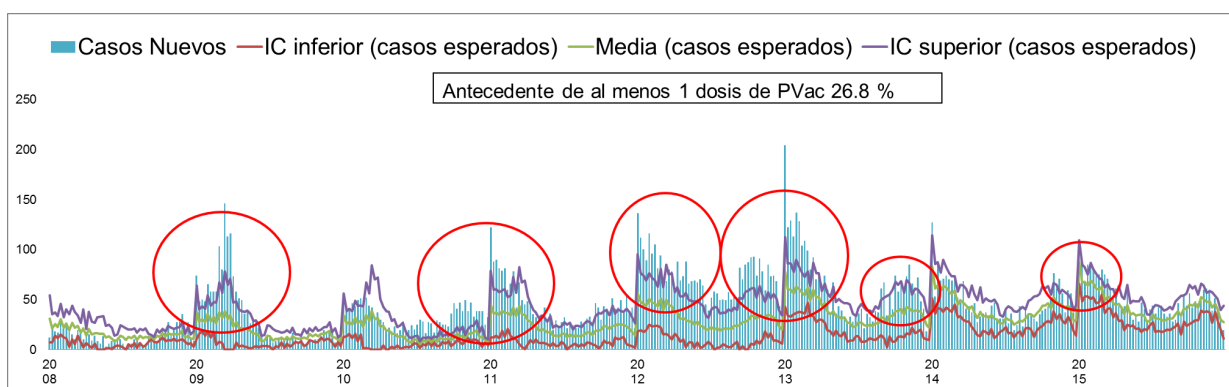


Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Epidemiología, Sistema Único de Vigilancia Epidemiológica (SUIVE)

Para el periodo de 2008 al 2015 es en donde se observan más años epidémicos con respecto a los dos periodos previos. Las exacerbaciones epidémicas se presentaron en 2009, 2010, 2011, 2012, y 2013, 2014 y 2015.

En la gráfica 34 se muestra que los picos epidémicos siguieron un patrón fundamentalmente de tipo invierno-primavera, en los años 2012 a 2014 la mayoría de los casos se presentaron en la zona de alerta y en la zona epidémica.

Gráfica 34. Corredor endémico de tipo logarítmico de Tos ferina. México. 2008-2015



Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Epidemiología, Sistema Único de Vigilancia Epidemiológica (SUIVE)

Discusión

El sistema de Vigilancia epidemiológica de Tos ferina en México ha tenido modificaciones a través de los años. Se ha observado un mayor número de casos probables que ingresan al sistema, y la mayoría son clasificados. Son confirmados como tos ferina hasta el 30.8% de los casos ingresados al sistema, y descartados hasta un 69.2%, dejándolos como Síndrome Coqueluchoide, con una proporción menor al 1% de pérdidas al seguimiento, lo que refleja el fortalecimiento continuo del sistema de vigilancia y del flujo de la información.

Debido a las características propias de *B. pertussis* en donde existe aclaramiento de la bacteria en las siguientes tres semanas independientemente del tratamiento,² es de suma importancia continuar estimulando la notificación oportuna y el estudio oportuno de los casos ingresados al sistema.

Si bien el objetivo de este proyecto terminal no es la evaluación del sistema de vigilancia epidemiológica, la mejora continua de los indicadores, que incluyen realizar la notificación oportuna, tener un mayor número de casos con estudio oportuno, mayor cantidad de casos con muestras así como mayor cantidad de casos con muestras tomadas a contactos, envío oportuno de muestras al laboratorio, y resultado oportuno de laboratorio y clasificación oportuna favorece la disminución del subregistro el cual limita el conocimiento de la carga real de la enfermedad, tanto en México como a nivel mundial.^(3,26)

Se identificó aumento de casos de Tos ferina en el periodo de 2008 al 2015, mismo que afecta principalmente a los menores de cinco años y de estos a los menores de un año. Los demás grupos etarios no mostraron un aumento de casos considerable.

A pesar de este aumento en la incidencia en los niños menores de un año la mortalidad para este grupo de edad aún sigue baja en un rango que va de 0.4 a 1.6 por 100,000 habitantes. La menor notificación se presentó en el periodo de 1990 al 1997, y al realizar la estimación del sub registro de los casos a partir de la letalidad estimada por la OPS/OMS observamos que en el mismo se presentó la mayor proporción de sub registro de casos.²⁴

La información sobre el estudio individual de casos no estuvo disponible para los años 1990 a 1994, sin embargo tanto para el segundo, como para el tercer periodo se contó con la información epidemiológica.

El estudio individual de casos presentó imprecisión en la documentación del antecedente vacunal en los menores de cinco años, situación crítica en los menores de un año, aun así aproximadamente el 75% de los casos en menores de un año ocurridos en cada periodo no habían sido vacunados.

De los que habían recibido alguna dosis de vacuna no se documentó en la mayoría de niños cuantas dosis tenían ni la fecha de aplicación de la última dosis, lo cual es relevante considerando que algunos casos pudieron ser vacunados en el periodo de incubación del padecimiento, por lo que deberían identificarse como no vacunados. El fortalecimiento de los datos obtenidos en el estudio individual de casos especialmente del antecedente de vacunación permitiría tener una idea de la proporción de casos con falla vacunal.

Aunque poco significativo se han observado aumento de casos principalmente en los grupos de 15 a 24 años, y de 25 a 64 años, sobre todo del periodo de 2008-2015, lo cual puede ser explicado por el agotamiento de la inmunidad inducida por las vacunas anti pertussis.²⁵

Con los datos obtenidos hasta el momento no podemos identificar una causa específica de este aumento, ya que existen factores como las coberturas de vacunación que intervienen en la ocurrencia de una enfermedad prevenible por vacunación. Si bien el objetivo de este proyecto terminar no es directamente conocer las coberturas de vacunación, es muy importante no perder de vista que tanto la no vacunación, como la vacunación no oportuna es el factor más importante para el aumento de casos de esta enfermedad.

Otro factor importante fue la introducción de nuevos métodos diagnósticos, altamente sensibles como la PCR y PCR en tiempo real, si bien no en todos los periodos se contaba con estos procedimientos, en el periodo en el que se introdujeron es en donde se observó coincidentemente un mayor número de casos. Sin embargo, cuando se analizaron los datos de los casos confirmados únicamente por cultivo positivo en los tres periodos, se encontró también un comportamiento ascendente del número de casos en el tercer periodo, lo que podría estar relacionado con la mejoría en el sistema de vigilancia epidemiológica con mayor notificación de casos probables y menor sub registro.

Para analizar el riesgo de enfermar por Tos ferina en cada periodo, se consideraron los casos confirmados por cultivo positivo en los últimos tres años de cada periodo. Al tomar como referencia los casos ocurridos en el primer periodo, se encontró mayor riesgo de enfermar en el segundo periodo (OR 2.33, IC 95% 1.29-4.18, $p=0.00359004$) y en el tercer periodo (OR 10.35, IC 95% 6.19 - 17.29, $p=0.000000$), siendo estas diferencias estadísticamente significativas.

Cabe señalar que el primer periodo correspondió a la vacunación exclusiva en el PVU de la vacuna DPT, el segundo periodo de la vacuna PVcc y el tercer periodo de la vacuna PVac. Si bien no puede concluirse que este comportamiento sea atribuible a los cambios de vacuna se ha documentado en la literatura que las vacunas antipertussis acelulares son menos inmunogénicas que las vacunas de células completas.²

Según las Encuestas Nacionales de Salud realizadas en México, la cobertura de vacunación antipertussis ha aumentado en los periodos analizados. Según la Encuesta Nacional de Salud (ENSA 2000) la cobertura de vacunación para vacuna pentavalente en menores de un año fue 26.6%. Según la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2006) la cobertura de vacuna pentavalente aumentó a 56.8%, y en el 2010 según la Encuesta Nacional de Cobertura de Vacunación (ENCOVA 2010) la cobertura de vacunación aumentó a 70.8%. Lo anterior es evidencia una mejoría de la cobertura y la fortaleza del Programa Nacional de Vacunación.²⁶

Sin embargo para el año 2012 la cobertura de vacuna pentavalente acelular obtenida en la Encuesta Nacional de Salud y Nutrición (ENSANUT 2012) la cobertura disminuyó a 59.4% lo cual podría sugerir una asociación con las exacerbaciones epidémicas documentadas en el corredor endémico logarítmico del periodo 2008-2015.(25,28)

El análisis mediante corredores endémicos permitió conocer los años epidémicos en los tres periodos, observándose mayor número de exacerbaciones epidémicas en el segundo y en el tercer periodo, lo que hace evidente la necesidad de aumentar la cobertura de vacunación al menos al 95%.

En algunos años epidémicos la enfermedad tuvo un comportamiento estacional que inició en las semanas epidemiológicas de invierno y se mantuvo en el periodo de primavera y prolongándose en algunos años al inicio del verano para después declinar.

Este comportamiento se observó especialmente en los años 1997, 1998, 2001, 2002, 2005, 2009, 2011, 2012, 2013, 2014 y 2015, lo que coincide con el comportamiento definido en la literatura.² Con respecto a la mortalidad, si bien la tasa no se ha visto afectada considerablemente, en número de las defunciones por Tos ferina han aumentado en el último periodo, lo cual es explicable debido a que aumentaron los casos.

El grupo más afectado fue el de menores de un año, debido quizá a las características propias de este grupo de edad, en donde la insuficiencia respiratoria que no es tratada adecuadamente puede ser mortal, es por eso que en otros grupos de edad no se ve aumento de las defunciones.

Con respecto a las entidades federativas en donde persiste la circulación de *B. pertussis*, o que son estados repetidores de alta incidencia de Tos ferina se encuentra Baja California, Chiapas, Ciudad de México antes Distrito Federal, Estado de México, Nuevo León, Sonora y Veracruz, es quizá en donde se deben reforzar las acciones de vacunación.

No se identificaron variaciones relevantes en las manifestaciones clínicas en ninguno de los periodos analizados.

Conclusiones

Los resultados obtenidos sugieren que el comportamiento epidemiológico de la tos ferina se ha mantenido estable en los tres periodos analizados afectando principalmente a los menores de un año los cuales presentan mayor número de defunciones y tasa de mortalidad que los niños de 1 a 4 años.

Aunque se han presentado aumento de los casos en todos los grupos de edad, el peso de la incidencia en los adultos es menor al de los menores de un año y de uno a cuatro años, sin embargo podría ocurrir que los adolescentes y adultos presentaran riesgo de reinfección asintomática por *B pertussis* por lo que como está documentado en la literatura podrían actuar como fuente de infección de los menores de cinco años, especialmente los menores de un año, por lo que el grupo prioritario de prevención debe ser el grupo de menores de un año con estrategias de seguimiento de esquema incompleto en el grupo de 1 a 4 años de edad y aplicación oportuna de las dosis de refuerzo.¹⁷

La información generada no permite asumir que el mayor número de casos sea atribuible a la aplicación de la vacuna PVac en el último periodo de estudio, ya que simultáneamente aumentó la notificación y se introdujeron nuevas técnicas diagnósticas de mayor sensibilidad, por lo que se debe priorizar la vacunación oportuna y mejorar el estudio epidemiológico oportuno de los casos documentando con detalle los aspectos relacionados con el antecedente de vacunación, fecha de toma de muestra, en relación con el inicio del cuadro clínico y clasificación oportuna al cierre del estudio de caso.

Recomendaciones

1.- Establecer comunicación continua y reuniones periódicas con el CENSIA, donde se presente los casos nuevos de Tos ferina y se discuta la presencia o ausencia del antecedente de vacunación y se acuerden medidas de control basadas en vacunación y quimioprofilaxis para limitar la transmisión del padecimiento en la población. Disponibilidad de la información sobre el estado de vacunación, ya que los datos disponibles dependen de la información en la cartilla de vacunación y de la memoria de la madre.

2.- Promover la notificación oportuna y el estudio individual de casos asegurando el llenado completo y correcto de los formatos de investigación que permita la evaluación del cumplimiento de indicadores de vigilancia en reuniones periódicas donde se identifiquen áreas de oportunidad para la mejoría del sistema.

3.- Considerar la realización de un estudio de sensibilidad y especificidad de la definición operacional de caso probable y evaluar los criterios de confirmación por laboratorio considerando como estándar de oro al cultivo.

4.- Promover acciones de capacitación al personal médico, de enfermería y promotores de salud sobre las definiciones operacionales de caso sospechoso, probable descartado y confirmado, y estimular la notificación oportuna de los trabajadores de salud del área clínica a las jurisdicciones y otras estancias de notificación de acuerdo con la estructura de los servicios de salud hasta llegar a nivel nacional.

5.- Continuar fortaleciendo las acciones de vacunación hasta lograr mayores coberturas de vacunación independientemente del tipo de vacuna utilizada, asegurando una cobertura de al menos 95%.

Limitaciones del estudio

Debido a que en algunos años la información del estudio individual de casos estaba incompleta, no se logró estimar la proporción de casos con vacunación oportuna ni el número de dosis recibidas, tampoco se contó con datos de cobertura de vacunación disponibles al público por el CENSIA lo que limitó la posibilidad de estimar probabilidad de falla vacunal en los periodos estudiados. La información obtenida no permitió estimar el cumplimiento de indicadores de vigilancia epidemiológica en cada uno de los periodos.

Referencias

1. Carrada Bravo T, Gomez Orozco J, Luna Martinez J, Canales Lopez L. La tosferina y la vacunacion antitosferinosa. *Salud Pública Méx.* 1982;24(4):399–465.
2. Edwards KM, Decker MD. *Pertussis Vaccines*. Plotkin SA, Orenstein WA, Offit PA. *Vaccines*. 5th ed. Filadelfia, 2008; 467-517 p.
3. Secretaria de Salud, Subsecretaria de Prevención y Promoción a la Salud, Dirección General Adjunta de Epidemiología. Manual para la Vigilancia Epidemiológica de las Enfermedades Prevenibles por Vacunación [Internet]. IEPSA, Impresora y encuadernadora Progreso, S.A. de C.V; 2012 [cited 2016 Nov 23]. Available from: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/vig_epid_manuales/31_Manual_EPV.pdf
4. Subsecretaria de promoción y desarrollo, Instituto Nacional de Diagnóstico y referencias epidemiologicos Luis Angel Sapián López. Bordetella pertussis: Microbiología y diagnóstico. Publicación tecnica del INDRE No 5; 1992.
5. Organización Mundial de la Salud, UNICEF, Banco Mundial. Vacunas e inmunización: situación mundial, Tercera edición [Internet]. Ginebra, Organización Mundial de la Salud; 2010 [cited 2016 Nov 23]. Available from: http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/44210/1/9789243563862_spa.pdf
6. Gérvas J. Prevención cuaternaria en ancianos. *Rev Esp Geriatria Gerontol.* 2012;47(6):266–9.
7. Wendelboe AM, Van Rie A. Diagnosis of pertussis: a historical review and recent developments. *Expert Rev Mol Diagn.* 2006;6(6):857–64.
8. INDRE-DGE-Secretaría de Salud. lineamientos para la vigilancia epidemiológica de tos-ferina y síndrome coqueluchoide por laboratorio VERSIÓN NO. 01.INDRE, 2015. [Internet]. [cited 2016 Nov 23]. Available from: http://www.indre.salud.gob.mx/sites/indre/descargas/pdf/Lineamientos/lineamientos_para_la_vigilancia_de_tosferina_y_sindrome_coqueluchoide.pdf
9. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia, Secretaría de Salud. Manual de Vacunación 2008-2009 [Internet]. 2008 [cited 2016 Nov 23]. Available from: http://www.censia.salud.gob.mx/contenidos/descargas/vacunas/Manual_Vacunacion2008-2009b.pdf
10. Consejo Nacional de Vacunación. Lineamientos generales para la aplicación simultánea de vacunas 2007. Secretaría de Salud; 2007.
11. World Health Organization. Weekly epidemiological record Pertussis vaccines: WHO position paper – August 2015 [Internet]. World Health Organization Geneva; 2015 [cited 2016 Nov 23]. Available from: <http://www.who.int/wer/2015/wer9035.pdf?ua=1>
12. Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia. Manual de Enfermedades Respiratorias 2012 Prevención, diagnóstico y tratamiento [Internet]. Soluciones Gráficas Lithomat, S.A. de C.V.,; 2012 [cited 2016 Nov 23]. Available from: <file:///c:/users/tello%20lopez/downloads/manual%20de%20enfermedades%20respiratorias%20a%20gudas.%20%20prevencion%20diagnostico%20y%20tratamiento.pdf>
13. Secretaría de Salud. Manual para la vigilancia epidemiológica de difteria y tos ferina. 1994.

14. Secretaría de Salud, Subsecretaría de Prevención y Promoción de la Salud, Dirección General Adjunta de Epidemiología. Caminando a la excelencia 2001 2016. Manual Metodológico 2016 [Internet]. [cited 2016 Nov 23]. Available from: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/vig_epid_manuales/03_Manual_CAMEX_C.pdf
15. Hernández AM, Rivera AG, Aburto EL, Aldama PC, Sierra AS. Síndrome coqueluchoide y tos ferina: situación actual de la vigilancia epidemiológica. *Acta Pediátrica México*. 2005;26(5):257–69.
16. Centros para la prevención y el control de enfermedades CDC, HHS.gov Departamento de Salud y Servicios Humanos. Datos breves. Tos Ferina [Internet]. [cited 2016 Nov 23]. Available from: <http://www.cdc.gov/pertussis/fast-facts-sp.html>
17. Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud (OPS/OMS). Alerta Epidemiológica Tos Ferina (Coqueluche) 16 de noviembre 2012 [Internet]. Available from: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&gid=19325&Itemid=270
18. Suárez-Idueta L, Herbas-Rocha I, Gómez-Altamirano CM, Richardson-López Collada V. Tos ferina, un problema vigente de salud pública en México: Planteamiento de la necesidad para introducir una nueva vacuna. *Bol Méd Hosp Infant México*. 2012;69(4):314–20.
19. Centers for Disease Control and Prevention. Centers for Disease Control and Prevention. Manual for the surveillance of vaccine-preventable diseases [Internet]. Atlanta, GA,; 2008 [cited 2016 Nov 23]. Available from: <http://www.cdc.gov/vaccines/pubs/surv-manual/index.html>
20. SINAVE/DGE/SALUD/. Perfil Epidemiológico de las Enfermedades Prevenibles por Vacunación en México [Internet]. 2012 [cited 2016 Nov 23]. Available from: http://www.epidemiologia.salud.gob.mx/doctos/infoepid/publicaciones/2012/Monografias6_Prevenibles_por_Vacunacion_Mex_julio12.pdf
21. Ministerio de Salud Pública. Manual de normas técnico - administrativas, métodos y procedimientos de vacunación y vigilancia epidemiológica del programa ampliado de inmunizaciones (PAI) [Internet]. 2005 [cited 2016 Nov 30]. Available from: http://www.paho.org/ecu/index.php?option=com_docman&view=download&category_slug=inmunizaciones&alias=599-manual-de-normas-tecnico-administrativas-metodos-y-procedimientos-de-vacunacion-y-vigilancia-epid-1&Itemid=599&lang=en
22. Secretaria de Salud. Cubos dinámicos, Dirección General de Información en Salud [Internet]. Available from: http://www.dgis.salud.gob.mx/contenidos/basesdedatos/BD_Cubos_gobmx.html
23. Secretaria de Salud. Norma Oficial Mexicana NOM-036-SSA2-2012, Prevención y control de enfermedades. Aplicación de vacunas, toxoides, faboterápicos (sueros) e inmunoglobulinas en el humano. [Internet]. Available from: <http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/036ssa202.html>
24. Aguirre Jaime A. Antes de comenzar el trabajo. In: *Introducción al tratamiento de series temporales aplicadas a ciencias de la salud*. 1ra Ed. Madrid: Díaz de Santos S. A; 1994. p. 7–23.
25. Bortman M. Elaboración de corredores o canales endémicos mediante planillas de cálculo. *Rev Panam Salud Pública*. 1999;5(1):1–8.
26. Nicholas Wood. Pertussis: review of epidemiology, diagnosis, management and prevention.

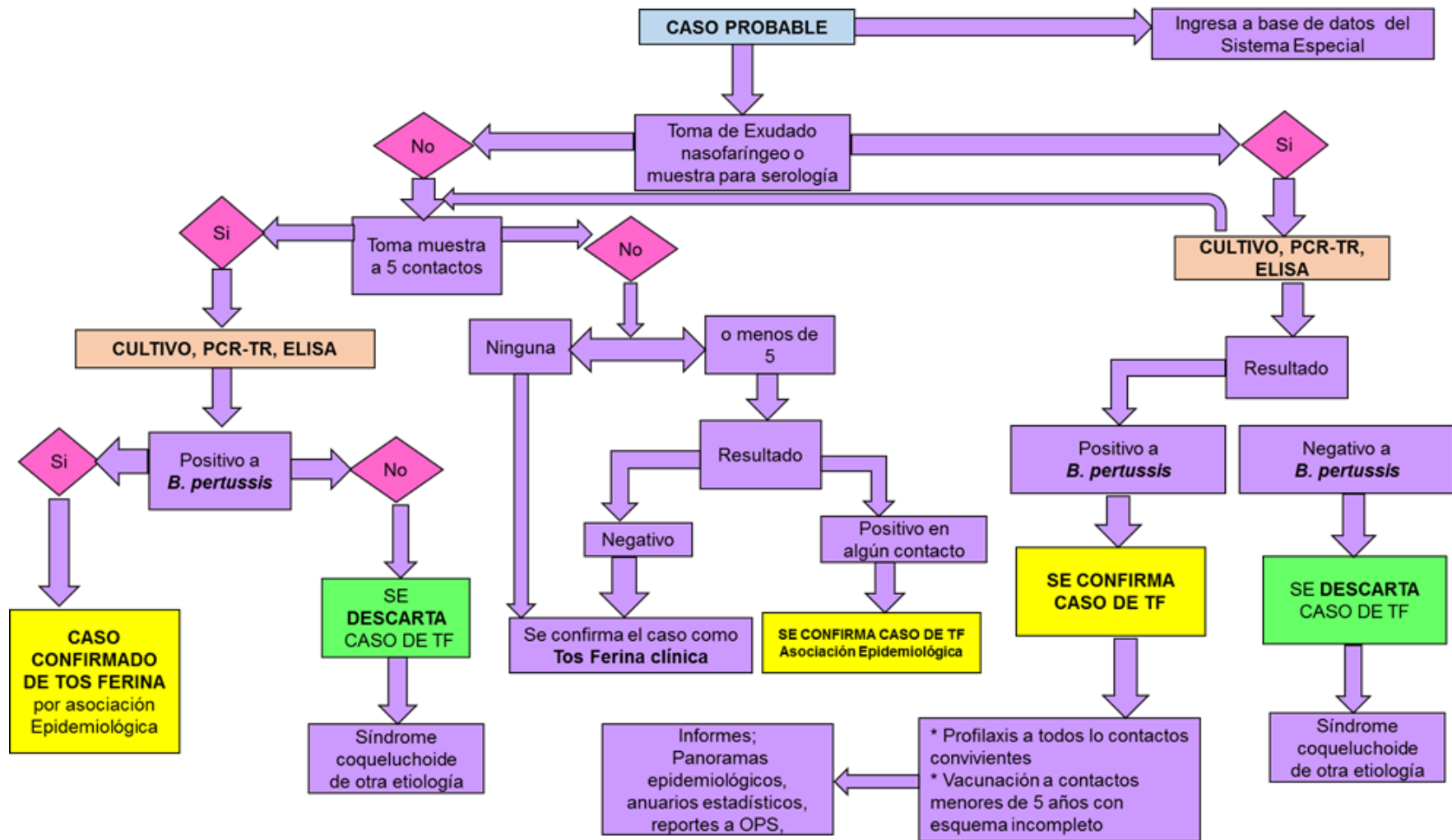
27. Wendelboe AM, Van Rie A, Salmaso S, Englund JA. Duration of immunity against pertussis after natural infection or vaccination. *Pediatr Infect J.* 2005 May;24 (5 Suppl):58–61.
28. Instituto Nacional de Salud Pública, Secretaria de Salud. Encuesta Nacional de Salud y Nutrición 2012. Evidencia para la política pública en salud. [Internet]. 2012. Available from: <http://ensanut.insp.mx/doctos/analiticos/VacunacionNinos.pdf>

Cronograma

	Sep.	Oct	Nov	Dic	Enero	Feb	Marzo	Abril	Mayo	Junio	Julio	Agosto
Revisión de la literatura	■	■	■									
Realización de protocolo	■	■	■									
Platica con las autoridades de DGE		■	■	■								
Presentación del protocolo al Comité de Ética en Investigación y autorización del mismo					■							
Recopilación de información epidemiológica en la DGE					■	■	■					
Análisis de la información								■	■	■		
Resultados, discusión y conclusiones.										■	■	
Presentación del PT y titulación											■	■

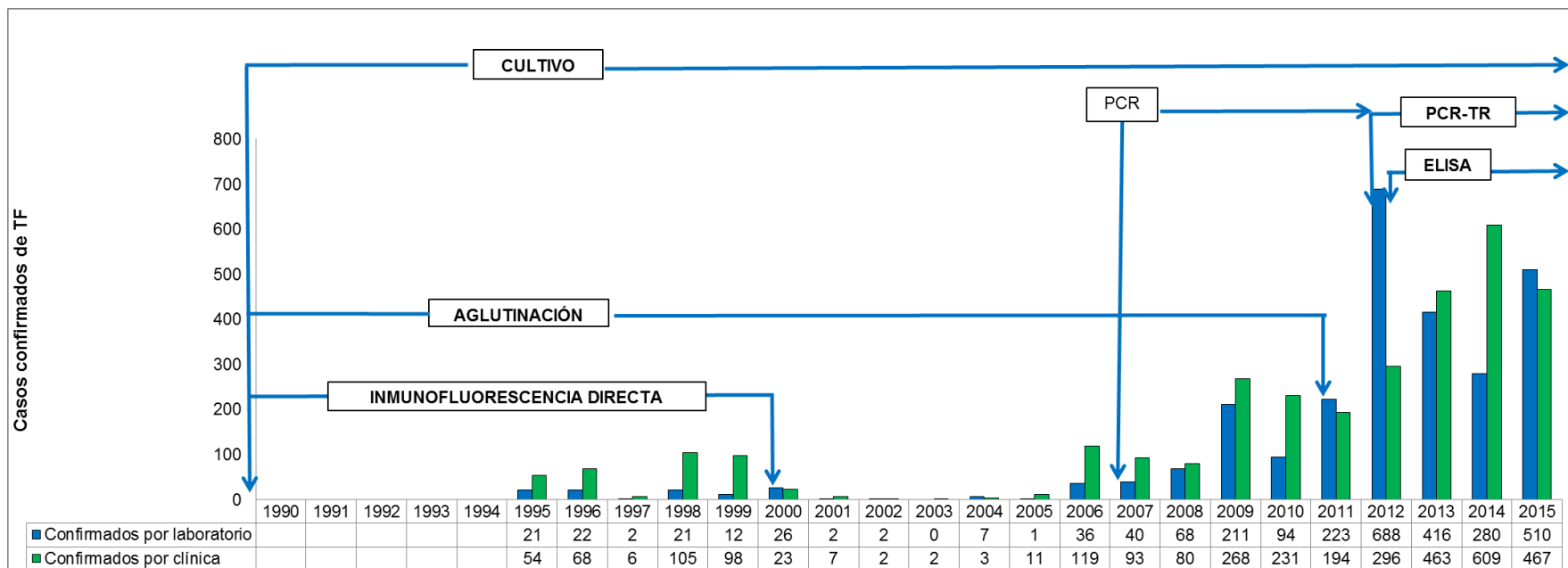
Anexos

Anexo 1. Flujograma ante un caso probable de Tos ferina (Figura 4).



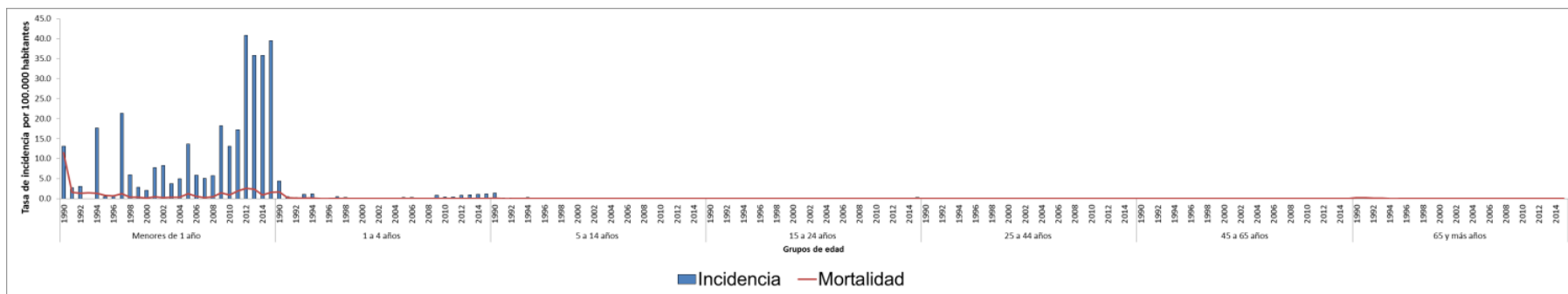
Fuente: Elaboración conjunta con el Dr. Marco González médico adscrito de la Dirección General de Epidemiología ³

Anexo 2. Métodos disponibles para el diagnóstico de Tos ferina en México. 1990-2015.
(Gráfica 3).



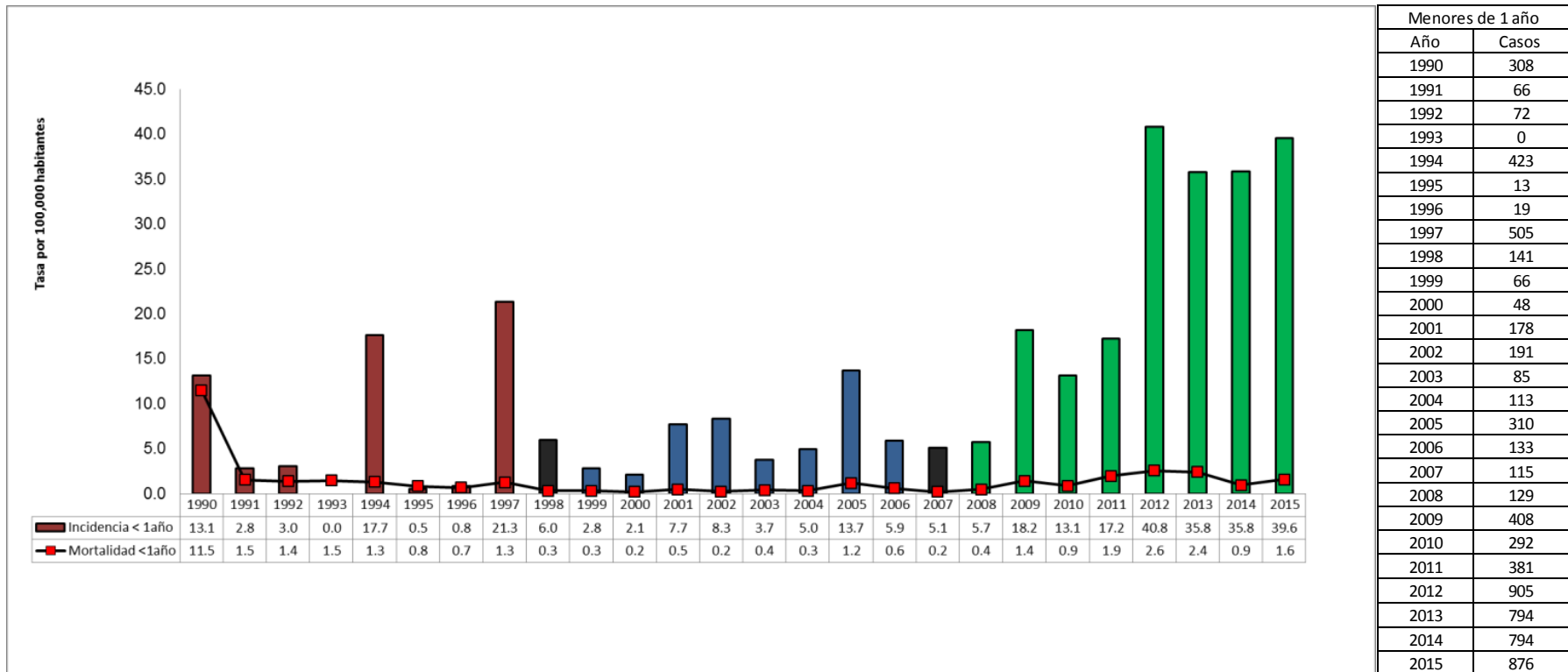
Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Epidemiología
Sistema Único de Vigilancia Epidemiológica (SUIVE) Fuentes primarias de información. Dr. Luis Ángel Sapián (INDRE)

Anexo 3. Tasas de incidencia y mortalidad por Tos ferina en todos los grupos de edad. (Gráfica 7).



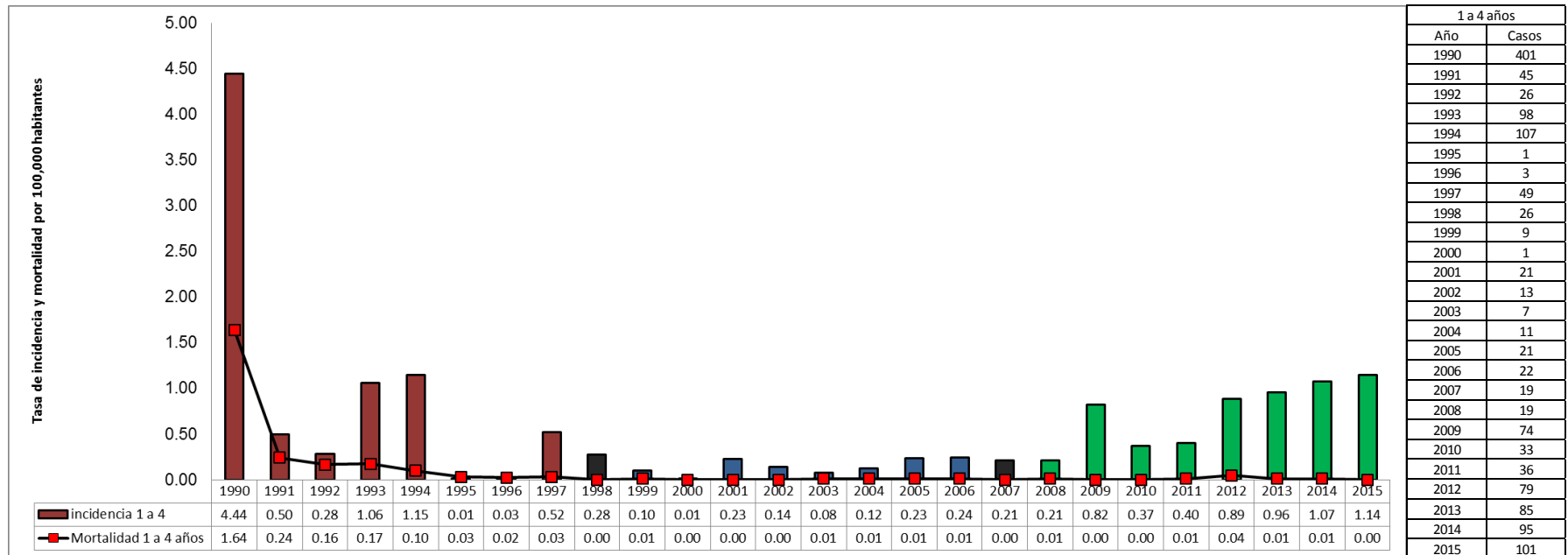
Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Epidemiología. SUIVE

Anexo 4. Comparación de incidencia y mortalidad por Tos ferina, en tres periodos de tiempo simétricos con respecto al tipo de vacuna utilizada. Menores de 1 año de edad. México 1990 – 2015. (Gráfica 8).



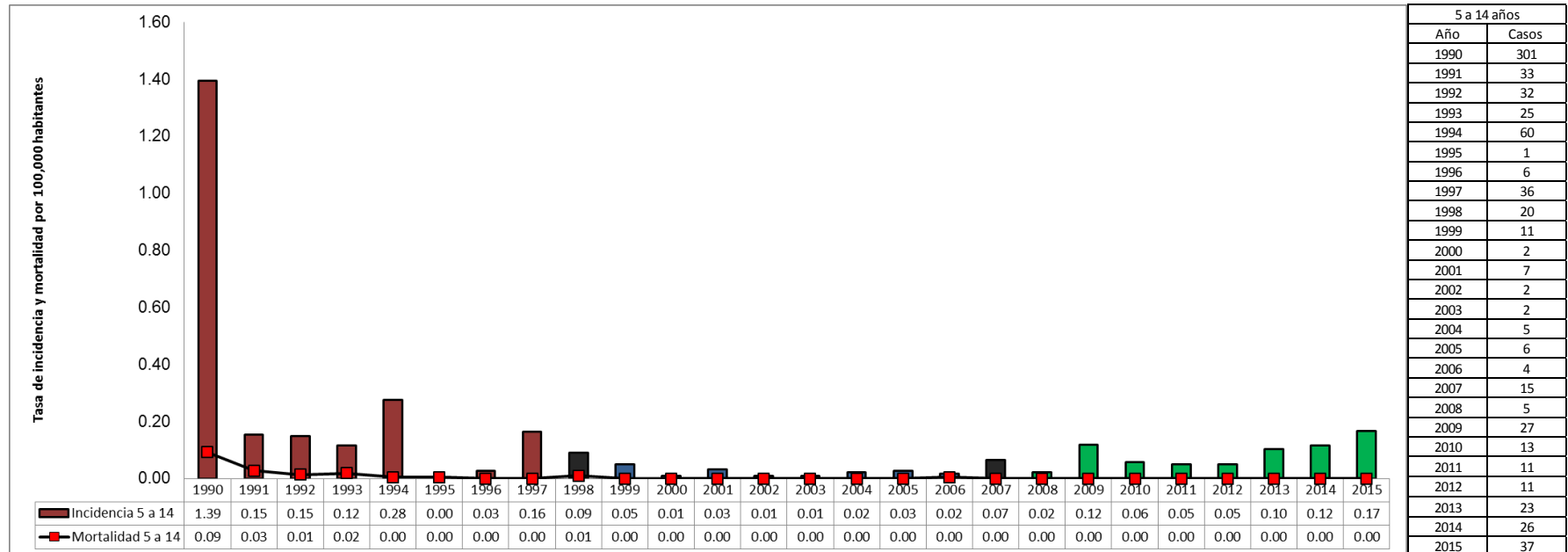
Fuente: Anuarios de Morbilidad. Sistema Nacional de Vigilancia SINAVE

Anexo 5. Comparación de incidencia y mortalidad por Tos ferina, en tres periodos de tiempo simétricos con respecto al tipo de vacuna utilizada. Niños de 1 a 4 años de edad. México 1990 – 2015. (Gráfica 9).



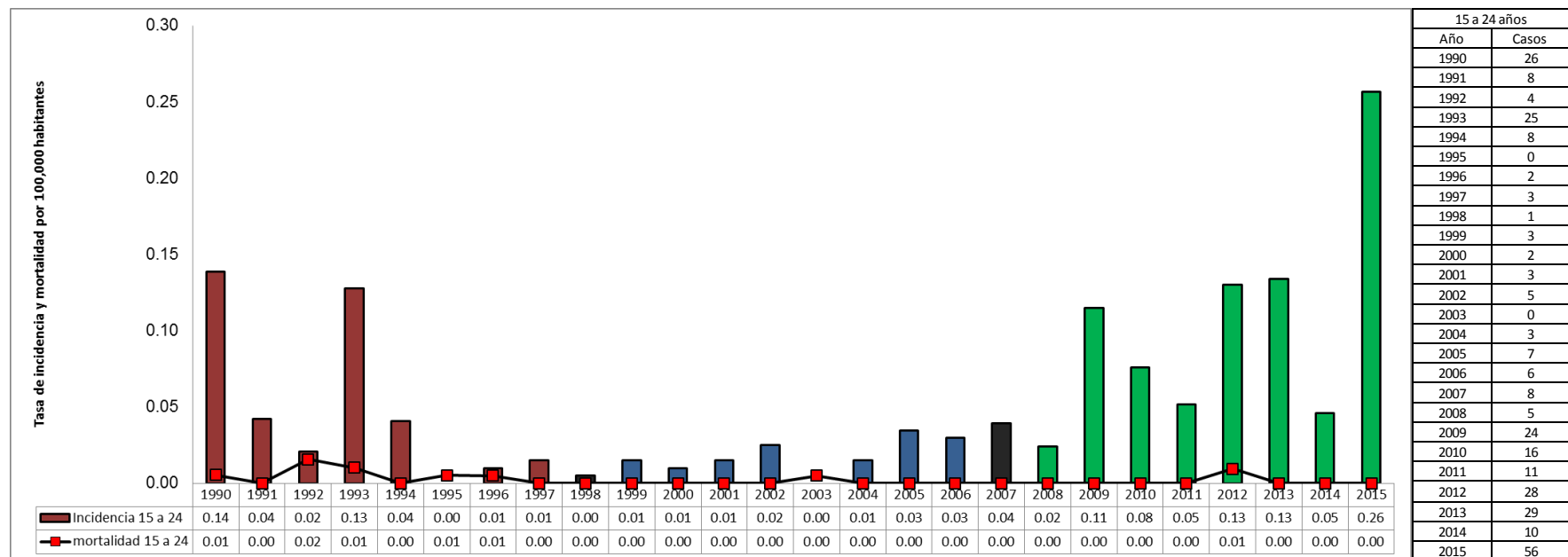
Fuente: Anuarios de Morbilidad. Sistema Nacional de Vigilancia SINAVE
 Proyecciones de población Consejo Nacional de Población (CONAPO)
 Disponible en: [http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Proyecciones_Datos]
 Tasa por 100,000 habitantes

Anexo 6. Comparación de incidencia y mortalidad por Tos ferina, en tres periodos de tiempo simétricos con respecto al tipo de vacuna utilizada. Niños de 5 a 14 años de edad. México 1990 – 2015. (Gráfica 10).



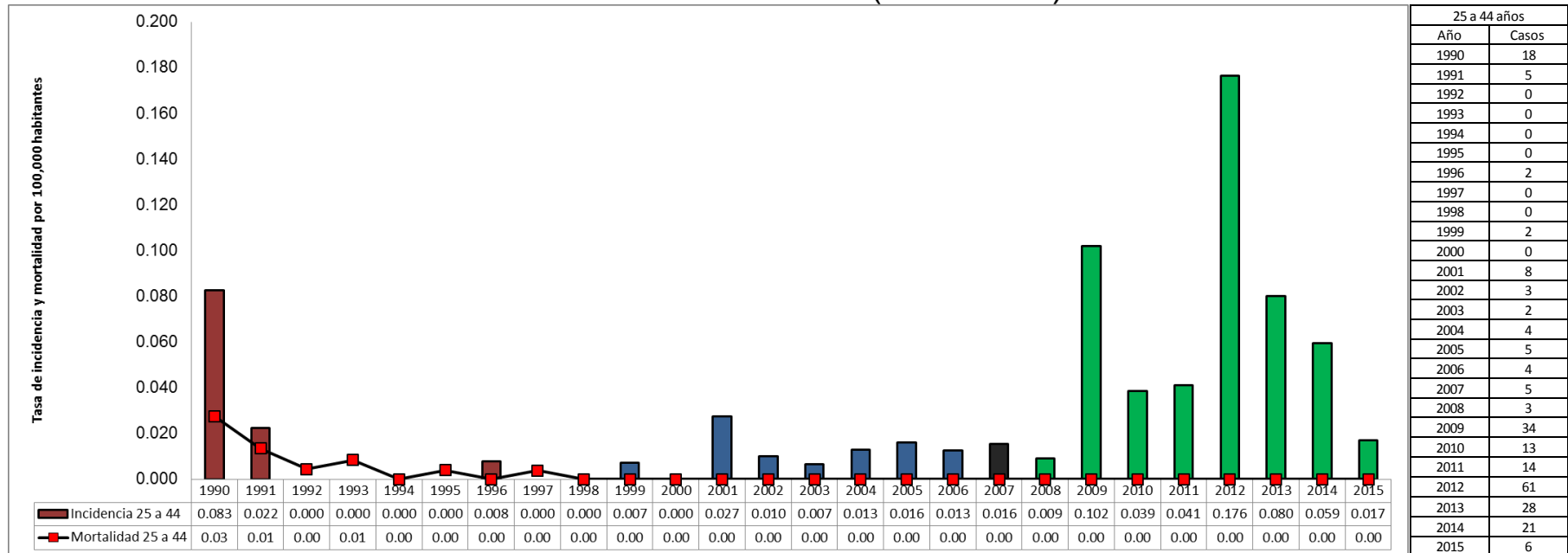
Fuente: Anuarios de Morbilidad. Sistema Nacional de Vigilancia SINAVE
 Proyecciones de población Consejo Nacional de Población (CONAPO)
 Disponible en: [http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Proyecciones_Datos]
 Tasa por 100,000 habitantes

Anexo 7. Comparación de incidencia y mortalidad por Tos ferina, en tres periodos de tiempo simétricos con respecto al tipo de vacuna utilizada. Adolescentes y adultos jóvenes de 15 a 24 años de edad. México 1990 – 2015. (Gráfica 11).



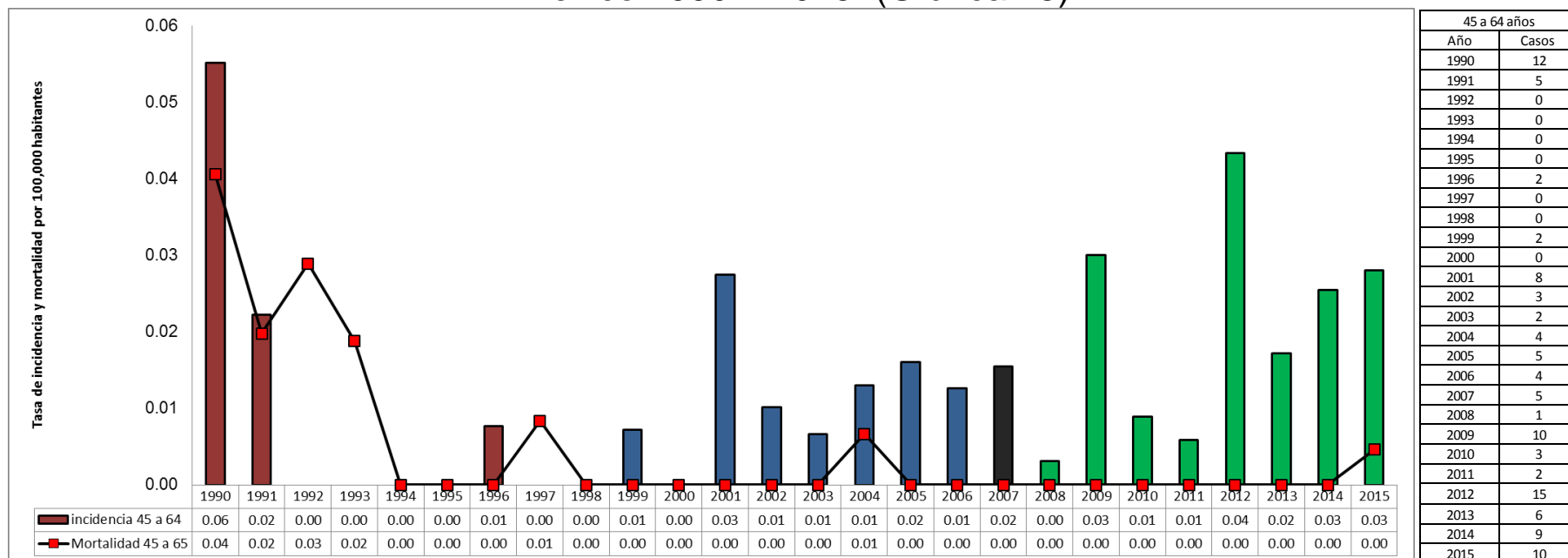
Fuente: Anuarios de Morbilidad. Sistema Nacional de Vigilancia SINAVE
 Proyecciones de población Consejo Nacional de Población (CONAPO)
 Disponible en: [http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Proyecciones_Datos]
 Tasa por 100,000 habitantes

Anexo 8. Comparación de incidencia y mortalidad por Tos ferina, en tres periodos de tiempo simétricos con respecto al tipo de vacuna utilizada. Adultos de 25 a 44 años de edad. México 1990 – 2015. (Gráfica 12)



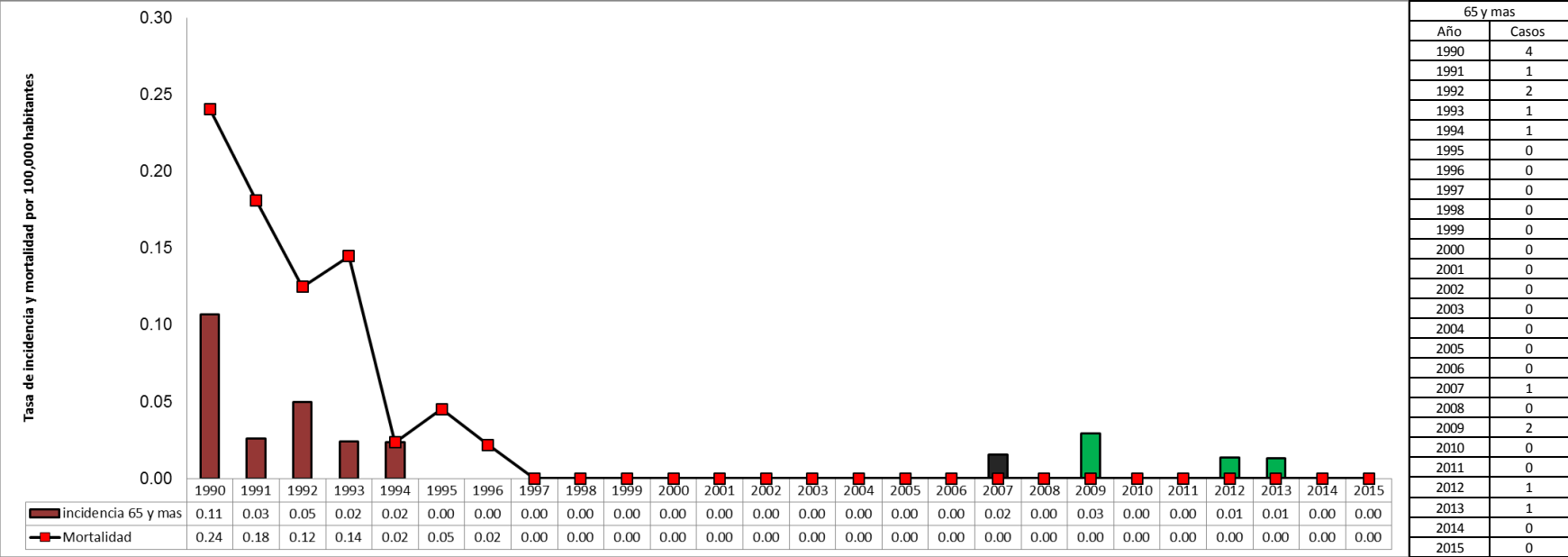
Fuente: Anuarios de Morbilidad. Sistema Nacional de Vigilancia SINAVE
 Proyecciones de población Consejo Nacional de Población (CONAPO)
 Disponible en: [http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Proyecciones_Datos]
 Tasa por 100,000 habitantes

Anexo 9. Comparación de incidencia y mortalidad por Tos ferina, en tres periodos de tiempo simétricos con respecto al tipo de vacuna utilizada. Adultos de 45 a 64 años de edad. México 1990 – 2015. (Gráfica 13)



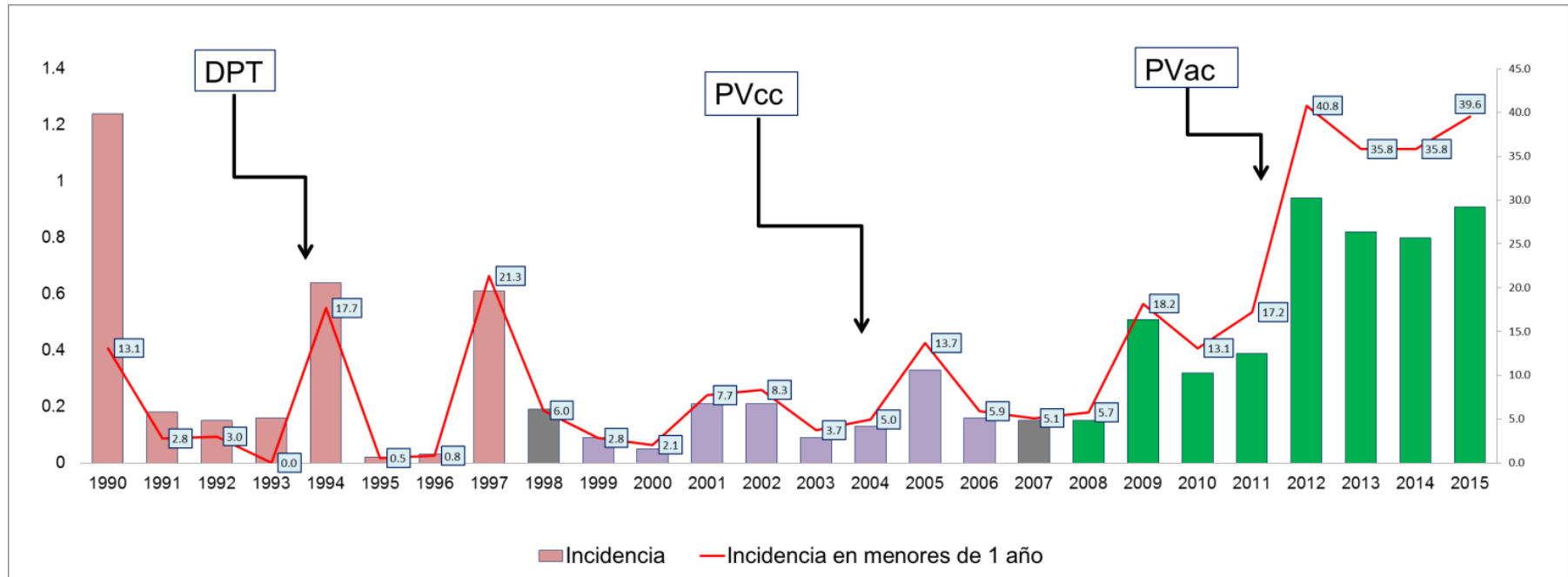
Fuente: Anuarios de Morbilidad. Sistema Nacional de Vigilancia SINAVE
 Proyecciones de población Consejo Nacional de Población (CONAPO)
 Disponible en: [http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Proyecciones_Datos]
 Tasa por 100,000 habitantes

Anexo 10. Comparación de incidencia y mortalidad por Tos ferina, en tres periodos de tiempo simétricos con respecto al tipo de vacuna utilizada. Adultos de 65 y más años de edad. México 1990 – 2015 (Gráfica 14)



Fuente: Anuarios de Morbilidad. Sistema Nacional de Vigilancia SINAVE
 Proyecciones de población Consejo Nacional de Población (CONAPO)
 Disponible en: [http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Proyecciones_Datos]
 Tasa por 100,000 habitantes

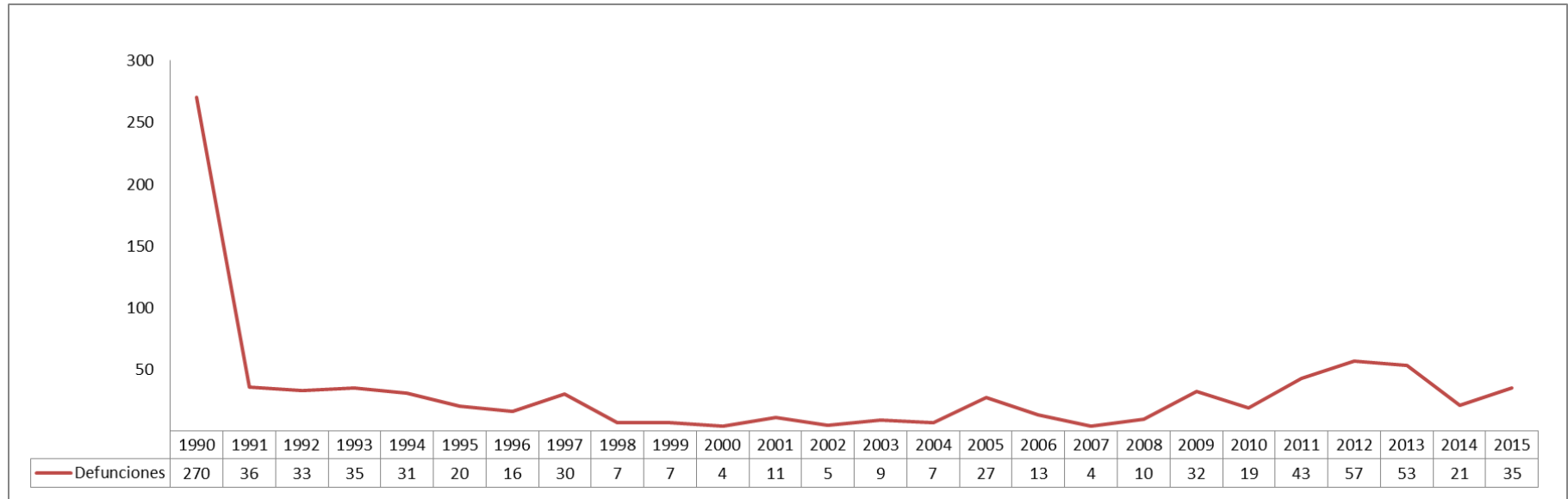
Anexo 11. Comparación de incidencia de Tos ferina, en tres periodos de tiempo simétricos con respecto al tipo de vacuna utilizada. Menores de un año y todos los grupos de edad México 1990 – 2015. (Gráfica 15)



Fuente: Anuarios de Morbilidad. Sistema Nacional de Vigilancia SINAVE
 Proyecciones de población Consejo Nacional de Población (CONAPO)
 Disponible en: [http://www.conapo.gob.mx/es/CONAPO/Proyecciones_Datos]
 Tasa por 100,000 habitantes

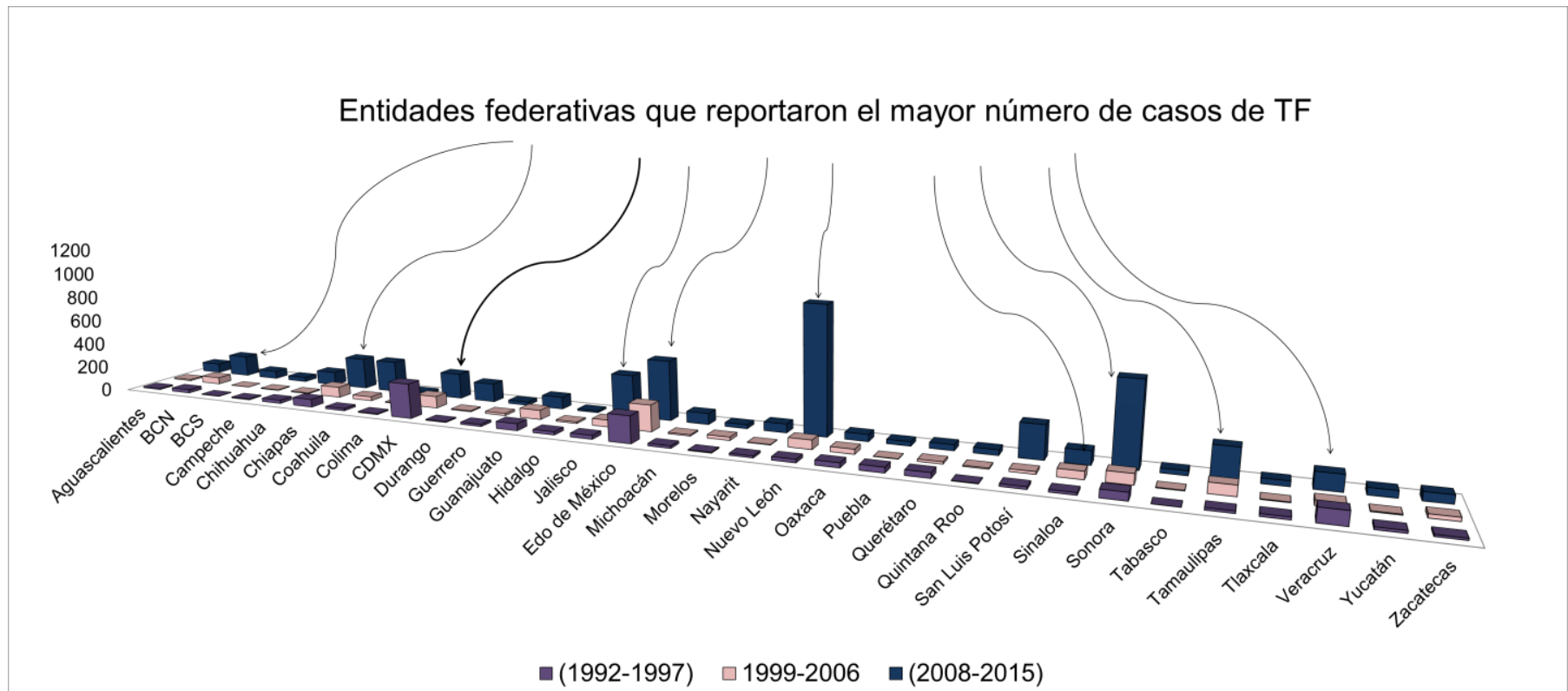
Anexo 12. Defunciones en menores de un año de edad. México. 1990-2015.

(Gráfica 16)



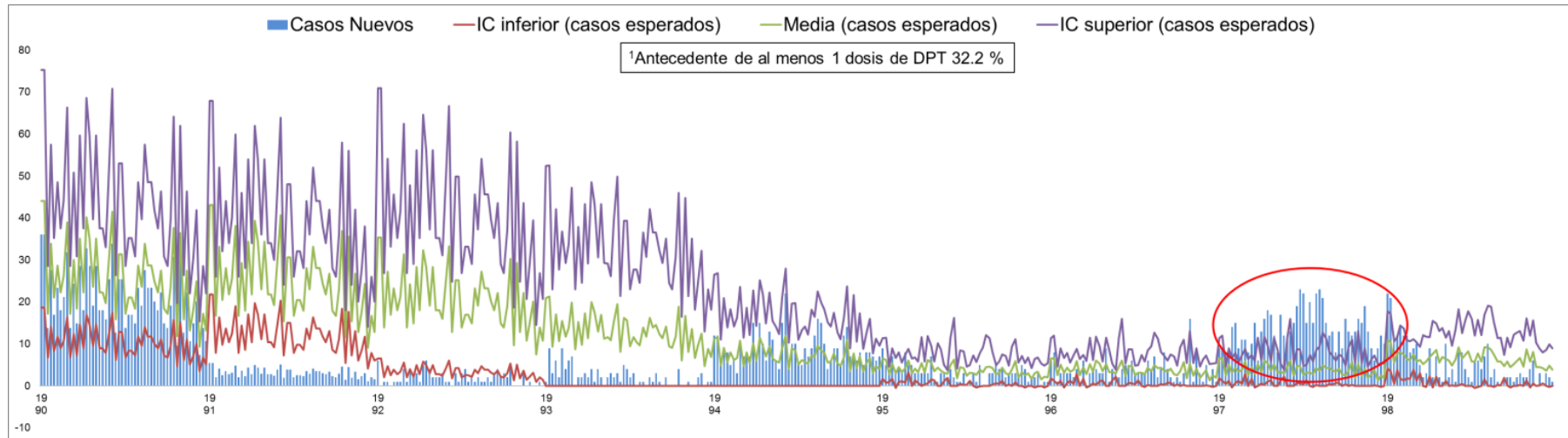
Fuente: Cubos DGIS

Anexo 13. Entidades federativas con el mayor número de casos de Tos ferina.
 México 1990 – 2015
 (Gráfica 23)



Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Epidemiología, Sistema Único de Vigilancia Epidemiológica (SUIVE)

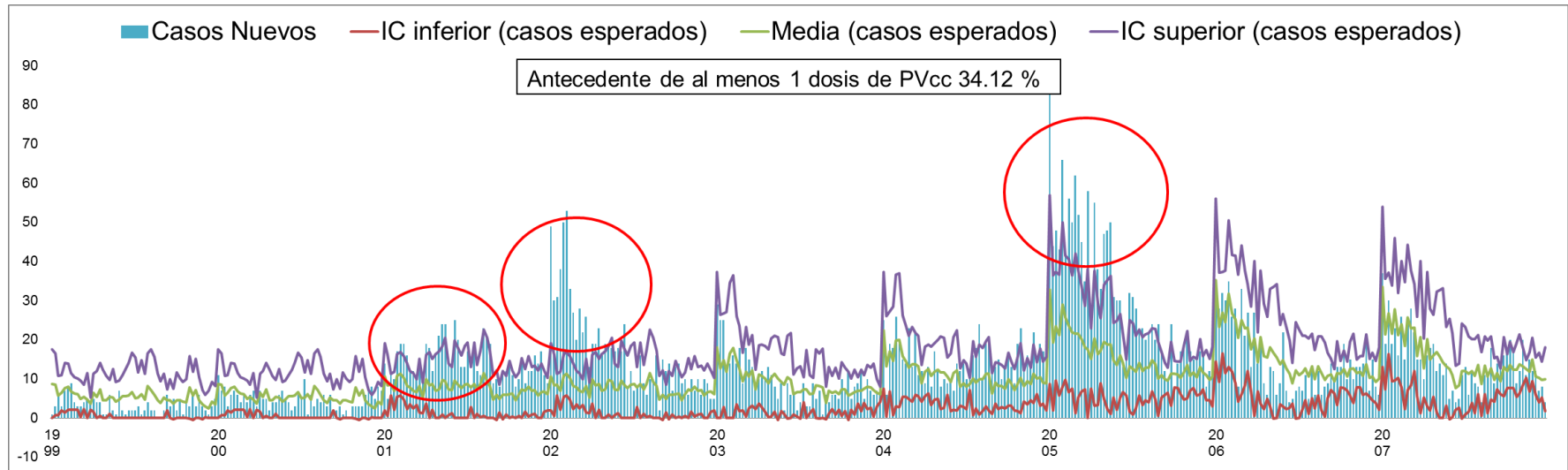
Anexo 14. Corredor endémico de tipo logarítmico de Tos ferina. México. 1990-1998 (Gráfica 32)



Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Epidemiología.
Sistema Único de Vigilancia Epidemiológica (SUIVE)

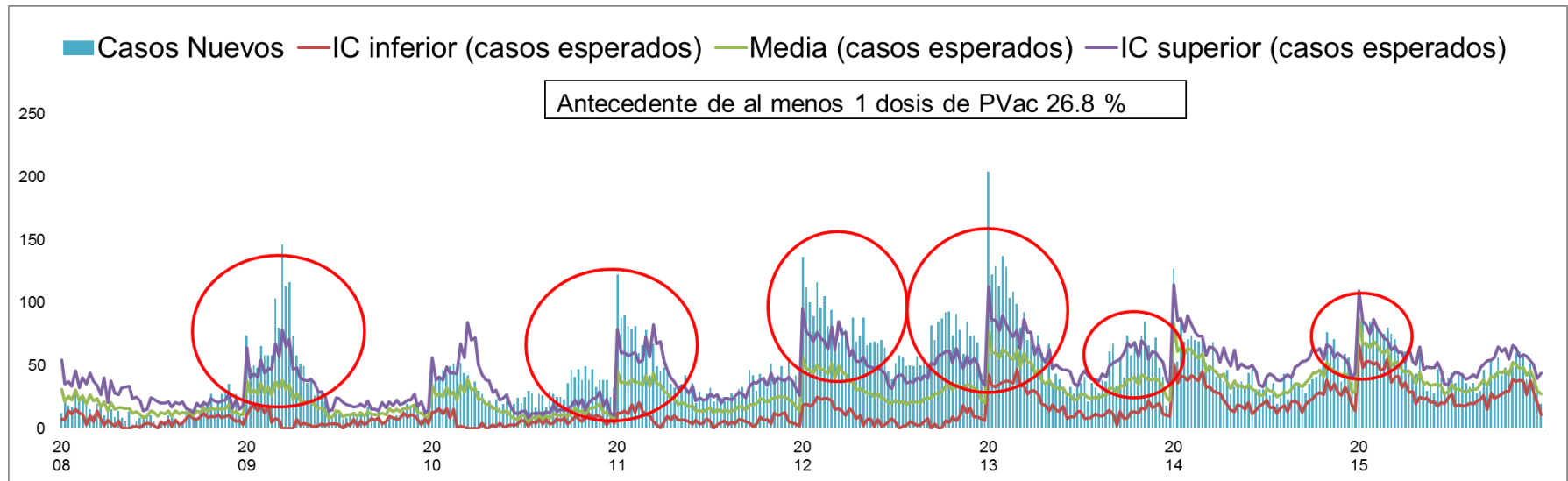
¹ Información de 1990 y 1991 no disponible

Anexo 15. Corredor endémico de tipo logarítmico de Tos ferina.
México. 1999-2007
(Gráfica 33)



Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Epidemiología.
Sistema Único de Vigilancia Epidemiológica (SUIVE)

Anexo 16. Corredor endémico de tipo logarítmico de Tos ferina. México. 2008-2015 (Gráfica 34)



Fuente: Sistema de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección General de Epidemiología,
Sistema Único de Vigilancia Epidemiológica (SUIVE)

Anexo 18. Defunciones por Tos Ferina. México 1900-2015

Año	Defunciones
1990	270
1991	36
1992	33
1993	35
1994	31
1995	20
1996	16
1997	30
1998	7
1999	7
2000	4
2001	11
2002	5
2003	9
2004	7
2005	27
2006	13
2007	4
2008	10
2009	32
2010	19
2011	43
2012	57

Anexo 19. Matriz para el analisis de las manifestaciones clinicas de los casos de Tos ferina menores de cinco años en México

	A	B	C	D	E	F	G	H	
1									
2			DURACION						
3			menos de 5 días	de 5 a 10 días	10 a 14 días	mas de 14 días	Total		
4		1997	10	55	68	346	479		
5		1996	5	11	13	8	37		
6		1995	4	7	24	58	93		
7		1994	326	0	0	64	390		
8		1993	12	0	0	2	14		
9		1992	32	0	0	57	89		
10		1991							
11		1990							
12			389	73	105	535	1102		
13		1990-1997	35	7	10	49	100		
14									
15									
16									
17			DURACION						
18			menos de 5 días	de 5 a 10 días	10 a 14 días	mas de 14 días	Total		
19		2006	26	42	35	42	145		
20		2005	39	82	63	111	295		
21		2004	15	28	41	39	123		
22		2003	12	29	20	30	91		
23		2002	20	51	39	85	195		
24		2001	19	47	39	90	195		


MODELO DE CARTA CONFIDENCIALIDAD PARA INVESTIGADORES/AS,
y/o CO-INVESTIGADORES/AS

Cuernavaca, Mor., a 20 de Enero de 2017

Yo Paola Carolina Ojeda (o investigador/a del Centro de Investigación CISEI del Instituto Nacional de Salud Pública, hago constar, en relación al protocolo No. _____ titulado: Comparación del comportamiento epidemiológico de Tos Ferina en menores de cinco años de 1997-1997 que me comprometo 1997-2006 y 2008 a 2015 en México a resguardar, mantener la confidencialidad y no hacer mal uso de los documentos, expedientes, reportes, estudios, actas, resoluciones, oficios, correspondencia, acuerdos, contratos, convenios, archivos físicos y/o electrónicos de información recabada, estadísticas o bien, cualquier otro registro o información relacionada con el estudio mencionado a mi cargo, o en el cual participo como co-investigador/a, así como a no difundir, distribuir o comercializar con los datos personales contenidos en los sistemas de información, desarrollados en la ejecución del mismo.

Estando en conocimiento de que en caso de no dar cumplimiento se procederá acorde a las sanciones civiles, penales o administrativas que procedan de conformidad con lo dispuesto en la Ley Federal de Transparencia y Acceso a la Información Pública Gubernamental, la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares y el Código Penal del Distrito Federal, y sus correlativas en las entidades federativas, a la Ley Federal de Protección de Datos Personales en Posesión de los Particulares, y demás disposiciones aplicables en la materia.

Atentamente


Paola Carolina Ojeda González
(firma y nombre del Investigador/a)