

## Exanguineotransfusión como tratamiento para la coqueluche grave

Alejandro Donoso F.<sup>1</sup>, Jorge Camacho A.<sup>1</sup>,  
Pablo Cruces R.<sup>2</sup>, Jorge Kong C.<sup>1</sup>

### Resumen

**Introducción:** La coqueluche grave en lactantes durante las primeras semanas de vida se asocia con una elevada mortalidad. Este mal pronóstico está relacionado a la presencia de hiperleucocitosis y al desarrollo de hipertensión pulmonar grave. El mecanismo de esta hipertensión pulmonar no está del todo aclarado, habiéndose reportado oclusión de la vasculatura pulmonar por trombos leucocitarios. En el último tiempo se han sugerido diversas terapias destinadas a la reducción de la masa leucocitaria, dentro de las cuales está la exanguineotransfusión. **Casos clínicos:** Reportamos dos lactantes menores de seis meses de edad con coqueluche grave, quienes cursaron con shock cardiogénico, hipoxemia e hipertensión pulmonar. Dentro de su estadía en UCI presentaron hiperleucocitosis, alcanzando inclusive niveles de leucocitosis extrema en uno de los pacientes ( $45-106 \times 10^9/l$ ), efectuándose exanguineotransfusión. Luego de esto hubo una significativa disminución del recuento leucocitario, asociado temporalmente a una mejoría progresiva en el estado cardiorrespiratorio, con sobrevida de los pacientes. **Conclusión:** En nuestra experiencia el curso clínico y pronóstico de estos pacientes fue distinto al habitualmente observado en los lactantes con coqueluche grave. En un futuro la exanguineotransfusión puede ser considerada como una terapia en los niños con coqueluche grave e hiperleucocitosis.

**(Palabras clave:** Coqueluche, *Bordetella pertussis*, hipertensión pulmonar, exanguineotransfusión, hiperleucocitosis).

Rev Chil Pediatr 76 (6); 599-604, 2005

### Exchange transfusion for treatment of severe Pertussis

**Introduction:** Infants with severe Pertussis infection in the first weeks of life show a high mortality risk. A poor prognosis is associated with high white blood cell count and severe pulmonary hypertension. The mechanisms of this severe complication are not completely understood; pulmonary vascular occlusion by leukocyte thrombi is reported. In the last years, new therapeutic options have been reported to reduce leukocyte mass, including the exchange transfusion. **Case report:** We report 2 infants under six month-old with severe Pertussis, presenting with cardiogenic shock, hypoxemia and pulmonary hypertension. During hospitalization in PICU, they presented hyperleukocytosis ( $45-106 \times 10^9/l$ ). Exchange transfusion (double volume) was performed; through the procedure the white blood cell decreased, the cardiopulmonary condition improved and the patients finally survived. **Conclusion:** In our experience, the clinical course and prognosis were different compared to the common evolution seen in infants with severe Pertussis infection. In the future, exchange transfusion could be considered as a therapy in severe Pertussis infection with hyperleukocytosis.

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

Rev Chil Pediatr 76 (6); 599-604, 2005

1. Médico. Área de Cuidados Críticos. Unidad de Gestión Clínica del Niño. Hospital Padre Hurtado.
2. Médico. Programa de Medicina Intensiva Infantil. Universidad del Desarrollo. Clínica Alemana de Santiago. Hospital Padre Hurtado.

Trabajo recibido el 27 de mayo de 2005, devuelto para corregir el 27 de septiembre de 2005, segunda versión el 20 de octubre de 2005, aceptado para publicación el 7 de noviembre de 2005.

Correspondencia a: Dr. Alejandro Donoso F. Esperanza 2150 San Ramón. Fono-Fax: (56)(2) 5101595. E-mail: adonoso@hurtadohosp.cl

## INTRODUCCIÓN

Los niños sin su plan de inmunización completa constituyen un grupo de alto riesgo para la infección por *Bordetella pertussis*<sup>1-3</sup>. En estos pacientes la coqueluche puede en ocasiones evolucionar hacia un shock cardiogénico caracterizado por taquicardia persistente, hipotensión arterial, hipoxemia y acidosis metabólica, con una muy elevada letalidad<sup>4-9</sup>. Entre los exámenes de laboratorio es de regla la hiperleucocitosis, alcanzando en ocasiones valores de hiperleucocitosis extrema y desarrollo de hipertensión pulmonar grave y refractaria, lo cual tiene significancia pronóstica<sup>10</sup>.

En la etiopatogenia de esta hipertensión pulmonar se señalan varias teorías, dentro de las cuales el extremo recuento leucocitario observado jugaría un papel al ocasionar oclusión de la vasculatura pulmonar (factor mecánico-leucostasia pulmonar)<sup>6</sup>. Este mecanismo es conocido también en otras patologías que cursan con leucocitosis extrema y distress respiratorio como es la leucemia, con buena respuesta a terapias destinadas a reducir la masa leucocitaria<sup>11,12</sup>.

Con el objetivo de disminuir la masa leucocitaria, en el último tiempo la exanguineotransfusión ha aparecido como una alternativa razonable de emplear en estos pacientes<sup>13</sup>.

Reportamos nuestra experiencia con dos pacientes menores de seis meses de edad, sometidos a exanguineotransfusión, en donde la evolución fue distinta a la habitualmente observada, una vez sometido a este procedimiento, logrando la sobrevida de ambos pacientes.

## CASO CLÍNICO 1

Paciente de 2 meses, sexo masculino, 5,5 kg de peso, con antecedente de prematuridad de 36 semanas, sin vacuna, previamente sano. Dentro de los antecedentes epidemiológicos destacaba un tío con tos en las últimas 6-8 semanas.

Con historia de una semana con tos en accesos asociada a rubicundez, se diagnosticó coqueluche por inmunofluorescencia directa (IFD) positiva para *Bordetella pertussis*. El estudio de identificación de virus respiratorio sincicial, adenovirus, para influenza 1, 2 y 3 e influenza A y B fue negativo. Se

ingresó al Área de Cuidados Críticos donde sus signos vitales eran: temperatura rectal 38,4 °C, frecuencia cardíaca 186/min, PA 101/71 mmHg (PAM 81 mmHg), frecuencia respiratoria 59/min y saturación 98% con  $\text{FIO}_2$  35%. En el examen pulmonar había escasos crépitos, resto del examen sin hallazgos de significancia. En sus exámenes destacó leucocitosis de 34 500/mm<sup>3</sup> (60% linfocitos).

Los gases arteriales mostraron pH 7,29  $\text{PCO}_2$  48 PaO<sub>2</sub> 102 (PAFIO<sub>2</sub> 300) y la radiografía de tórax reveló escaso aumento de la trama intersticial en lóbulo superior derecho. Se inició tratamiento antibiótico con eritromicina (50 mg/kg/día vía oral). A las 10 horas de ingresado persistió con taquicardia (200-230/min) por lo que se conectó a ventilación mecánica en modalidad presión control con PIM 25 cmH<sub>2</sub>O y PEEP 4 cmH<sub>2</sub>O, frecuencia respiratoria 20/min y  $\text{FiO}_2$  50%. En las horas siguientes su frecuencia cardíaca osciló entre 200-230/min y su PAM, entre 60 y 67 mmHg. Evolucionó con shock cardiogénico refractario a volumen (50 ml/kg), alcalinización sistémica y uso de dopamina (10 mcg/kg/min) y milrinona (0,5 mcg/kg/min). La ecocardiografía mostró dilatación del ventrículo derecho y regurgitación tricúspidea con evidencias de hipertensión pulmonar suprasistémica. A las 12 horas de ingresado persistió en similares condiciones y la leucocitosis ascendió a 45 000/mm<sup>3</sup>; hubo progresión de hipoxemia en GSA con PaFIO<sub>2</sub> 121, IO 14 (Índice de oxigenación = Presión media vía aérea (PMVA) en cmH<sub>2</sub>O x Fracción inspirada de O<sub>2</sub> ( $\text{FiO}_2$ ) x 100/Presión parcial arterial de O<sub>2</sub> (PaO<sub>2</sub>) en mmHg) y acidosis respiratoria con ph 7,21 (pCO<sub>2</sub> 52), decidiéndose realizar exanguineotransfusión (doble volemia). El procedimiento fue autorizado por ambos padres.

Se realizó exanguineotransfusión con 800 ml, en alícuotas de 20 ml, con hematocrito reconstituido de 37%. El procedimiento duró 2 horas y fue bien tolerado desde el punto de vista hemodinámico. La hipocalcemia fue tratada con Gluconato de calcio (130 mg/kg). En las horas siguientes se observó una disminución importante de la frecuencia cardíaca, como también una mejoría de la PAM. Se evidenció además una estabilización en los valores de la PaFIO<sub>2</sub>. Hubo un decremento del recuento leucocitario hasta 20 500/mm<sup>3</sup> post procedimiento, con una velocidad de ascenso ulterior de 450/mm<sup>3</sup>/h. Doce horas después nuevamente presentó taquicardia

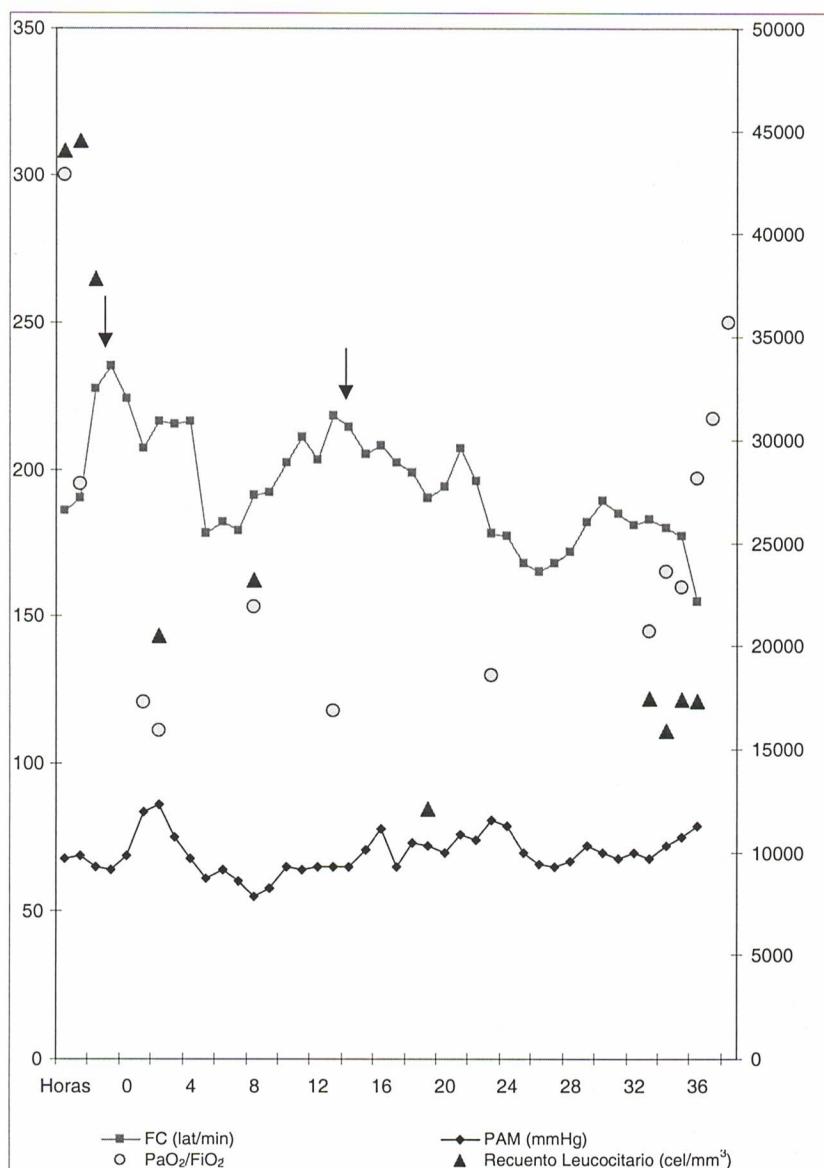
de 218/mm<sup>3</sup> y la PaFIO<sub>2</sub> cae hasta 118, re-pitiéndose nueva exanguineotransfusión con 850 ml, procedimiento sin inconvenientes y duración de 2,5 horas. A las 6 horas de la segunda exanguineotransfusión la frecuencia cardíaca era de 178/min, la presión arterial, de 107/61 mmHg con PAM en 81 mmHg y el recuento leucocitario fue 12 100/mm<sup>3</sup> con una velocidad ulterior de ascenso de 400/mm<sup>3</sup>/h (figura 1). Luego logró estabilización paulatina, permitiendo suspensión del apoyo inotrópico en las 72 horas siguientes. Se extubó 9 días después y es dado de alta de UCI. La ecocardiografía de control resultó

normal, sin evidencias de hipertensión pulmonar.

## CASO CLÍNICO 2

Paciente de 3 meses, sexo masculino, 6,2 kg de peso, con antecedente de recién nacido de término de 40 semanas, sin vacuna, previamente sano.

Consultó por una historia de 10 días de coriza, tos y fiebre hasta 39 °C en los últimos días. En forma ambulatoria se efectuó hemograma que reveló leucocitosis de 22 100/mm<sup>3</sup> (65% linfocitos) iniciándose



**Figura 1.** Evolución en el tiempo de la frecuencia cardíaca, presión arterial media, PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> y recuento leucocitario en relación a exanguineotransfusión (doble volemia) en paciente de dos meses con coqueluche grave. Flecha indica el momento de inicio de cada exanguineotransfusión.

antibioterapia con amoxicilina. Luego apareció cianosis en relación a episodios de tos, decidiéndose hospitalizar. Se diagnosticó coqueluche por IFD positiva para *Bordetella pertussis*. El estudio para virus respiratorio sincicial, adenovirus, para influenza 1, 2 y 3 e influenza A y B resultó negativo.

Se ingresó a la UCI donde sus signos vitales eran: temperatura rectal 39 °C, frecuencia cardíaca 163/min, PA 93/58 mmHg (PAM 74 mmHg), frecuencia respiratoria 54/min y saturación 89% con FIO<sub>2</sub> 21%. En el examen pulmonar destacaban escasos crépitos. El resto del examen se encontraba sin hallazgos de significancia. En sus exámenes destacó leucocitosis de 79 100/mm<sup>3</sup> (61% linfocitos). Los gases arteriales mostraron pH 7,4 PCO<sub>2</sub> 35 PaO<sub>2</sub> 90 (PAFIO<sub>2</sub> 200) y la radiografía de tórax reveló condensaciones en los lóbulo superior derecho y medio. Se inició tratamiento antibiótico con eritromicina 50 mg/kg/día vo. En las 36 horas siguientes evolucionó con taquicardia sinusal en 200/min, con PA 129/72 mmHg (PAM 96 mmHg), signos de shock cardiogénico y evidencias ecocardiográficas de hipertensión pulmonar. Además, el recuento de leucocitos alcanzó a 106 000/mm<sup>3</sup>, por lo que se decidió conectar a ventilación mecánica en modalidad presión control con PIM 28 cmH<sub>2</sub>O y PEEP 7 cmH<sub>2</sub>O, frecuencia respiratoria 18/min y FIO<sub>2</sub> 70%. Se aportó 30 ml/kg de solución fisiológica, alcalinización con bicarbonato, apoyo inotrópico con epinefrina (0,15 mcg/kg/min) y dobutamina (12 mcg/kg/min). A las 40 horas de ingresado dado una nula mejoría se decidió efectuar exanguineotransfusión (doble volemia). El procedimiento fue autorizado por ambos padres.

Se realizó exanguineotransfusión con 900 ml, en alícuotas de 20 ml, con hematocrito reconstituido a 40%. El procedimiento duró 2 horas 40 minutos y se realizó sin complicaciones en lo hemodinámico. La hipocalcemia fue tratada con Gluconato de calcio (120 mg/kg en total). En las 24 horas siguientes hubo una estabilización progresiva, observándose descenso en la frecuencia cardíaca (165/min) y aumento en la presión arterial (106/57 mmHg PAM 78 mmHg) junto con mejoría en la oxigenación (PaFIO<sub>2</sub> sube hasta 317). Los recuentos de leucocitos en las 24 horas siguientes fueron de 79 000/mm<sup>3</sup>, 41 600/mm<sup>3</sup>, 17 000/mm<sup>3</sup> y 29 500/mm<sup>3</sup>. Se suspendió el uso de epinefrina a las 48 horas y de dobutamina al quinto

día. Se extubó luego de 8 días. La ecocardiografía de control resultó normal, sin evidencias de hipertensión pulmonar.

## DISCUSIÓN

La coqueluche es una causa frecuente de hospitalización en las unidades de cuidado intermedio e intensivo de nuestro país, concentrándose en forma muy marcada en los grupos susceptibles<sup>14</sup>. En Chile, el 72% de los casos son menores de un año<sup>15</sup>. A su vez, según el reporte de MMWR de enero 2005, (US Department of Health and Human Services, CDC) entre los años 1996-2004, el 35% de los pacientes con coqueluche siguen siendo menores de seis meses de edad, por lo que es razonable pensar que continuaremos enfrentados a la aparición de complicaciones cardiovasculares y respiratorias en esta población<sup>16</sup>.

Así, aunque la hipertensión pulmonar es poco frecuente, es una grave complicación en los niños con coqueluche. El exacto mecanismo de la hipertensión pulmonar vista en la coqueluche grave no está del todo aclarado, pero lo que es evidente es que la hipoxia exclusiva no es la única causa que la explica. Existen diversas hipótesis que especulan en relación a la hiperleucocitosis como marcador de mal pronóstico<sup>10</sup>, mediante un efecto mecánico directo, describiéndose en ocasiones la presencia de trombos leucocitoclásticos en las venas pulmonares de pacientes fallecidos por hipertensión pulmonar refractaria<sup>6</sup>. Esta característica hiperleucocitosis observada en estos pacientes, pudiera ser reflejo de una mayor carga de bacterias infectantes, pues sabemos que existe directa relación entre número de bacterias en el inóculo, área de colonización, cuantía de toxina pertussis elaborada e intensidad de los síntomas<sup>17</sup>.

Conocer a los grupos de riesgo de la coqueluche, junto con sospechar y pesquisar oportunamente una potencial evolución grave, ya sea mediante parámetros clínicos (taquicardia mantenida, hipotensión arterial) y de laboratorio (leucocitosis en incremento, objetivación de hipertensión pulmonar) nos debe motivar a efectuar acciones terapéuticas distintas a las habitualmente empleadas hasta la fecha<sup>18,19</sup>.

Hace un lustro atrás, Pierce y cols ya postulaban como una futura opción de tratamiento para pacientes que constituyan un

grupo de muy alto riesgo (pacientes con leucocitosis sobre 100 000/mm<sup>3</sup>) el uso de exanguineotransfusión en la búsqueda de una rápida reducción del número de linfocitos<sup>10</sup>. Es así entonces, como en el último tiempo, el someter a exanguineotransfusión a estos pacientes nos ha permitido comenzar a observar sobrevida<sup>13</sup>, que en las revisiones previas nacionales presentaban uniformemente mortalidad<sup>19</sup>.

En nuestra casuística optamos por efectuar exanguineotransfusión dado lo fácilmente disponible y rápido de instaurar dicha técnica en la unidad y por la imposibilidad de efectuar en nuestro centro otra terapia de citoreducción, como lo es la leucoférésis<sup>20</sup>.

Para los niños con coqueluche grave recientemente Romano y cols reportaron una clara relación temporal entre exanguineotransfusión y mejoría de la oxigenación en un niño de tres meses con leucocitosis extrema de 104 000/mm<sup>3</sup>. Los autores sugieren un uso precoz, frente al desarrollo de hipertensión pulmonar grave e hipoxemia, antes del colapso cardiovascular<sup>13</sup>. De la misma forma, Grzeszczak y Pietsch nos dan a conocer el caso de un lactante de cinco semanas quien sobrevivió luego de haber fracasado el tratamiento con óxido nítrico inhalado, epoprostenol y sildenafil y en quien hubo mejoría en su estado cardiopulmonar, tras la realización de leucocitoférésis, mientras permanecía en ECMO<sup>20</sup>.

Con respecto a nuestros pacientes, todos presentaban factores de riesgo, como el ser menores de seis meses de edad<sup>21</sup>, antecedente de prematuridad<sup>22</sup> y un alto recuento leucocitario<sup>10,21</sup>.

En los pacientes aquí comunicados, nosotros pensamos que la evolución clínica fue distinta a la frecuentemente vista, no observándose el curso habitual para este tipo de pacientes críticamente enfermos, pues previo al procedimiento los pacientes evolucionaban con un franco y progresivo empeoramiento tanto en lo hemodinámico (taquicardia refractaria, hipotensión arterial, escalada del apoyo inotrópico) como en su oxigenación (IO en incremento) y ventilación (hipercarbia). Así, a nuestro parecer hubo una clara relación temporal entre el momento en el cual se efectuó la exanguineotransfusión y la mejoría tanto hemodinámica como respiratoria observada, la cual es inconsistente con el curso natural de la enfermedad.

Aunque la realización de exanguineotransfusión en nuestros pacientes persiguió como objetivo final la remoción de los leucocitos circulantes, no se puede descartar a modo de hipótesis el de un posible papel en la eliminación de toxinas como también de diversos mediadores inflamatorios.

Destacamos que se debe considerar el precoz uso de la exanguineotransfusión, ya que en estos casos la hipertensión pulmonar frecuentemente no responde a las pocas opciones terapéuticas disponibles como son la alcalinización sanguínea, hiperventilación, uso de ventilación alta frecuencia oscilatoria, administración de surfactante, óxido nítrico inhalado y el uso de vasodilatadores<sup>6,7,23-26</sup>. Además debemos recordar que el resultado de todas estas terapias es quizás probablemente más pobre aún ante la eventual obstrucción mecánica vascular en estos casos.

En cuanto al estudio bacteriológico debemos recordar que la IFD es un examen de screening, que debe confirmarse idealmente con el cultivo o con la clínica. Sin embargo, es opinión de los autores que el diagnóstico de infección por *Bordetella pertussis* en nuestros pacientes parece razonablemente fundamentado tanto del punto de vista epidemiológico, clínico y de laboratorio, a pesar de no haber sido posible efectuar cultivo para *Bordetella pertussis* (lento y engorroso) o técnica de reacción de polimerasa en cadena (RPC). Esta realidad es concordante con las diversas series publicadas de coqueluche grave, donde en la gran mayoría se basó en inmunofluorescencia directa positiva y sólo en muy pocos casos se contó con cultivo; en estas series la PCR fue positiva principalmente en muestras de tejido pulmonar post mortem<sup>4-7,13,23,25,26</sup>.

Creemos que la exanguineotransfusión es una terapia novedosa e interesante de conocer para la coqueluche grave, factible de realizar en cualquier unidad de cuidados críticos de nuestro país, de bajo costo y con pocas complicaciones asociadas si se toman las precauciones recomendadas. Constituye así una real opción terapéutica a considerar en niños de alto riesgo, especialmente en países como el nuestro en donde otras terapias, como el soporte extracorpóreo, aún no está disponible para todos los niños.

Queda pendiente por definir en futuros trabajos prospectivos para una real validación el valor de corte en el recuento leucocitario para efectuar este procedimiento, pero

se debe tener en mente que los valores observados de leucocitos es un predictor independiente de mortalidad, como recientemente Pierce y cols lo notificaron para valores de hiperleucocitosis sobre 100 000/mm<sup>3,10</sup>.

La exanguineotransfusión debe ser considerada en pacientes con coqueluche grave que cumplan con determinadas condiciones clínicas y de laboratorio, luego de evaluar individualmente los riesgos y beneficios.

## REFERENCIAS

- 1.- Ranganathan S, Tasker R, Booy R, Habibi P, Nadel S, Britto J: Pertussis is increasing in unimmunised infants: is a change in policy needed?. *Arch Dis Child* 1999; 80: 297-9.
- 2.- Stojanov S, Liese J, Belohradsky BH: Hospitalization and complications in children under 2 years of age with *Bordetella pertussis* infection. *Infection* 2000; 28: 106-10.
- 3.- Smith C, Vyas H: Early infantile pertussis; increasingly prevalent and potentially fatal. *Eur J Pediatr* 2000; 159: 898-900.
- 4.- 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.
- 5.- Casano P, Pons Odena M, Cambra FJ, Martín JM, Palomeque A: *Bordetella pertussis* infection causing pulmonary hypertension. *Arch Dis Child* 2002; 86: 453.
- 6.- Williams G, Numa A, Sokol J, Tobias V, Duffy B: ECLS in pertussis: does it have a role? *Int Care Med* 1998; 24: 1089-92.
- 7.- Sreenan CD, Osiovich H: Neonatal pertussis requiring extracorporeal membrane oxygenation. *Pediatr Surg Int* 2001; 17: 201-3.
- 8.- von Rosenstiel IA, Plotz FB: ECLS in pertussis: does it have a role?. *Intensive Care Med* 1999; 25: 1341-2.
- 9.- Pilorget H, Montbrun A, Attali T, et al: Malignant pertussis in the young infant. *Arch Pediatr* 2003; 10: 787-90.
- 10.- Pierce C, Klein N, Peters M: Is Leukocytosis a predictor of mortality in severe pertussis infection. *Intensive Care Medicine* 2000; 26: 1512-4.
- 11.- Pérez Navero JL, Marroquin Yáñez L, Ibarra De La Rosa I, et al: Atypical presentation of acute myeloblastic leukemia in two pediatric patients. *An Esp Pediatr* 2002; 56: 571-5.
- 12.- 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.
- 13.- Romano MJ, Weber MD, Weisse ME, Siu BL: Pertussis pneumonia, hypoxemia, hyperleukocytosis, and pulmonary hypertension: improvement in oxygenation after a double volume exchange transfusion. *Pediatrics* 2004; 114: 264-6.
- 14.- Donoso A, Wegner A, León J, Ramírez M, Carrasco JA: Coqueluche en niños menores de seis meses de vida. *Rev Chil Pediatr* 2001; 72: 334-9.
- 15.- Tos ferina. Situación de las enfermedades de notificación obligatoria. Datos de Enero-Diciembre de 2004. Boletín e- vigía, 32, Feb 2005. MINSAL.
- 16.- CDC. Summary of notifiable diseases, United States, 1996-2002. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2004. En <http://www.cdc.gov/mmwr/summary.html>.
- 17.- Pittman M: The concept of pertussis as a toxin-mediated disease. *Pediatr Infect Dis* 1984; 3: 467-86.
- 18.- Donoso A, Ramírez M, León J, et al: Coqueluche: una causa de hipertensión pulmonar fatal. *Rev Chil Infect* 2002; 19: 226-30.
- 19.- Donoso A, Leon J, Ramirez M, Rojas G, Oberpaar B: Pertussis and fatal pulmonary hypertension: a discouraged entity. *Scand J Infect Dis* 2005; 37: 145-8.
- 20.- Grzeszczak M, Edwards K, Pietsch J: Leukocytapheresis for severe infantile pertussis (SIP) with cardiopulmonary failure: 648. *Crit Care Med* 2004; 32: 182.
- 21.- 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.
- 22.- 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.
- 23.- 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.
- 24.- Pooboni S, Roberts N, Westrope C, et al: Extracorporeal life support in pertussis. *Pediatr Pulmonol* 2003; 36: 310-5.
- 25.- McEnery JA, Delbridge RG, Reith DM: Infant pertussis deaths and the management of cardiovascular compromise. *J Paediatr Child Health* 2004; 40: 230-2.
- 26.- Skladal D, Horak E, Fruhwirth M, Maurer H, Simma B: Successful treatment of ARDS and severe pulmonary hypertension in a child with *Bordetella pertussis* infection. *Wien Klin Wochenschr* 2004; 116: 760-2.