

# Exanguinotransfusión en pacientes con coqueluche grave: a propósito de un caso clínico

PEDRO TAFFAREL, ANDREA ZIFFERMAN, SEBASTIÁN DEGIUSEPPE, MARCELO ACERENZA

Servicio de Terapia Intensiva Pediátrica, Sanatorio Sagrado Corazón, Ciudad Autónoma de Buenos Aires

**Correspondencia:**

Dr. Pedro Taffarel

[pedrotaffarel@hotmail.com](mailto:pedrotaffarel@hotmail.com)

El autor no declara conflictos de intereses.

---

## Palabras clave

- Coqueluche grave
- Hipertensión pulmonar
- Exanguinotransfusión

---

## Key words

- Severe pertussis
- Pulmonary hypertension
- Exchange transfusion

## Resumen

La coqueluche grave es una variante clínica de la infección por *Bordetella pertussis*, que cursa con leucocitosis extrema, neumonía, insuficiencia respiratoria grave e hipertensión pulmonar, y acarrea una alta mortalidad. La hipertensión pulmonar es el evento crucial que desencadena el colapso cardiovascular, resistente al tratamiento y, en ella, participan la toxina *pertussis* y la leucostasia pulmonar. La remoción de la masa leucocitaria mediante exanguinotransfusión se plantea como una opción terapéutica.

Presentamos el caso clínico de un paciente de 6 meses de edad con diagnóstico de coqueluche grave, que fue sometido a exanguinotransfusión de una volemia como medida de rescate cuando ya tenía hipoxemia resistente e hipertensión pulmonar. Se observó una reducción de la concentración de glóbulos blancos del 47% y una mejora en los parámetros de oxigenación que persistió durante 48 horas, momento a partir del cual el paciente evolucionó en forma tórpida con falla multiorgánica y murió.

## Abstract

Severe pertussis is a clinical variant of *Bordetella pertussis* infection that is accompanied by extreme leukocytosis, pneumonia, severe respiratory failure and pulmonary hypertension, and this condition carries a high mortality. Pulmonary hypertension is the crucial event that triggers refractory cardiovascular collapse, and pertussis toxin and pulmonary leukostasis are involved. Removal of leukocyte mass by exchange transfusion is proposed as a therapeutic option.

We present a 6-month-old patient with diagnosis of severe pertussis, who underwent a single volume exchange blood transfusion as a rescue measure when the refractory hypoxemia and pulmonary hypertension were already present. We observed a reduction in the white blood cell count of 47%, and an improvement in oxygenation parameters that persisted for 48 hours, after which time the patient evolved into a torpid form with multiorgan failure and death.

**Introducción**

La coqueluche grave es una variante de evolución tórpida de la infección por *Bordetella pertussis*, que se presenta en pacientes <1 año y es este grupo etario el que evidencia la mayor mortalidad. En 2011, la mortalidad global en la Argentina para los casos confirmados de coqueluche (n = 1498) fue del 4,7%, pero el 91% de los casos fatales fueron pacientes <5 meses de edad.<sup>1</sup>

Se define a la coqueluche grave como la presentación que cursa con leucocitosis extrema, neumonía, insuficiencia respiratoria grave e hipertensión pulmonar,<sup>2</sup> responsables del colapso cardiovascular<sup>3</sup> y el consiguiente bajo gasto cardíaco (Figura 1). Una vez instaurada esta presentación, el tratamiento es de sostén (Tabla),<sup>4</sup> la hipertensión pulmonar y la hipoxemia se tornan resistentes, inclusive a la oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO),<sup>5,6</sup> como lo refleja el registro de la Organización de Soporte

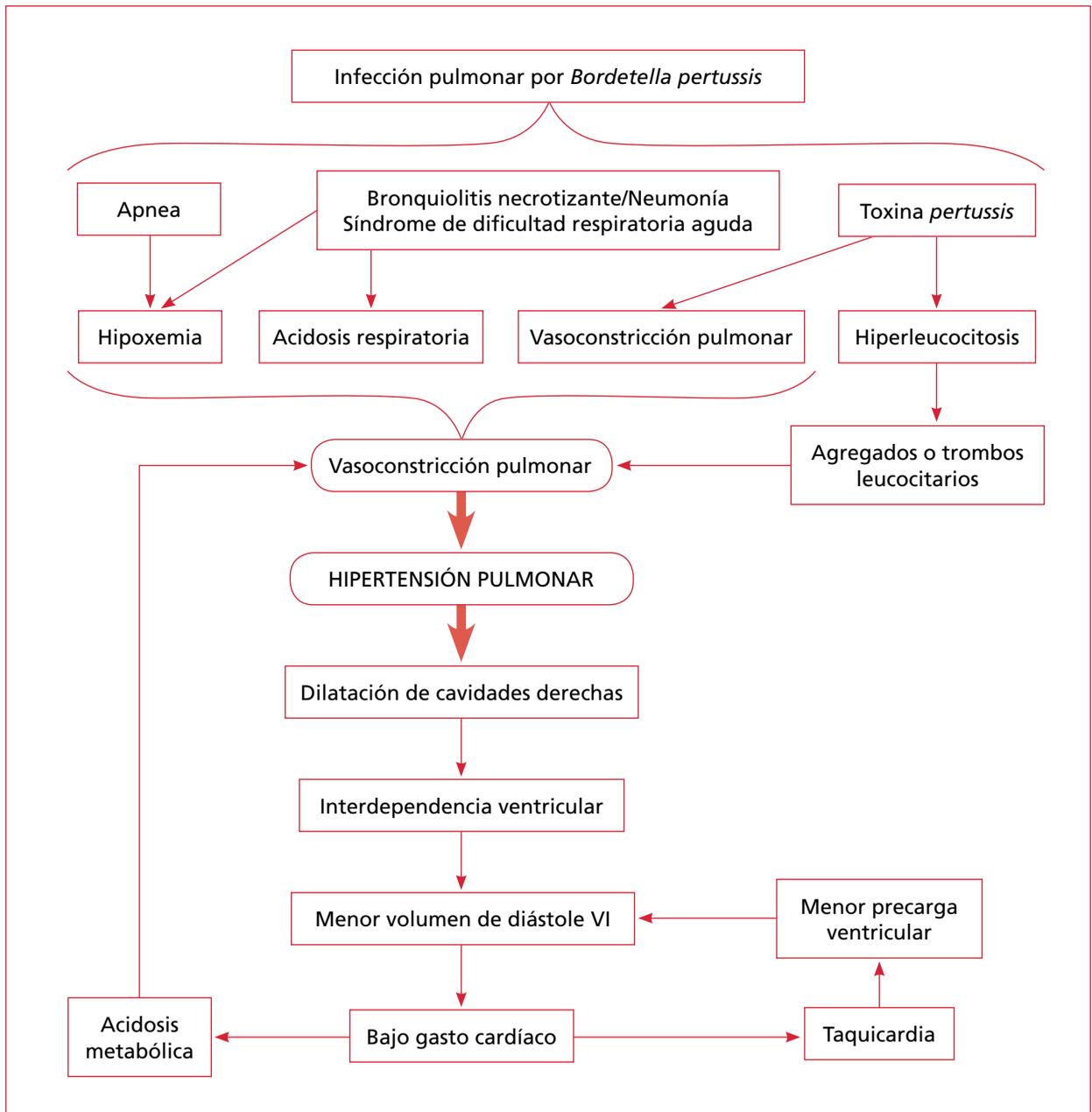


Figura 1. Fisiopatología de la coqueluche grave. Extraída de Taffarel<sup>18</sup> y modificada de Paddock<sup>16</sup>.

■ Exanguinotransfusión en pacientes con coqueluche grave: a propósito de un caso clínico

Vital Extracorpóreo (ELSO) que otorga a los casos de neumonía por *Bordetella pertussis* tratados con ECMO una letalidad del 69,8%, superior a la de otros trastornos respiratorios, en el período 1992-2009.

La mortalidad por coqueluche grave o fulminante en las mayores series publicadas<sup>7-12</sup> varía del 6,4% al 41,4%, y los factores de riesgo identificados son: la prematuridad, edad <1 año, la presencia de neumonía al ingreso hospitalario y la hiperleucocitosis.<sup>13,14</sup> El recuento de glóbulos blancos como factor predictivo de mortalidad difiere entre las distintas publicaciones, y oscila entre 30.000 y 100.000/mm<sup>3</sup>.<sup>1,14,15</sup>

En la fisiopatología que conlleva a esta evolución grave, se responsabiliza a la toxina *pertussis*,<sup>16</sup> que produciría un desequilibrio en el tono de la vasculatura pulmonar y a un factor mecánico consecuencia de la leucostasia pulmonar (Figura 1). Entendiendo que la masa leucocitaria y las toxinas son responsables de la hipertensión pulmonar que lleva al colapso cardiocirculatorio, se postuló que su remoción mediante técnicas de leucorreducción (exanguinotransfusión o

leucoféresis) sería una opción válida de tratamiento. Romano et al<sup>17</sup> comunicaron, por primera vez, su utilización en 2004, con un resultado favorable.

### Caso clínico

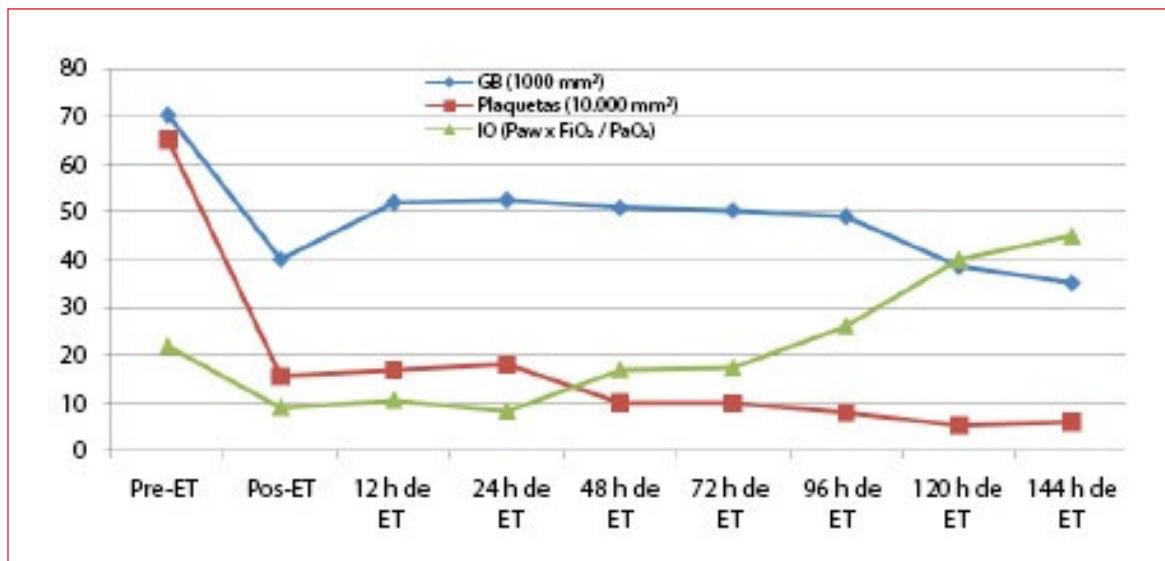
Paciente de 6 meses de edad con diagnóstico de coqueluche grave que ingresa en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos por insuficiencia respiratoria. Dentro de las 24 horas, presenta hipoxemia que no responde a la optimización de la asistencia respiratoria mecánica, síndrome de bajo gasto cardíaco grave (acidosis metabólica, lactacidemia, taquicardia y oligoanuria) e hipertensión pulmonar detectada por ecocardiograma. Se constata hiperleucocitosis (glóbulos blancos 70.260/mm<sup>3</sup>), se realiza la leucorreducción mediante exanguinotransfusión de una volemia con glóbulos rojos desplasmatizados reconstituidos con plasma fresco congelado, a fin de obtener un hematocrito a transfundir cercano al 40%. El procedimiento

TABLA  
Coqueluche grave. Enfoque terapéutico en Terapia Intensiva

INGRESO PARA MONITORIZACIÓN NO INVASIVA EN COQUELUCHE
Crisis de cianosis o apnea Evidencias de sobreinfección Taquicardia sinusal >190/min de causa no aclarada Recuento leucocitario >50.000 mm <sup>3</sup>
SI EVOLUCIONA CON HIPOXIA O SHOCK
Monitorear la tensión arterial invasiva, ECG continuo, saturometría continua Asegurar una PaO <sub>2</sub> >60 mmHg (si es necesario con ARM) Optimizar la precarga (tensión arterial media >45 mmHg, >55 mmHg en >6 meses) Evaluar el uso de agentes vasoactivos (milrinona, dobutamina, levosimendán) Realizar ecocardiograma con medición de presiones pulmonares y función ventricular Iniciar antibioticoterapia empírica cubriendo sobreinfección Normalizar calcio, fósforo, magnesio, sodio, potasio, glucemia
SI EVOLUCIONA CON HIPERTENSIÓN PULMONAR
Iniciar sedo-analgésia continua Mantener el pH >7,40 (ideal 7,45-7,55), si es necesario infundir bicarbonato PaCO <sub>2</sub> entre 30 y 35 mmHg Uso de ON o vasodilatadores pulmonares (sildenafil, prostaciclina)
ANTE EMPEORAMIENTO DE LA OXIGENACIÓN O ACIDOSIS RESPIRATORIA
Iniciar VAFO si el índice de oxigenación es >16 o la PaO <sub>2</sub> es <60 mmHg con Paw >16 cmH <sub>2</sub> O Administrar ON o vasodilatadores pulmonares (sildenafil) Evitar balance excesivo de fluidos, usar furosemida o hemofiltración
ANTE ASCENSO PROGRESIVO DEL RECUENTO LEUCOCITARIO
Considerar la factibilidad de leucoféresis o exanguinotransfusión Evaluar la velocidad de ascenso ulterior de leucocitos, para una segunda exanguinotransfusión Ante empeoramiento, evaluar ECMO, si está disponible.

Extraída y modificada de Donoso<sup>4</sup>.

ECG = electrocardiograma; PaO<sub>2</sub> = presión arterial de oxígeno; ARM = asistencia respiratoria mecánica; ON = óxido nítrico inhalatorio; VAFO = ventilación de alta frecuencia oscilatoria; Paw = presión media en la vía aérea; ECMO = oxigenación por membrana extracorpórea.



GB = glóbulos blancos; IO = índice de oxigenación; Paw = presión media en la vía aérea; FiO<sub>2</sub> = fracción inspirada de oxígeno; PaO<sub>2</sub> = presión arterial de oxígeno; ET = exanguinotransfusión.

Figura 2. Progresión de los valores de glóbulos blancos, plaquetas y parámetros de oxigenación.

se efectuó en un período de dos horas, la extracción se realizó por una segunda vía arterial, evitando interrumpir el monitoreo, mediante una bomba de infusión dispuesta en sentido inverso y la reposición, también con bomba, por una vía venosa central, a fin de extraer y reponer volumen a volumen. La exanguinotransfusión fue bien tolerada, sin repercusión hemodinámica, ni alteraciones en las mediciones del medio interno realizadas durante el procedimiento y después de él. Se objetivó una reducción de la masa leucocitaria posterior a la exanguinotransfusión del 47% (glóbulos blancos 40.050/mm<sup>3</sup>). Esto, sumado a la mejoría de la hipertensión pulmonar mediante optimización de la asistencia respiratoria mecánica con fines de hiperventilación y consecuente alcalinización (pH >7,45), mejora del inotropismo y la disminución de la poscarga sistémica y pulmonar con levosimendán y milrinona, permitieron un descenso del índice de oxigenación que persistió 48 horas luego de la exanguinotransfusión. La concentración de glóbulos blancos tuvo un leve aumento a las 24 horas de la citorreducción (50.450/mm<sup>3</sup>), momento a partir del cual evolucionó con un descenso progresivo, mientras que el recuento de plaquetas descendió un 76% inmediatamente después de la exanguinotransfusión (de 651.000 a 155.000/mm<sup>3</sup>), para luego evolucionar a plaquetopenia (Figura 2).

El paciente progresó en forma desfavorable, a partir del segundo día de la exanguinotransfusión, sufrió inestabilidad hemodinámica con requerimiento de drogas inotrópicas y vasoactivas, y empeoramiento de los parámetros de oxigenación sin respuesta a la

ventilación de alta frecuencia oscilatoria. Evolucionó hacia la falla multiorgánica con un puntaje de PELOD del 90,5%, sufrió un paro cardiorrespiratorio por hipoxemia y murió al sexto día de la exanguinotransfusión.

## Discusión

A partir de la publicación de Romano et al,<sup>17</sup> quienes reportaron la realización de una exanguinotransfusión a un paciente de 3 meses con diagnóstico de coqueluche grave y con un resultado favorable: reducción de la masa leucocitaria, mejoría en los parámetros de oxigenación y de los signos indirectos de hipertensión pulmonar; aparecen en la literatura varias publicaciones,<sup>18</sup> con limitado diseño, que describen series de casos. Existen cinco grandes series publicadas.<sup>7,8,11,12,19</sup> La primera pertenece a Rowlands et al,<sup>7</sup> quienes demostraron una reducción de la mortalidad esperada en el período 2005-2009 cuando se aplicó una estrategia de citorreducción agresiva, en comparación con el registro histórico 2001-2004, fue del 44% en el primer grupo analizado (4 de 9 pacientes) y del 10% en la cohorte 2005-2009 (1 de 10 pacientes). De los 10 pacientes pertenecientes al segundo grupo, ocho fueron expuestos a leucodepleción; tres, a exanguinotransfusión y los restantes cinco, a leucoféresis, mientras se encontraban en ECMO. La caída del recuento leucocitario en los tres casos de exanguinotransfusión fue del 67% al 74%. La principal debilidad del estu-

dio es que objetiva la reducción de la mortalidad en comparación con la mortalidad de la cohorte histórica.

En 2012, se publica una serie argentina<sup>8</sup> con una revisión de 41 lactantes con tos ferina internados en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, entre enero de 2003 y marzo de 2011. Nueve de los lactantes recibieron exanguinotransfusión, con una reducción leucocitaria del 53,3% y una mortalidad global del 41,4%. Antes de 2011, la exanguinotransfusión fue una terapia de rescate en cuatro pacientes, quienes tenían condiciones clínicas desfavorables (hipoxemia, hipertensión pulmonar, bajo gasto cardíaco), con una mortalidad del 100%, mientras que la mortalidad en 2011 fue del 20% (1 de 5 pacientes), cuando la exanguinotransfusión se realizó en forma precoz, justificando dicho procedimiento por el valor absoluto de glóbulos blancos que, en todos los casos, fue  $>95.000/\text{mm}^3$ .

En 2013, Berger et al<sup>11</sup> publicaron un estudio prospectivo, multicéntrico (de junio de 2008 a agosto de 2011) con 127 pacientes, el 11% de ellos ( $n = 14$ ) fue tratado con técnicas de leucodepleción (12 exanguinotransfusión, leucoféresis en un paciente y uno tratado con ambas técnicas). La supervivencia de los pacientes sometidos a esta terapéutica fue del 64% (9 de 14). Los procedimientos de reducción leucocitaria se iniciaron con un recuento de glóbulos blancos de  $72.400/\text{mm}^3$  (mediana) que disminuyó un 52,2% a las 24 horas del procedimiento. Los pacientes pertenecientes al grupo de fallecidos presentaron un mayor índice de mortalidad preestablecida y un valor más alto de glóbulos blancos en comparación con los supervivientes; mientras que el 75% del grupo de pacientes que murieron y el 6% de los que sobrevivieron tenían hipertensión pulmonar.

Serra et al,<sup>12</sup> en Uruguay, publicó una serie de 34 pacientes con coqueluche admitidos en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos, y comunicaron una mortalidad del 26,5% asociada al mayor recuento de glóbulos blancos al ingresar ( $72.300$  vs.  $34.500/\text{mm}^3$ ) y a la presencia de hipertensión pulmonar. Se recurrió a la exanguinotransfusión en nueve casos y fue una alternativa terapéutica en pacientes con falla hemodinámica y glóbulos blancos  $>60.000/\text{mm}^3$  o  $>50.000$  con hipertensión pulmonar. La mortalidad de los expuestos a leucodepleción fue del 67%.

En 2013, Nieves et al<sup>19</sup> describieron, en un estudio retrospectivo, 10 casos de exanguinotransfusión en pacientes  $<90$  días con diagnóstico de infección grave por *B. pertussis*. Todos presentaban un recuento de glóbulos blancos  $>62.000/\text{mm}^3$ . La mortalidad fue del 50%; las principales diferencias encontradas en la comparación de grupos fueron un mayor porcentaje de hipertensión pulmonar, una incidencia más alta de bajo gasto cardíaco y de falla múltiple de órganos, y mayor requerimiento de ECMO en el grupo de los fallecidos.

Un interrogante que se plantean los autores responsables de este manuscrito y no abordado por las distintas publicaciones vinculadas a la leucorreducción en pacientes con coqueluche grave es si como consecuencia de la exanguinotransfusión sobreviene una eventual exfoliación de los factores de coagulación y el consiguiente trastorno de esta. El paciente presentado evolucionó a plaquetopenia y decantó en una coagulación intravascular diseminada, con alteración del coagulograma básico (Quick y KPTT), aumento  $>1000\%$  del dímero D y de los productos de degradación de la fibrina; no se pudo determinar si la exanguinotransfusión intervino en su génesis o si la coagulación intravascular diseminada fue el resultado de la falla múltiple de órganos, y si el aporte de plasma fresco congelado para reconstituir los glóbulos rojos desplasmatizados por transfundir es suficiente para paliar esa presunta pérdida de factores de coagulación.

Del análisis de las distintas publicaciones se desprende que la calidad de la evidencia sobre la eficacia de las técnicas de leucorreducción en pacientes con tos ferina grave es baja,<sup>18</sup> y que su realización cuando ya están presentes las condiciones clínicas desfavorables (hipertensión pulmonar, claudicación miocárdica y consecuente bajo gasto cardíaco) no cambiaría el curso de la enfermedad, tal como sucedió con el caso presentado.

## Bibliografía

1. Gentile A, Romanin V, Juárez M, et al. Epidemiología de *Bordetella pertussis* en un hospital pediátrico. Arch Argent Pediatr 2014; 112(1): 26-32.
2. 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: 1791-1794.
3. McEniery J, Delbridge R, Reith D. Infant pertussis deaths and the management of cardiovascular compromise. J Paediatr Child Health 2004; 40: 230-232.
4. Donoso A, Arriagada D, Cruces P, et al. Coqueluche grave: estado del arte. Rev Chilena Infectol 2012; 29(3): 290-306.
5. Pooboni S, Roberts N, Westrope C, et al. Extracorporeal life support in pertussis. Pediatric Pulmonol 2003; 36: 310-315.
6. Halasa N, Barr F, Johnson J, et al. Fatal pulmonary hypertension associated with pertussis in infants: does extracorporeal membrane oxygenation have a role? Pediatrics 2003; 112: 1274-1278.
7. Rowlands H, Goldman A, Harrington K, et al. Impact of leukodepletion on the outcome of severe clinical pertussis in young infants. Pediatrics 2010; 126: e816-27.
8. Taffarel P, Bonetto G, Haimovich A. Coqueluche grave, evolución y exanguinotransfusión como tratamiento alternativo. Serie de casos. Arch Argent Pediatr 2012; 110: 327-330.
9. Murray E, Nieves D, Bradley J, et al. Characteristics of severe *Bordetella pertussis* infection among infants 90 days of age admitted to Pediatric Intensive Care Units –Southern California, September 2009–June 2011. J Pediatr Infect Dis 2013; 2(1): 1-6.

10. Rocha G, Flór-de-Lima F, Soares P. Severe pertussis in newborns and young vulnerable infants. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32(10): 1152-1154.
  11. Berger J, Carcillo J, Shanley T, et al. Critical pertussis illness in children: a multicenter prospective cohort study. *Pediatr Crit Care Med* 2013; 14: 356-365.
  12. Serra A, Machín C, Gutiérrez C, et al. Tos convulsa: enfermedad reemergente. Experiencia en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos del Centro Hospitalario Pereira Rosell. *Arch Pediatr Urug* 2013; 84(4): 255-262.
  13. Mikelova L, Halperin S, Scheifele D, et al. Predictors of death in infants hospitalized with pertussis: a case-control study of 16 pertussis deaths in Canada. *J Pediatr* 2003; 143: 576-581.
  14. Pierce C, Klein N, Peters M. Is leukocytosis a predictor of mortality in severe pertussis infection? *Intensive Care Med* 2000; 26(10): 1512-1514.
  15. Ruvinsky S, Mónaco A, Pérez G, et al. Análisis de factores de riesgo de gravedad de la coqueluche en un hospital pediátrico. *Medicina Infantil* 2008; XV: 307-311.
  16. Paddock C, Sanden GN, Cherry J, et al. Pathology and pathogenesis of fatal *Bordetella pertussis* infection in infants. *Clin Infect Dis* 2008; 47: 328-338.
  17. Romano M, Weber M, Weisse M, et al. Pertussis pneumonia, hypoxemia, hyperleukocytosis, and pulmonary hypertension: improvement in oxygenation after a double volume exchange transfusion. *Pediatrics* 2004; 114: e264.
  18. Taffarel P, Jorro-Barón F, Bonetto G. Actualización en terapias de leucorreducción como alternativas para el tratamiento de coqueluche grave. *Arch Argent Pediatr* 2015; 113(5): 456-464.
  19. Nieves D, Bradley J, Gargas J, et al. Exchange blood transfusion in the management of severe pertussis in young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2013; 32: 698-699.
-