

# Tos convulsa grave con hiperleucocitosis e hipertensión pulmonar.

## Utilidad de la exsanguinotransfusión

Dres. Jorge Quián<sup>1</sup>, Alicia Fernández<sup>2</sup>, Araní Ferre<sup>3</sup>, Sergio Payseé<sup>3</sup>,  
Mônica Guerra<sup>3</sup>, Raquel Baldovino<sup>3</sup>, Beatriz Romero<sup>3</sup>, Julio Jaureguiberry<sup>3</sup>, Héctor Telechea<sup>3</sup>

### Resumen

*Se presentan dos casos de tos convulsa con leucocitosis elevada e hipertensión pulmonar que se beneficiaron de exsanguinotransfusión.*

**Casos clínicos:** se trató de un recién nacido de 27 días y una lactante de 2 meses que tuvieron diagnóstico clínico y de laboratorio de tos convulsa. La hiperleucocitosis en aumento y el hallazgo de hipertensión pulmonar en el ecocardiograma unido a la necesidad de asistencia ventilatoria mecánica con necesidades elevadas de O<sub>2</sub> planteó la necesidad de realizar exsanguinotransfusión.

La técnica se realizó en ambos casos sin inconvenientes y la evolución fue favorable.

**Discusión:** la tos convulsa, al igual que en varias partes del mundo, constituye un problema para los lactantes pequeños, no protegidos por la inmunización. Una de las complicaciones es el desarrollo de cifras altas de leucocitos y de hipertensión pulmonar. La reducción de la masa leucocitaria a través de leucorreducción o exsanguinotransfusión se aconsejan en estos casos. No encontramos descripciones previas de su uso en nuestro medio.

**Palabras clave:** TOS FERINA  
LEUCOCITOSIS  
HIPERTENSIÓN PULMONAR  
RECAMBIO TOTAL DE SANGRE

### Summary

*Two cases of whooping cough with high leukocytosis and pulmonary hypertension who benefited from exchange transfusion.*

**Clinical cases:** newborn 27 days and two months old infant who had clinical and laboratory diagnosis of whooping cough. The increasing leukocytosis and the finding of pulmonary hypertension on echocardiogram coupled with the need for mechanical ventilation with high needs need O<sub>2</sub> raised the performing exchange transfusion.

The technique was performed in both cases smoothly and had a favorable outcome.

**Conclusion:** whooping cough is a problem for young infants not protected by immunization. One complication is the development of high numbers of leukocytes and pulmonary hypertension. The mass reduction of leukocyte through leukoreduction or exchange transfusion are recommended in these cases. We found no previous descriptions of its use in our midst.

**Key words:** WHOOPING COUGH  
LUEKOCYTOSIS  
HYPERTENSION, PULMONARY  
EXCHANGE TRANSFUSION, WHOLE BLOOD

1. Médico Jefe. Intensivista Pediátrico. Centro de Tratamiento Intensivo Pediátrico de la Asociación Española Primera de Socorros Mutuos.

2. Supervisora. Intensivista Pediátrica. Centro de Tratamiento Intensivo Pediátrico de la Asociación Española Primera de Socorros Mutuos.

3. Médicos Intensivistas Pediátricos. Centro de Tratamiento Intensivo Pediátrico de la Asociación Española Primera de Socorros Mutuos. Centro de Tratamiento Intensivo Pediátrico de la Asociación Española Primera de Socorros Mutuos.

Fecha recibido: 20 de setiembre de 2012.

Fecha aprobado: 2 de octubre de 2013.

## Introducción

La enfermedad producida por *Bordetella pertussis* (BP), tos convulsa o tos ferina, continúa siendo una importante causa de mortalidad dentro de las enfermedades controlables por vacunas en todo el mundo pero que afecta más los países en vías de desarrollo. Esta mortalidad es mayor en lactantes pequeños y persiste pese a los cuidados intensivos y alguno de los sobrevivientes permanecen con secuelas a largo plazo<sup>(1-5)</sup>. Muchas veces la enfermedad no tiene las características típicas y no es clínicamente reconocida por lo que hay autores que sostienen que las cifras de mortalidad pueden ser aún mayores que las denunciadas<sup>(6,7)</sup>.

En Uruguay en los últimos años se han presentado comunicaciones que manifestaban la presencia de la enfermedad, tal como sucede en prácticamente todo el mundo<sup>(8,9)</sup>.

Los comunicados del Ministerio de Salud Pública (MSP) confirman el importante número de casos denunciados en el año 2011<sup>(10)</sup>; a octubre de 2011 al menos ocho lactantes fallecieron por esta enfermedad, año en que la mortalidad infantil aumentó en un punto (7,7% en 2010 a 8,9% en 2011).

Las formas graves de tos convulsa pueden adoptar diversas presentaciones. Una de ellas es con leucocitosis muy importantes, que recuerdan reacciones leucemoides y que se acompañan de hipertensión pulmonar e hipoxemia. Se han propuesto para esa eventualidad diversos modos terapéuticos: óxido nítrico, inotrópicos que favorezcan la circulación pulmonar, oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO), ventilación de alta frecuencia y otros<sup>(11-13)</sup>. En algunos trabajos se menciona la importancia de la exsanguinotransfusión (EXT) o depleción leucocitaria como de suma utilidad para el tratamiento de estos casos<sup>(14-16)</sup>.

Se presenta la evolución de dos lactantes pequeños con tos convulsa grave, que fueron tratados con exsanguinotransfusión y que tuvieron buena evolución.

## Casos clínicos

**1.** Ingresó en junio de 2012 con 27 días de edad, con antecedentes de hacinamiento y fumadores en el ambiente, 7º embarazo no controlado, bien tolerado, parto a las 39 semanas, peso 3.240 g.

Cursaba enfermedad de una semana de evolución con reiteradas consultas por tos, rinorrea, polipnea. El día del ingreso aumenta la polipnea, consultan en servicio de emergencia y se decide su traslado a cuidados intensivos donde llega con oxígeno por cánula nasal saturando 97%, quejido respiratorio, aleteo nasal, tiraje generalizado. Frecuencia cardíaca 190 p.m. frecuencia

respiratoria 84 p.m. Dada la gravedad se decide iniciar asistencia ventilatoria mecánica (AVM).

Previo a la EXT (realizada a los 5 días del ingreso a CTI) se encontraba en AVM en modo asistida controlada, FiO<sub>2</sub> de 40%, delta P de 20 cm H<sub>2</sub>O y PEEP 5 cm H<sub>2</sub>O. Mejoría progresiva luego de la EXT, que no fue necesario reiterar. Buena evolución; alta del CTI.

Otros datos de características clínicas y evolutivas se muestran en la tabla 1.

**2.** Ingresó en julio de 2012, 2 meses, nacido a término, amamantada durante el primer mes, luego leche modificada en distintas diluciones, con mal incremento ponderal.

Cursaba enfermedad de una semana de evolución con rinorrea, tos escasa, en ocasiones en accesos, rechazo del alimento. Sin fiebre.

El día del ingreso la encuentran pálida, con quejido respiratorio. Consultan en servicio de emergencia donde llega pálida y deshidratada. Frente a la gravedad deciden intubación endotraqueal e inicio de AVM. Se traslada a unidad de terapia intensiva.

Previo a la EXT (que se realiza a las 48 horas del ingreso a CTI) se encontraba en AVM en modo asistida-controlada con FiO<sub>2</sub> 45%, frecuencia respiratoria 30 p.m., tiempo inspiratorio 0,5, delta P 20, presión inspiratoria de 28 cm de H<sub>2</sub>O, presión al fin de la espiración (PEEP) 8 cm H<sub>2</sub>O. Mejoría progresiva luego de la EXT, que no fue necesario reiterar. Buena evolución; alta del CTI.

Otros datos de características clínicas y evolutivas se muestran en la tabla 1.

## Discusión

En el año 2011 las autoridades sanitarias denunciaron un brote muy importante de enfermedad por BP; se reportaron 636 casos, lo que constituye 10,6 casos por 100.000 habitantes, con al menos ocho fallecidos<sup>(10)</sup>. Esto seguramente fue un factor contribuyente para el aumento de la mortalidad infantil de ese año, ya que todos los fallecidos fueron menores de un año.

Los dos pacientes presentados fueron hospitalizados en el año 2012, lo que demuestra la endemicidad de la enfermedad.

Ambos, debido a su edad, no estaban protegidos por la inmunización, tal como lo mencionan la mayor parte de las publicaciones sobre el tema; los casos graves se observan en los menores de 6 meses<sup>(17,18)</sup>. Tampoco las madres habían recibido inmunización durante el embarazo ni se desarrolló la estrategia “capullo”, tal como lo están recomendando algunas guías de inmunizaciones<sup>(19,20)</sup>.

La complicación descrita más grave de la infección

**Tabla 1.** Principales características clínicas y de laboratorio de los pacientes analizados

Características	Caso 1	Caso 2
Días de hospitalización en CTI	15	13
Edad – sexo	27 días varón	2 meses niña
Inmunizaciones	BCG al nacer	BCG al nacer
Vacuna de pertussis a la madre en el embarazo	No	No
Método diagnóstico	PCR para BP (al 3er día)	PCR para BP (al 3er día)
Coinfecciones	ANF negativo	ANF negativo
Frecuencia cardíaca al ingreso	190 p.m.	200 p.m.
Leucocitosis valor y fecha de realización.	Al ingreso: 11900 (3/6) Pre-EXT 50.400 (8/6) Post-EXT 16.900 (8/6)	Al ingreso: 36200 (18/7) Pre-EXT: 45.300 (19/7) Post-EXT 16.300 (19/7)
Ecocardiograma	1) Normal 2) HTP leve- Pre EXT 3) Normal- Post EXT	1) Normal 2) HTP leve/moderada Pre EXT 3) Normal- Post EXT
Datos de oxigenación previos a la EXT	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> 170 IO 7	PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> < 100 IO 10
EXT	Recambio de 640 ml (2 volemiás) en alícuotas de 20 ml	Recambio 620 ml (2 volemiás) en alícuotas de 10-20 ml
Inotrópicos	No	Dobutamina
Vasodilatadores	Sildenafil	Sildenafil
Diuréticos	Furosemida	Furosemida
Convulsiones	Sí	No
Anticonvulsivantes	Fenobarbital	No
Antibióticos	Cefotaxime Ampicilina Claritromicina	Ceftriaxona Ampicilina Azitromicina
Alimentación Parenteral	No	Sí
AVM	Sí, 14 días convencional	Sí, 13 días convencional
Denuncia al MSP	Sí	Sí

ANF: aspirado nasofaríngeo; AVM: asistencia ventilatoria mecánica; HTP: hipertensión pulmonar; EXT: exsanguinotransfusión; MSP: Ministerio de Salud Pública; IO: índice de oxigenación; PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>: presión arterial de O<sub>2</sub>/fracción inspiratoria de O<sub>2</sub>; PCR: reacción en cadena de polimerasa; BP: *Bordetella pertussis*.

por BP es la neumonía con hiperleucocitosis e hipertensión pulmonar (HTP)<sup>(21,22)</sup>.

Aún no está totalmente aclarada la patogénesis de la HTP. Se ha propuesto que el daño del epitelio alveolar y bronquial mediado por toxinas producidas e inducidas por BP podría llevar a un aumento de las resistencias de la vasculatura pulmonar lo que produciría HTP y finalmente colapso circulatorio<sup>(23)</sup>. Pero también se ha reco-

nocido, y esto es lo que los autores creen que ha sucedido en estos casos, que la asociación entre la hiperleucocitosis y la gravedad de la enfermedad y la respuesta a la exsanguinotransfusión, es de vital importancia. Se ha descrito el hallazgo de trombos leucocitarios en arterias pulmonares de lactantes fallecidos<sup>(23,24)</sup>.

La hiperleucocitosis, desencadenada por la toxina pertussis producida por BP, tiene un rol al parecer fun-

damental en el desarrollo de los acontecimientos que de no mediar tratamientos adecuados terminan en el fallecimiento del niño<sup>(25,26)</sup>.

En las primeras comunicaciones sobre el tema no se relacionaba la hipertensión pulmonar con las cifras de leucocitos o no se percibía su importancia<sup>(24,27)</sup>.

Hay varias interrogantes que aún no tienen respuestas definitivas.

En efecto, no se sabe con certeza cuál es la cifra de leucocitos que definitivamente necesita de tratamiento deplectivo. Un primer informe establecía que la presencia de más de 100.000 leucocitos/mm<sup>3</sup> se asocia con mortalidad independientemente de otras variables<sup>(26)</sup>. Entre las pocas comunicaciones presentadas con relación a procedimientos de deplección leucocitaria, hay cifras variables en las que se decide el procedimiento a pacientes gravemente enfermos<sup>(16,28)</sup>.

Una posible objeción al tratamiento de los pacientes presentados es que se realizó exsanguinotransfusión con cifras que no parecían tan elevadas. Lo cierto es que el seguimiento con ecocardiograma demostró en ambos casos el desarrollo de hipertensión pulmonar, y que una vez realizada la técnica la hipertensión del circuito pulmonar desapareció. Se han reportado casos con cifras similares que fallecieron<sup>(7)</sup>. Pero los índices que marcaban la oxigenación, tanto la PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> como el IO de ambos pacientes traducían compromiso respiratorio severo.

Ambos pacientes estaban con asistencia ventilatoria mecánica convencional, con necesidades de presión espiratoria (PEEP) y niveles elevados de oxígeno y que a ambos se les había incorporado un vasodilatador pulmonar como el sildenafil.

En las comunicaciones analizadas no se han visto buenos resultados con vasodilatadores pulmonares como alcalinización, tolazolina, diferentes métodos de ventilación como alta frecuencia, ECMO, y otros<sup>(28,29)</sup>.

Los autores plantean que la relación entre hipoxemia, hipertensión pulmonar, controlada a través del ecocardiograma, revela datos que no permiten medirla con precisión y la hiperleucocitosis debe analizarse en conjunto para decidir la deplección leucocitaria.

En nuestro medio la forma de deplección es a través de la exsanguinotransfusión. Este método cuenta con pocos inconvenientes que controlados a través del hemoterapeuta y los intensivistas pediátricos son relativamente sencillos de solucionar<sup>(16,29)</sup>.

En ambos casos se realizó el recambio de dos volúmenes en alícuotas de 10 a 20 ml, que fueron bien toleradas. El descenso de la cantidad de leucocitos fue en ambos pacientes evidente y si bien hubo algún aumento posterior, no se necesitó en ninguno de los casos repetir la exsanguinotransfusión. Hay algunos autores que re-

portan que fue necesario repetirla por el efecto de “rebote” en la leucocitosis.

Es necesario tomar las medidas más adecuadas para evitar la enfermedad en los lactantes no protegidos por la inmunización debido a su edad. Es sabido que son adolescentes y adultos principalmente quienes transmiten BP a los lactantes<sup>(30,31)</sup>.

Se deben discutir estrategias como: a) vacunación cada 10 años con TdaP; b) vacunación de embarazadas; c) estrategia capullo.

## Referencias bibliográficas

1. **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(7):628-34.
2. **Crowcroft NS, Booy R, Harrison T, Spicer L, Britto J, Mok Q, Heath P, et al.** Severe and unrecognised: pertussis in UK infants. *Arch Dis Child* 2003; 88(9):802-6.
3. **Wood N, Quinn HE, McIntyre P, Elliott E.** Pertussis in infants: preventing deaths and hospitalisations in the very young. *J Paediatr Child Health* 2008; 44(4):161-5.
4. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** Pertussis United States, 2001-2003. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2005; 54(50):1283-6.
5. **Surridge J, Segedin ER, Grant CC.** Pertussis requiring intensive care. *Arch Dis Child* 2007; 92(11):970-5.
6. **Ulloa Gutiérrez R, Hernández de Mezerville M, Ávila Agüero ML.** *Bordetella pertussis* en Latinoamérica: ¿estamos reconociendo el problema? *An Pediatr (Barc)* 2008; 69(3):197-9.
7. **Crowcroft NS, Andrews N, Rooney C, Brisson M, Miller E.** Deaths from pertussis are underestimated in England. *Arch Dis Child* 2002; 86(5):336-8.
8. **Quián J, Cerisola A, Russomano F, Fernández A, Capetta M, Uriarte R et al.** Infecciones por *Bordetella pertussis* en niños menores de 1 año hospitalizados y sus contactos en el hogar. *Arch Pediatr Urug* 2006; 77(3):229-36.
9. **González Arias M, Dall’Orso P, Cantirán E, Verón A, Quián J.** Tos convulsa: estudio clínico y de laboratorio de una enfermedad reemergente en lactantes pequeños y adolescentes. *Rev Med Urug* 2010; 26(3):154-60.
10. **Ministerio de Salud Pública. Dirección General de la Salud. División de Epidemiología.** Informe de actualización y situación de tos convulsa. [www.msp.gub.uy/andocasocio.aspx?6628,23747](http://www.msp.gub.uy/andocasocio.aspx?6628,23747) [Consulta: octubre 2013].
11. **Rowlands HE, Goldman AP, Harrington K, Karimova A, Brierley J, Cross N, et al.** Impact of rapid leukodepletion on the outcome of severe clinical pertussis in young infants. *Pediatrics* 2010; 126(4):e816-27.
12. **Namachivayam P, Shimizu K, Butt W.** Pertussis: severe clinical presentation in pediatric intensive care and its relation to outcome. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8(3):207-11.
13. **Williams GD, Numa A, Sokol J, Tobias V, Duffy BJ.** ECLS in pertussis: does it have a role? *Intensive Care Med* 1998; 24(10):1089-92.
14. **Grzeszczak MJ, Churchwell KB, Edwards KM, Pietsch**

- J. Leukopheresis therapy for severe infantile pertussis with myocardial and pulmonary failure. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7(6):580-2.
15. **Oñoro G, Salido AG, Martínez IM, Cabeza B, Gillén M, de Azagra AM.** Leukoreduction in patients with severe pertussis with hyperleukocytosis. *Pediatr Infect Dis J* 2012; 31(8):873-6.
  16. **Donoso AF, Cruces PI, Camacho JF, León JA, Kong JA.** Exchange transfusion to reverse severe pertussis-induced cardiogenic shock. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25(9):846-8.
  17. **Falcon M, Rafael M, García C, Fergie J, Purcell K.** Increasing infant pertussis hospitalization and mortality in south Texas, 1996 to 2006. *Pediatr Infect Dis J* 2010; 29(3):265-7.
  18. **Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** Pertussis epidemic—Washington, 2012. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2012; 61(28):517-22.
  19. **ACIP Adult Immunization Work Group, Bridges CB, Woods L, Coyne-Beasley T; Centers for Disease Control and Prevention (CDC).** Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) recommended immunization schedule for adults aged 19 years and older—United States, 2013. *MMWR Surveill Summ* 2013; 62(Suppl 1):9-19. Disponible en: <http://www.cdc.gov/vaccines/schedules/downloads/adult/mmwr-adult-schedule.pdf>. [Consulta: 6 de setiembre de 2011].
  20. **Moreno D, Álvarez F, Aristegui J, Barrio F, Cilleruelo M, Corretger J, et al.** Calendario de vacunaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2012. *An Pediatr (Barc)* 2012; 76(1):42.e1-e23.
  21. **Paddock CD, Sanden GN, Cherry JD, Gal AA, Langston C, Tatti KM, et al.** Pathology and pathogenesis of fatal *Bordetella pertussis* infection in infants. *Clin Infect Dis* 2008; 47(3):328-38.
  22. **Mattoo S, Cherry JD.** Molecular pathogenesis, epidemiology, and clinical manifestations of respiratory infections due to *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* subspecies. *Clin Microbiol Rev* 2005; 18(2):326-82.
  23. **Sawal M, Cohen M, Irazuzta JE, Kumar R, Kirton C, Brundler MA, et al.** Fulminant pertussis: a multi-center study with new insights into the clinico-pathological mechanisms. *Pediatr Pulmonol* 2009; 44(10):970-80.
  24. **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(6 Pt 1):1274-8.
  25. **Munoz JJ, Arai H, Bergman RK, Sadowski PL.** Biological activities of crystalline pertussigen from *Bordetella pertussis*. *Infect Immun* 1981; 33(3):820-6.
  26. **Pierce C, Klein N, Peters M.** Is leukocytosis a predictor of mortality in severe pertussis infection? *Intensive Care Med* 2000; 26(10):1512-4.
  27. **Goulin GD, Kaya KM, Bradley JS.** Severe pulmonary hypertension associated with shock and death in infants infected with *Bordetella pertussis*. *Crit Care Med* 1993; 21(11):1791-4.
  28. **Taffarel P, Bonnetto G, Haimovich A.** Coqueluche grave, evolución y exsanguinotransfusión como tratamiento alternativo: serie de casos. *Arch Argent Pediatr* 2012; 110(4):327-30.
  29. **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(2):e264-6.
  30. **Kowalzik F, Barbosa AP, Fernandes VR, Carvalho PR, Avila-Aguero ML, Goh DY, et al.** Prospective multinational study of pertussis infection in hospitalized infants and their household contacts. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26(3):238-42.
  31. **de Greeff SC, Mooi FR, Westerhof A, Verbakel JM, Peeters MF, Heuvelman CJ, et al.** Pertussis disease burden in the household: how to protect young infants. *Clin Infect Dis* 2010; 50(10):1339-45.

**Correspondencia:** Jorge Quian. Pilcomayo 5163. Montevideo.  
Correo electrónico: [jorgeq@internet.com.uy](mailto:jorgeq@internet.com.uy)