

## Coqueluche grave con hipertensión pulmonar tratado con exangineotransfusión

Pablo Cruces R.<sup>1</sup>, Marcos González M.<sup>1</sup>,  
Blanca Maldonado V.<sup>1</sup>, Karin Cruces R.<sup>2</sup>

### Resumen

**Introducción:** La infección grave causada por *Bordetella pertussis* en la infancia produce una alta mortalidad, a pesar del uso de soporte vital avanzado. Su mal pronóstico está ligado al desarrollo de hipertensión pulmonar refractaria, cuya etiopatogenia es pobremente entendida. La presencia de hiperleucocitosis en estos niños es un factor de riesgo conocido para la génesis de hipertensión pulmonar, sugiriéndose recientemente el empleo de terapias cito reductoras, entre ellas la exangineotransfusión.

**Caso clínico:** Comunicamos una lactante de 4 meses de edad, no vacunada que ingresa por coqueluche, con marcado compromiso de intercambio gaseoso, shock cardiogénico e hipertensión pulmonar grave asociados a leucocitosis de 78,800/ $\mu$ l. Ante fracaso de la terapia habitual se decide realizar exangineotransfusiones, obteniéndose una buena respuesta hemodinámica y de intercambio gaseoso, temporalmente asociadas a la terapia, inexplicable por el curso natural de la enfermedad. **Conclusión:** El caso presentado sugiere que la exangineotransfusión precoz puede ser una terapia útil en el tratamiento del coqueluche grave con hiperleucocitosis.

**(Palabras clave:** coqueluche, *Bordetella pertussis*, leucocitosis, hipertensión pulmonar, exangineotransfusión).

Rev Chil Pediatr 76 (5); 513-517, 2005

### Severe Pertussis with pulmonary hypertension: cardiorespiratory improvement after exchange transfusion.

**Introduction:** Severe *Bordetella pertussis* infection in infancy is associated with high mortality, in spite of vital advanced support. Refractory pulmonary hypertension (PHT) is a bad prognostic condition associated, whose etiology is poorly understood. Hyperleukocytosis is an identified risk factor for PHT, in which the use of techniques to reduce the leukocyte mass such as exchange transfusion is suggested.

**Case report:** A 4 months-old girl not vaccinated before, with severe Pertussis developing respiratory and myocardial failure, with severe PHT and a leukocyte count of 78800/UL. After conventional therapy failed, we used exchange transfusion showing respiratory and hemodynamic improvement temporally. We suggest that early exchange transfusion in severe Pertussis with hyperleukocytosis is an efficient therapy.

**(Key words:** *Bordetella Pertussis*, Pertussis, hyperleukocytosis, pulmonary hypertension, exchange transfusion).

Rev Chil Pediatr 76 (5); 513-517, 2005

1. Médicos. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Sótero del Río. Santiago, Chile.
2. Interna de Medicina. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Sótero del Río. Santiago, Chile.

Trabajo recibido el 1 de abril de 2005, devuelto para corregir el 13 de mayo de 2005, segunda versión el 24 de junio de 2005, aceptado para publicación el 4 de julio de 2005.

Correspondencia a: Dr. Pablo Cruces R. Fono-Fax: (56-2-) 5101595. E-mail: pcruces@entelchile.net

## INTRODUCCIÓN

Los lactantes que padecen una infección por *Bordetella pertussis* pueden desarrollar falla respiratoria grave, complicada por hipertensión pulmonar (HTP), progresando a un shock cardiogénico refractario<sup>1-4</sup>. La mortalidad reportada en estos niños es muy alta, a pesar del desarrollo de nuevas terapias de soporte<sup>5,6</sup>; como el empleo de milrinona, ventilación de alta frecuencia oscilatoria y óxido nítrico inhalado los cuales, cuando la hipoxemia severa ya está instaurada, no han logrado impactar en la sobrevivencia. En países desarrollados se ha cuestionado el uso de ECMO por tener en estos pacientes una mortalidad mayor a 70% en centros experimentados<sup>7-10</sup>.

Hay factores de riesgo de mortalidad conocidos en coqueluche, como son edad menor de 6 meses, prematuridad e inmunización incompleta<sup>11-13</sup>, además de existir evidencias de que la presencia de neumonía y leucocitosis implican una peor sobrevivencia<sup>14,15</sup>. Los niños con inmunización incompleta que presentan la asociación de hiperleucocitosis, taquicardia, hipoxemia y acidosis en el curso de un coqueluche son los que desarrollan una hipertensión pulmonar refractaria, de desenlace probablemente fatal<sup>16</sup>.

Existen dos reportes recientes en la literatura que comunican una mejoría sostenida tras una reducción leucocitaria en lactantes con coqueluche grave usada, doble exanguineotransfusión<sup>17</sup> y leucocitoféresis<sup>18</sup>.

El objetivo de nuestro trabajo es reportar los efectos cardiopulmonares de la citoreducción en coqueluche grave y plantear nuestras hipótesis de cómo pudiera modificar el curso natural de esta entidad. Se revisa el estado actual de la literatura.

## REPORTE DE CASO

Niña de 4 meses, sin antecedentes perinatales, no vacunada, con historia de 2 semanas de tos leve y decaimiento. Los síntomas se acentuaron la última semana apareciendo tos con cianosis, polipnea, rechazo alimentario y temperatura hasta 38°C. Al ingreso tenía 29 500/ $\mu$ l leucocitos en el hemograma y en la radiografía de tórax aparecieron infiltrados difusos bilaterales, confluentes en base izquierda; se confirmó la presencia de *Bordetella pertussis* por inmuno-

fluorescencia directa. Se inició eritromicina en la paciente y sus contactos. A las 48 h presentó deterioro respiratorio asociado a fiebre 38,5°C, aumento de leucocitosis (68,600/ $\mu$ l) y Proteína C reactiva de 93 mg/l, por lo cual se inició tratamiento antibiótico con Ceftriaxona, evolucionando con crisis de tos con cianosis, requiriendo intubación por falla respiratoria, siendo transferida a nuestro hospital.

La paciente evolucionó con taquicardia mantenida de 190 latidos/minuto, sin respuesta a 40 ml/kg de suero fisiológico, normotensa pero con hipoperfusión periférica e hígado 3 cm bajo reborde costal (BRC). En sus exámenes de ingreso destacaban: pH = 7,12, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> = 71, PaCO<sub>2</sub> = 97 mm Hg y ascenso de leucocitosis a 78 800/ $\mu$ l, con 42% linfocitos.

Se realizó apoyo inodilatador con dobutamina 10  $\mu$ g/kg/minuto, milrinona 0,5  $\mu$ g/kg/min y sildenafil 0,3 mg/kg/dosis cada 6 h. La paciente fue sedoparalizada con midazolam, fentanilo y vecuronio, siendo empleada ventilación mecánica convencional. Por no haber respuesta clínica evidente se realizó a las 2 horas de su ingreso, bajo consentimiento de sus padres, exanguineotransfusión con 1 volemia, en alícuotas de 20 ml, disminuyendo leucocitosis a 29,800/ $\mu$ l con mejoría transitoria hemodinámica y respiratoria (tabla 1). Se realizó posteriormente ecocardiografía que mostró dilatación de cavidades derechas, insuficiencia tricuspídea e HTP grave. Tras período de estabilidad, 15 horas después se apreció progresión del deterioro cardio pulmonar (taquicardia de 195 latidos/minuto, pobre perfusión, acidosis respiratoria severa pH = 7,09, PaCO<sub>2</sub> = 96 mmHg) asociado a ascenso de leucocitosis a 42,900/ $\mu$ l, por lo que se realizó una nueva exanguineotransfusión, esta vez con 2 volemias, con clara mejoría clínica; tras la realización del procedimiento su frecuencia cardíaca cayó a 158 latidos/minuto, se redujo la hepatomegalia de 5 a 3 cm BRC, pH = 7,39, PaCO<sub>2</sub> = 55 mmHg, asociada a disminución de leucocitos a 16 000/ $\mu$ l. No presentó complicaciones derivadas de las exanguineotransfusiones, administrándole gluconato cálcico en forma profiláctica durante el procedimiento.

Paciente mantuvo estabilidad hemodinámica, pero con incremento progresivo de leucocitos hasta 26 000/ $\mu$ l a 6 horas de último recambio. Se inició gammaglobulina humana a dosis de 400 mg/kg/día por 5 días (figura 1) y se instaló catéter Swan Ganz

Tabla 1. Mejoría del intercambio gaseoso tras exanguineotransfusiones

	Primera ET		Segunda ET	
	Previo 23:00	Posterior 03:15	Previo 17:00	Posterior 23:30
VC/PEEP (ml/cm H <sub>2</sub> O)	47/8	66/8	45/7	50/6
FR/TIM (min/seg)	20/0,8	25/0,8	20/0,8	16/0,9
FiO <sub>2</sub> (%)	100	60	100	50
pH	7,12	7,36	7,09	7,39
PaO <sub>2</sub> (mm Hg)	71	118	160	230
PaCO <sub>2</sub> (mm Hg)	97	56	96	55
HCO <sub>3</sub> (mEq/l)	31,9	31,9	29	33,5
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>	71	196	160	460

que demostró presión media de arteria pulmonar (PMAP) 50% la sistémica. Se constató mejoría clínica, radiológica y gasométrica, con leucocitos y PMAP mantenidos bajo 40 000/ $\mu$ l y 25 mmHg respectivamente. Se extubó al 7° día de su ingreso. PRISM 1 fue 30.

Posteriormente, presentó infección urinaria por *Candida albicans*, que respondió favorablemente a tratamiento antifúngico. Se dio su alta sin secuelas a los 15 días de su ingreso.

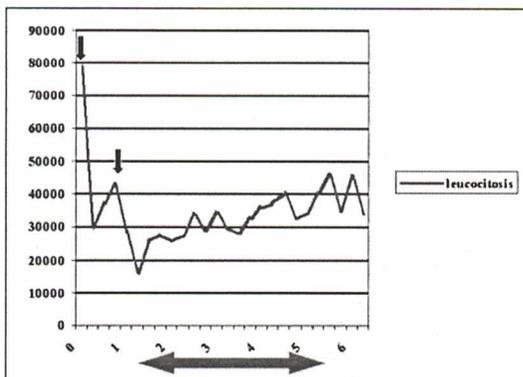


Figura 1. Recuento leucocitario a través del tiempo en días. Flechas blancas indican momento de exanguineotransfusiones. Flecha gris indica administración de gammaglobulina.

## DISCUSIÓN

La HTP secundaria a coqueluche es una complicación aparentemente poco frecuente. Se conocen elementos clínicos y de laboratorio que anteceden la aparición de ésta como son la dificultad respiratoria e hipoxemia, asociada a hiperleucocitosis, acidosis y taquicardia sinusal refractarias<sup>16,19</sup>. Existiendo diversas teorías que especulan en relación a hiperleucocitosis como marcador pronóstico:

- Efecto mecánico directo, describiéndose presencia de trombos leucocitarios en venas pulmonares de paciente con coqueluche que fallece por HTP refractaria<sup>7</sup>.
- Hiperleucocitosis pudiera ser reflejo de mayores dosis de organismos infectantes. Existe directa relación entre número de bacterias en inóculo, área de colonización, toxina pertussis elaborada e intensidad de los síntomas<sup>20</sup>.

Se describe realización de exanguineotransfusión en pacientes con distress respiratorio e hiperleucocitosis de origen oncológico, con mejoría clínica<sup>21,22</sup>. Romano et al reportan relación temporal entre exanguineotransfusiones en coqueluche grave y mejoría de la oxigenación, sugiriendo su uso precoz, frente al desarrollo de HTP severa e hipoxemia, antes del colapso cardiovascular<sup>17</sup>. Posteriormente, Grzeszczak et al reportan mejoría cardiopulmonar y sobrevida de lactante tras realización de leucocitoféresis<sup>18</sup>.

La realización de exanguineotransfusiones sucesivas en nuestra paciente persiguió como

objetivo final la remoción de leucocitos circulantes. Pensamos que probablemente toxinas y/o mediadores plasmáticos también fueron removidos, lo que explicaría la rápida mejoría. En nuestra paciente hay una clara temporalidad entre el empleo de las exanguineotransfusiones y su mejoría cardiovascular, hecho especialmente relevante en países en desarrollo como el nuestro, por ser una intervención de bajo costo y baja tecnología. Sin embargo, es importante destacar que es un procedimiento no exento de morbimortalidad.

Tras las exanguineotransfusiones ocurrió un rápido ascenso del recuento de blancos, evidenciable en menos de 6 horas, por lo cual sospechamos posibles factores inmunológicos asociados a este rebote, ya que la toxina pertussis genera proliferación, desmarginación y activación linfocitaria<sup>23</sup> por lo que empleamos gamma globulina humana con intención de modular esta respuesta. Se ha reportado que el uso de gammaglobulina hiperinmune anti pertussis logra disminuir el recuento leucocitario<sup>24</sup>. Es difícil sustentar el rol de la IgG específica contenida dada la muy escasa proporción de ella en la gamma globulina humana. La respuesta a ella nos impresionó beneficiosa para la evolución de nuestra paciente, logrando frenar el rápido ascenso del recuento leucocitario aunque no contamos con información que sustente su uso rutinario.

En resumen, comunicamos una lactante con coqueluche cuyos antecedentes y evolución clínica inicial nos hace suponer un desenlace probablemente fatal, en quien las exanguineotransfusiones se asociaron a una mejoría sostenida e inconsistente con la evolución natural de esta entidad.

## REFERENCIAS

- 1.- *Goulin G, Kaya K, Bradley J*: Severe pulmonary hypertension associated with shock and death in infants infected with *Bordetella pertussis*. *Crit Care Med* 1993; 21: 1791-4.
- 2.- *Hackman R, Perrin DG, Karmali M, Cutz E*: Fatal *Bordetella pertussis* infection: report of two cases with novel pathological findings. *Pediatr Pathol Lab Med* 1996; 16: 643-53
- 3.- *Casano P, Odena MP, Cambra FJ, Martin JM, Palomeque A*: *Bordetella pertussis* infection causing pulmonary hypertension. *Arch Dis Child* 2002; 86: 453.
- 4.- *Pilorget H, Montbrun A, Attali T, et al*: Malignant pertussis in the young infant. *Arch Pediatr* 2003; 10: 787-90.
- 5.- *Donoso FA, Wegner AA, León BJ, et al*: Coqueluche en niños menores de seis meses de vida. *Rev Chil Pediatr* 2001; 72: 334-9.
- 6.- *Donoso A, Ramírez M, León J, et al*: Coqueluche: una causa de hipertensión pulmonar fatal. *Rev Chil Infect* 2002; 19: 226-30.
- 7.- *Williams GD, Numa A, Sokol J, Tobias V, Duffy BJ*: ECLS in pertussis: does it have a role? *Intensive Care Med* 1998; 24: 1089-92.
- 8.- *von Rosenstiel IA, Plotz FB*: ECLS in pertussis: Does it have a role? *Intensive Care Med* 1999; 25: 1341-2.
- 9.- *Halasa NB, Barr FE, Johnson JE, Edwards KM*: Fatal pulmonary hypertension associated with pertussis in infants: does extracorporeal membrane oxygenation have a role? *Pediatrics* 2003; 112: 1274-8.
- 10.- *Pooboni S, Roberts N, Westrope C, et al*: Extracorporeal life support in pertussis. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 310-5.
- 11.- *Vitek CR, Pascual FB, Baughman AL, Murphy TV*: Increase in deaths from pertussis among young infants in the United States in the 1990s. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 628-34.
- 12.- *Smith C, Vyas H*: Pertussis is increasing in unimmunised infants: is a change of policy needed? *Arch Dis Child* 1999; 81: 460.
- 13.- *Ranganathan S, Tasker R, Booy R, Habibi P, Nadel S, Britto J*: Pertussis is increasing in unimmunized infants: is a change in policy needed? *Arch Dis Child* 1999; 80: 297-9.
- 14.- *Mikelova LK, Halperin SA, Scheifele D, et al*: Members of the Immunization Monitoring Program, Active (IMPACT). Predictors of death in infants hospitalized with pertussis: a case-control study of 16 pertussis deaths in Canada. *J Pediatr* 2003; 143: 576-81.
- 15.- *Pierce C, Klein N, Peters M*: Is leukocytosis a predictor of mortality in severe pertussis infection? *Intensive Care Med* 2000; 26: 1512-4.
- 16.- *Donoso A, León J, Ramírez M, Rojas G, Oberpaur B*: Pertussis and fatal pulmonary hipertensión. A discouraged entity. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 145-8.
- 17.- *Romano M, Weber M, Weisse M, Siu B*: Pertussis pneumonia, Hypoxemia, Hyperleukocytosis, and Pulmonary Hipertension: Improvement in Oxygenation after a double volume exchange transfusion. *Pediatrics* 2004; 114: 264-6.
- 18.- *Grzeszczak M, Edwards K, Pietsch J*: Leukocytapheresis for severe infantile pertussis (SIP) with cardiopulmonary failure: 648. *Critical Care Medicine* 2004; 32: supplement 182.

- 19.- *Smith C, Vyas H*: Early infantile pertussis; increasingly prevalent and potentially fatal. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 898-900.
- 20.- *Pittman M*: The concept of pertussis as a toxin-mediated disease. *Pediatr Infect Dis* 1984; 3: 467-86.
- 21.- *Bunin NJ, Kunkel K, Callihan TR*: Cytoreductive procedures in the early management in cases of leukemia and hyperleukocytosis in children. *Med Pediatr Oncol* 1987; 15: 232-5.
- 22.- *Kaczmarek-Kanold M, Radwanska U, Boguslawska-Jaworska J, Rodziewicz B*: Exchange transfusion in children with blastic hyperleukocytosis in acute lymphoblastic leukemia. *Acta Haematol Pol* 1991; 22: 290-6.
- 23.- *Hodge G, Hodge S, Markus C, Lawrence A, Han P*: A marked decrease in L-selectin expression by leucocytes in infants with *Bordetella pertussis* infection: leucocytosis explained? *Respirology*. 2003; 8: 157-62.
- 24.- *Bruss JB, Malley R, Halperin S, et al*: Treatment of severe pertussis: a study of the safety and pharmacology of intravenous pertussis immunoglobulin. *Pediatr Infect Dis J* 1999; 18: 505-11.

### AVISO A LOS AUTORES

La Revista Chilena de Pediatría puede ser visitada a texto completo en la página web: [www.scielo.cl](http://www.scielo.cl) en un aporte de Conicyt a las publicaciones científicas nacionales.