

## Actualización en terapias de leucorreducción como alternativas para el tratamiento de coqueluche grave

*Update on leukoreduction therapies as alternatives for the treatment of severe pertussis*

Dr. Pedro Taffarel<sup>a</sup>, Dr. Facundo Jorro Barón<sup>a</sup> y Dr. Germán Bonetto<sup>b</sup>

### RESUMEN

La coqueluche es una enfermedad infectocontagiosa que, en pacientes menores de 1 año, puede evolucionar hacia un cuadro grave con elevada mortalidad, caracterizado por hipoxemia e hipertensión pulmonar refractaria al tratamiento, responsable del colapso cardiovascular.

La hipertensión pulmonar se produce por acción directa de la bacteria y de sus toxinas, responsable de la alteración del tono vascular, asociada a un síndrome de hiperviscosidad y trombosis arteriolar por la hiperleucocitosis. La leucodepleción se plantea como una opción terapéutica desde el año 2004. En la actualidad, existen 18 publicaciones referentes a leucorreducción en pacientes con coqueluche grave, con un total de 288 pacientes y 68 procedimientos de citorreducción y una mortalidad del 28% en los expuestos a dicho tratamiento.

Los trabajos publicados presentan limitaciones en el diseño, de modo que es baja la calidad de la evidencia sobre la utilidad de la leucorreducción en pacientes con tos ferina grave.

**Palabras clave:** tos ferina, pertussis, hipertensión pulmonar, leucorreducción.

### ABSTRACT

Pertussis is a contagious disease that in patients under 1 year of age may evolve to a highly lethal course characterized by hypoxemia and refractory pulmonary hypertension, being this responsible for cardiovascular collapse.

Pulmonary hypertension occurs by direct action of bacteria and its toxins, responsible for the vascular tone alteration associated with hyperviscosity syndrome and arteriolar thrombosis due to hyperleukocytosis. Since 2004, leucodepletion has been proposed as a treatment option; there are currently 18 publications on leucodepletion in patients with severe Pertussis, with a total of 288 patients, 68 cytoreduction procedures and a mortality rate of 28% in those exposed to the mentioned treatment.

Published studies have design limitations, so the evidence for using leukoreduction in patients with severe pertussis remains low.

**Key words:** whooping cough, Pertussis, pulmonary hypertension, leukoreduction.

### INTRODUCCIÓN

La coqueluche es una enfermedad altamente contagiosa, vigente aun en países con alta cobertura de inmunización activa. Su agente etiológico es la *Bordetella pertussis*, un cocobacilo Gram negativo de reservorio humano y transmisión respiratoria. Es la quinta causa de muerte prevenible por vacunación<sup>1</sup> y fue responsable de 195 000 muertes infantiles en el mundo en 2008. En Argentina, en 2011, se confirmaron 1498 casos de coqueluche, con una mortalidad del 4,7%. El 91% de los casos fatales fueron pacientes menores de 5 meses de edad.<sup>2</sup> En dicho grupo etario, la infección por esta bacteria puede tener su expresión más complicada. Se define como coqueluche grave, fatal o fulminante y se caracteriza por leucocitosis extrema, neumonía, insuficiencia respiratoria grave e hipertensión pulmonar<sup>3</sup> (HTP), responsables del colapso cardiovascular.<sup>4</sup> Una vez instaurada esta presentación, el tratamiento es de sostén, y la HTP se torna refractaria a distintas medidas de rescate, como vasodilatadores pulmonares,<sup>4</sup> óxido nítrico inhalatorio (ONi)<sup>5,6</sup> y oxigenación por membrana extracorpórea (*extracorporeal membrane oxygenation*; ECMO, por sus siglas en inglés).<sup>7,8</sup>

La remoción de la masa circulante de leucocitos y de toxinas se presenta como una alternativa al tratamiento de esta entidad. El primer caso fue descrito en 2004 por Romano y col.,<sup>9</sup> con resultado favorable.

a. Servicio de Terapia Intensiva del Hospital General de Niños Pedro de Elizalde, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Provincia de Buenos Aires.

b. Servicio de Terapia Intensiva del Sanatorio Allende, Córdoba, Provincia de Córdoba, Argentina.

**Correspondencia:**  
Dr. Pedro Taffarel:  
pedrotaffarel@hotmail.com

**Financiamiento:**  
Ninguno.

**Conflicto de intereses:**  
Ninguno que declarar.

Recibido: 17-3-2015  
Aceptado: 22-5-2015

## Clínica y fisiopatología: coqueluche grave

En la patogenia de la infección por *Bordetella pertussis*, intervienen una serie de proteínas estructurales y de secreción, reguladas por un complejo sistema de expresión, denominado sensor/activador de los genes de virulencia de *Bordetella* (*Bordetella virulence gene Activator Sensor*; BvgAS, por sus siglas en inglés).<sup>10,11</sup> La toxina pertussis (TP) es una proteína de secreción, responsable de la alteración de la respuesta inmune, bloqueo de receptores  $\beta_2$  adrenérgicos y  $D_2$  dopaminérgicos, y de la hiperleucocitosis por migración desde sitios extravasculares.<sup>10-12</sup>

Existen dos formas de presentación clínica de la tos ferina. La forma clásica, caracterizada por los períodos catarral, paroxístico y de convalecencia, que puede durar de 6 a 12 semanas, cuya principal complicación es la neumonía,<sup>13</sup> y la forma grave, en pacientes menores de 6 meses, caracterizada por una evolución tórpida con insuficiencia respiratoria, taquicardia sinusal e hiperleucocitosis, que progresa a la hipoxemia, HTP, shock cardiogénico y claudicación cardiovascular.<sup>4</sup> Se han identificado como factores de riesgo de esta presentación la prematurez, la edad menor de 1 año, la presencia de neumonía al momento del ingreso hospitalario y la hiperleucocitosis.<sup>14,15</sup> El valor del recuento de glóbulos blancos (GB) como predictor de mortalidad difiere en la literatura y oscila entre 30 000 y 100 000  $\text{mm}^3$ .<sup>2,3,15,16</sup>

La fisiopatología que gatilla la evolución grave no ha sido establecida. Se responsabiliza a la toxina pertussis,<sup>17</sup> que produciría un desbalance en el tono de la vasculatura pulmonar. También se postula la existencia de un proceso de vasculitis local, secundario a la lesión del epitelio respiratorio y del endotelio vascular.<sup>12</sup> Además, los análisis post mórtem describen trombos leucocitarios en vasos pulmonares, lo que atribuye a los leucocitos un factor mecánico en la génesis de la HTP.<sup>18,19</sup>

El mecanismo final de las distintas teorías propuestas es la HTP. Esto fue puesto en evidencia por primera vez por Goulin<sup>3</sup> y es el evento fisiopatológico crucial en la coqueluche grave, que lleva al colapso cardiocirculatorio<sup>4,17</sup> (Figura 1).

## Manejo terapéutico en las unidades de cuidados intensivos

El tratamiento de la infección grave por *Bordetella pertussis* es esencialmente de

sostén. Persigue una adecuada oxigenación y hemodinamia, y procura mantener resistencias pulmonares bajas<sup>10</sup> (Tabla 1).

La asistencia respiratoria mecánica (ARM) debe instaurarse en forma precoz, con estrategia de apertura y protección pulmonar,<sup>20,21</sup> dado que la hipoxemia es un factor de peor pronóstico.

En el manejo hemodinámico, se prefieren aquellas drogas vasoactivas que mejoran la contractilidad miocárdica y las resistencias vasculares sistémicas y pulmonares (dobutamina, milrinona, levosimendán).<sup>22</sup>

Como referimos anteriormente, las terapias de rescates con ONi y ECMO, no disponibles en la mayoría de los centros asistenciales, demostraron no ser efectivas,<sup>4-8</sup> dado que, una vez desencadenada la HTP, con insuficiencia cardíaca secundaria e hipoxemia, se torna refractaria al tratamiento. El registro de la Organización de Soporte Vital Extracorpóreo (*Extracorporeal Life Support Organization*; ELSO, por sus siglas en inglés) contiene, entre 1992 y 2009, 169 casos de neumonía por *Bordetella pertussis* que fueron tratados con ECMO. La tasa de letalidad del 69,8% es superior a la de otros trastornos respiratorios.

Entendiendo que la hiperleucocitosis y las toxinas de secreción son responsables del desarrollo de la HTP y, por ende, del desenlace ominoso, se postuló que su remoción con técnicas de leucorreducción sería una opción válida a fin de evitar o paliar esta progresión fatal. La leucodepleción puede llevarse a cabo mediante dos técnicas: la leucoféresis y la exanguinotransfusión. Ambas técnicas buscan reducir la carga de sustancias o elementos tóxicos; la diferencia radica en que, para efectuar la leucoféresis, se requiere de un equipo especial y personal capacitado en su manejo, mientras que el procedimiento de exanguinotransfusión es de bajo costo, de fácil realización y con escasas complicaciones. Esta se lleva a cabo mediante una línea arterial y una venosa central, con extracción y reposición de dos volemias en pequeñas alícuotas. La reposición se efectúa con glóbulos rojos desplammatizados, o bien con una combinación de una solución de albúmina al 4,5% y un concentrado de glóbulos rojos para alcanzar un nivel final de hematocrito de 0,40 a 0,45.<sup>23</sup>

La citorreducción como tratamiento de la coqueluche grave se inicia en 2004,<sup>9</sup> y existe actualmente un algoritmo terapéutico propuesto por Rowlands y cols.,<sup>23</sup> (Figura 2), quienes reportan, en su trabajo, una disminución en la mortalidad esperada con dicho tratamiento.

### Tratamientos de leucorreducción

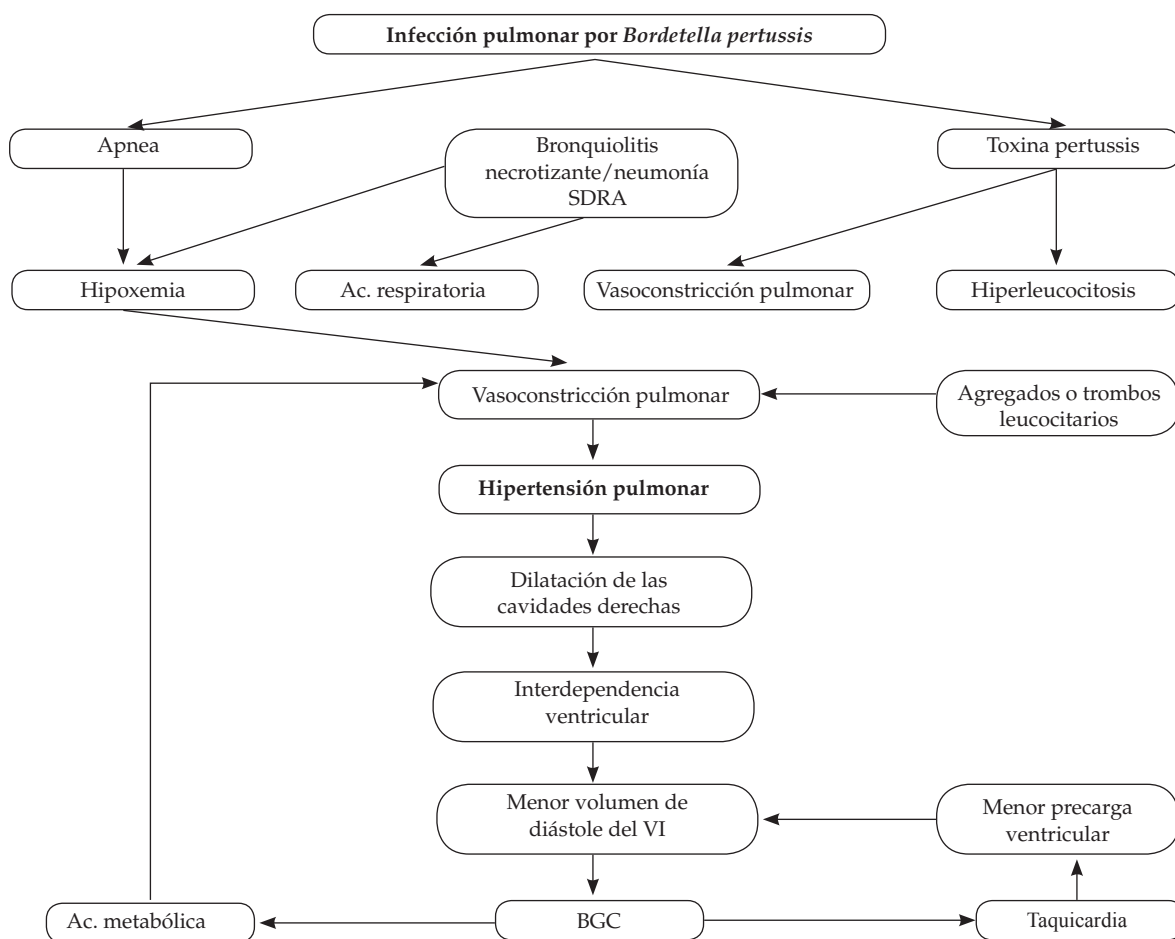
El primer trabajo sobre leucorreducción mediante exanguinotransfusión que aparece en la bibliografía (2004) pertenece a Romano y cols.<sup>9</sup> Reportan sobre dicho procedimiento en una paciente de 3 meses de edad con coqueluche grave, HTP observada por ecocardiograma y con ARM, con resultado satisfactorio en la reducción de la masa leucocitaria, con un valor preexanguinotransfusión de GB de 104 000 mm<sup>3</sup> y un recuento posterior al procedimiento de 15 200 mm<sup>3</sup>. Constatan una mejoría en los parámetros de oxigenación (PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>) y en los signos indirectos de HTP.

En 2006, Donoso y cols.,<sup>24</sup> publican una serie de 3 pacientes sometidos a exanguinotransfusión, con un rango etario de 2 a 4 meses y con

diagnóstico de HTP, que presentan una media de GB previos al procedimiento de 76 300 mm<sup>3</sup> y reportan una reducción del 70% (22 433 mm<sup>3</sup>), también con resultados favorables y una supervivencia del 100%. En esta serie, la primera publicada, con diseño cuasiexperimental, 2 de los 3 pacientes requirieron un segundo tratamiento de leucorreducción por presentar un rebote en el recuento de GB dentro de las 6 horas de haberse efectuado el primer procedimiento, fenómeno que podría ser explicado por el efecto de arrastre de la toxina durante el recambio.

Como consecuencia de estos resultados promisorios y entendiendo la fisiopatología de la enfermedad, en la que la HTP es consecuencia de un síndrome de hiperviscosidad y trombosis arteriolar producida por acción

FIGURA 1. Fisiopatología de la hipertensión pulmonar y consecuente claudicación miocárdica en coqueluche grave



Extraído y modificado de Paddock y cols.<sup>17</sup>

SDRA: síndrome de distes respiratorio; Ac.: acidosis; BGC: bajo gasto cardíaco; VI: ventrículo izquierdo.

directa y liberación de toxinas por parte de la bacteria, y que la evolución fatal se asocia con la hiperleucocitosis, es que la reducción de la masa circulante de leucocitos como la remoción de toxinas, propuesta por estas dos publicaciones iniciales, serían una opción válida en el tratamiento de la coqueluche grave. A partir de este momento bisagra, aparecen en la literatura distintas publicaciones tendientes a demostrar que las terapias de leucodepleción son efectivas.

Durante el período de 2006 a 2010, se publican tres nuevos artículos<sup>19,25,26</sup> (Tabla 2) que describen, respectivamente, tres tratamientos de leucorreducción en pacientes con enfermedad grave por *Bordetella pertussis*. En dos de los tres casos,<sup>19,26</sup> se realizó exanguinotransfusión, ambos con desenlace fatal, mientras que, en el trabajo de Grzeszczak y cols.,<sup>25</sup> se describe por primera vez en la literatura un procedimiento de leucoféresis en una paciente de 5 semanas de vida con diagnóstico de coqueluche y expuesta a ECMO. Dicho tratamiento fue efectivo y logró un

descenso de GB del 80% (de 72 000 a 14 400 mm<sup>3</sup>) y, consecuentemente, la supervivencia.

En 2010, aparece la primera gran serie publicada,<sup>23</sup> que reporta 19 pacientes remitidos a la Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) con diagnóstico de coqueluche grave durante el período 2001-2009. El trabajo realizado por Rowlands y cols., se propuso demostrar que la utilización de una estrategia de leucodepleción agresiva se asocia con una reducción más rápida de la masa leucocitaria y una mejora de la tasa de mortalidad esperada para el período 2005-2009, en comparación con los controles históricos del período 2001-2004. Luego de la implementación de la leucodepleción agresiva en febrero de 2005, 10 pacientes fueron admitidos y se realizaron 8 procedimientos de leucodepleción, 5 mediante leucoféresis en pacientes sometidos a ECMO y 3 exanguinotransfusiones en pacientes sin soporte extracorpóreo. Se constató una reducción del 83% en los valores de GB a las 10 horas de haberse realizado la leucoféresis en el grupo

TABLA 1. Enfoque terapéutico para pacientes con coqueluche grave en el área de cuidados intensivos

**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**

Monitoree la TA invasiva, electrocardiograma continuo, saturometría continua.

Asegure PaO<sub>2</sub> > 60 mmHg (si es necesario, con ARM).

Optimice la precarga (TAM > 45 mmHg, > 55 mmHg en más de 6 meses).

Evalúe el uso de drogas vasoactivas (milrinona, dobutamina, levosimendán).

Realice un ecocardiograma con medición de presiones pulmonares y función ventricular.

Inicie antibioticoterapia empírica para cubrir la sobreinfección.

Normalice el calcio, el fósforo, el magnesio, el sodio, el potasio, la glucemia.

**Si evoluciona con hipertensión pulmonar**

Inicie sedoanalgesia continua.

Mantenga pH > 7,40 (lo ideal es 7,45-7,55); si es necesario, infunda bicarbonato.

PaCO<sub>2</sub> entre 30-35 mmHg.

Uso de ONi o vasodilatadores pulmonares (sildenafil, prostaciclina).

**Ante el empeoramiento de oxigenación o acidosis respiratoria**

Inicie VAFO si el índice de oxigenación es > 16 o PaO<sub>2</sub> < 60 mmHg con PAW > 16 cmH<sub>2</sub>O.

Uso de ONi o vasodilatadores pulmonares (sildenafil).

Evite el balance excesivo de fluidos; use furosemida o hemofiltración.

**Ante el ascenso progresivo del recuento leucocitario**

Considere la factibilidad de leucoféresis o exanguinotransfusión.

Evalúe la velocidad de ascenso ulterior de leucocitos para una segunda exanguinotransfusión.

Ante el empeoramiento, evalúe la ECMO, de estar disponible.

Extraído y modificado de Donoso y cols.<sup>10</sup>

TA: tensión arterial; PaO<sub>2</sub>: presión arterial de oxígeno; ARM: asistencia respiratoria mecánica; TAM: tensión arterial media;

ONi: óxido nítrico inhalatorio; VAFO: ventilación de alta frecuencia oscilatoria; PAW: presión media en la vía aérea;

ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea.

de la cohorte 2005-2009, en comparación con la reducción del 55% en el grupo de referencia histórico 2001-2004, en el cual se realizó ECMO sin leucoféresis asociada, mientras que la caída del recuento leucocitario de los 3 casos de exanguinotransfusión fue del 67% al 74%. En relación con la mortalidad, fue del 44% en el primer grupo analizado (4 de 9 pacientes) y del 10% en la cohorte 2005-2009 (1 de 10 pacientes).

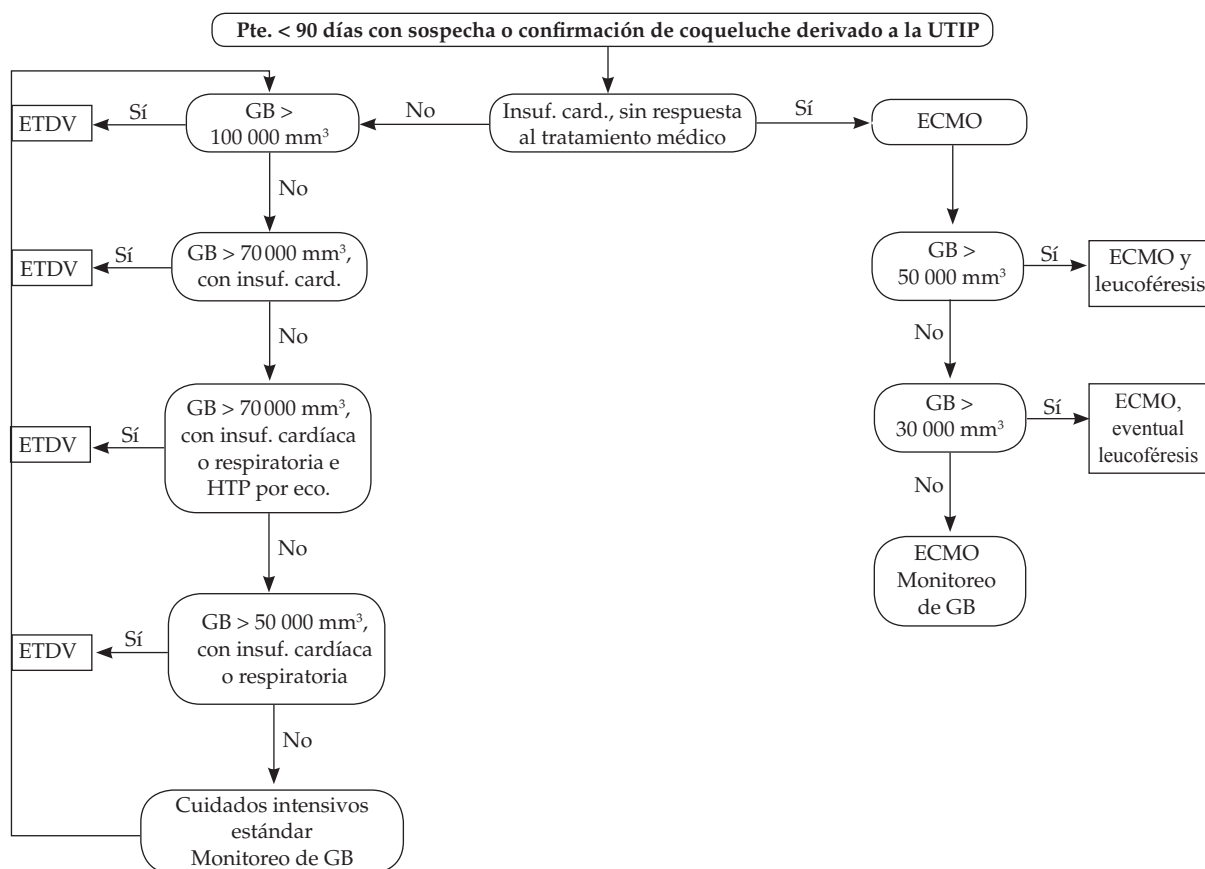
Un posible sesgo planteado por Rowlands y cols., es que los pacientes pertenecientes al segundo grupo fueron remitidos al centro de referencia o iniciaron ECMO más precozmente. Sin embargo, la hiperleucocitosis, asociada a un peor pronóstico, fue mayor en la cohorte 2005-2009, con una media de 75 000 vs. 52 000 mm<sup>3</sup> del registro histórico 2001-2004. La principal debilidad del estudio es que muestra la

reducción de la mortalidad en comparación con la mortalidad de la cohorte histórica.

Siguiendo el orden cronológico de aparición, Martínez<sup>27</sup> reporta un caso de exanguinotransfusión con evolución favorable, y Oñoro y cols.,<sup>28</sup> publican una serie de 3 casos sometidos a leucofección, 2 mediante exanguinotransfusión y el tercero por leucoféresis, con una supervivencia del 66%.

En 2012, parte de los autores responsables de este manuscrito publican un trabajo retrospectivo<sup>29</sup> del período 2003-2011, con un total de 41 pacientes admitidos en la Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) con diagnóstico de infección grave por *B. pertussis*, y describen un total de 9 procedimientos de exanguinotransfusión, con una reducción leucocitaria del 53,3%. La mortalidad global

FIGURA 2. Algoritmo propuesto para la leucofección en niños menores de 90 días que tienen *B. pertussis* clínica y que requieren terapia intensiva



Extraído y modificado de Rowlands y cols.<sup>23</sup>

Pte.: paciente; UTIP: Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos; Tto.: tratamiento; ETDV: exanguinotransfusión doble volumen; GB: glóbulos blancos; insuf. card.: insuficiencia cardiorrespiratoria; ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; HTP: hipertensión pulmonar; Eco.: ecocardiograma.

Tabla 2. Principales características de las distintas publicaciones referidas a terapéuticas de leucodepleción en pacientes con coqueluche grave

Autor y año	Estudio número de pacientes	Leucodepleción		Recuento de GB expresado en promedio x 1000/mm <sup>3</sup>		Observaciones	Supervivencia (%)	
		Exanguino-transfusión	Leucoféresis	Preleucodepleción	Posleucodepleción			
Romano, 2004	Reporte de 1 caso	1		104	15,2	ETDV HTP	100	
Donoso, 2006	Reporte de casos	3	-	76,3	22,4	ETDV En 2 ptes., se repitió el tratamiento	100	
Grzeszczak, 2006	Reporte de caso		1	72	14,4	HTP ECMO	100	
Sawal, 2009	Multicéntrico, retrospectivo, análisis post mórtem (n= 10)	1	-	132	NE	-	0	
Berthomieu, 2010	Reporte de caso	1	-	90	40	ETDV HTP	0	
Rowlands, 2010	Retrospectivo, comparación con el registro histórico (n= 9)	2001-2004	-	-	-	ECMO (6 ptes.)	55	
		2005-2009 (n= 10)	3	5	Leucoféresis 102 Exanguinotransfusiones 96	Leucoféresis< 15 Exanguinotransfusiones 28,6	ECMO Sin ECMO	90
Martínez, 2011	Reporte de caso	1		119	36,5	ETUV	100	
Oñoro, 2012	Reporte de casos (n= 3)	2	1	112,7	46,7	ETDV ETUV	66	
Taffarel, 2012	Reporte de casos (n= 41)	2003-2011	4	-	105	48,4	ETDV Rescate	0
		2011	5	-			ETDV precoz 1 ECMO	80
Berger, 2013	Multicéntrico, prospectivo (n= 127)	13	2	72,4	37,8	1 pte., exanguinotransfusión y leucoféresis HTP > mortalidad	64	
Murray, 2013	Multicéntrico, retrospectivo (n= 31)	6	-	79,8	NE	HTP 20% Los 4 óbitos, BGC al momento de la exanguinotransfusión	Global: 87 Expuestos a exanguinotransfusión: 33	
Nieves, 2013	Retrospectivo (10 casos de exanguinotransfusión, incluidos los 6 de Murray)	10	-	NE	NE	> mortalidad, HTP, BGC, FMO y ECMO	Global: 50 De las 4 exanguinotransfusiones agregadas: 75	
Rocha, 2013	Retrospectivo, multicéntrico (n= 18)	1	-	50,5	30	-	NE	
Quian, 2013	Reporte de casos	2	-	47,8	16,6	ETDV HTP	100	
Coquaz-Garoudet, 2014	Multicéntrico, retrospectivo (n= 23)	9	1	75	26,5	2 ptes. 2.ª exanguinotransfusión Mortalidad: HTP, > PCR, > GB; hiponatremia y anuria. En 7 ptes., ECMO, 86% mortalidad	Global: 60% Expuestos a leucodepleción: 70%	
Kuperman, 2014	Reporte de caso	1	-	67,1	36,7	HTP	100	
Al Hanshi, 2014	Reporte de caso	1	-	63,3	50	ETUV HTP 2.ª exanguinotransfusión	100	
Chantreuil, 2015	Reporte de caso	1	-	70	40	HTP	100	
Totales	18 publicaciones n= 288 ptes. con coqueluche grave	59 exanguino-transfusiones	10 leucoféresis	-	-		72% de los ptes. expuestos a leucodepleción (41/68)	

Extraído y modificado de Chantreuil, Kuperman y Wilson.<sup>35,37,39</sup>

GB: glóbulos blancos; Pte.: paciente; ETDV: exanguinotransfusión doble volumen; ETUV: exanguinotransfusión único volumen; HTP: hipertensión pulmonar; ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; BGC: bajo gasto cardíaco; FMO: falla múltiple de órgano; NE: no específica; PCR: proteína C reactiva.

de la serie fue del 41,4% (n= 17). El período analizado se dividió en dos etapas; la primera, previa a 2011, en la que la exanguinotransfusión fue una alternativa al tratamiento como una medida de rescate cuando las condiciones clínicas desfavorables (HTP, hipoxemia) estaban presentes, además de la hiperleucocitosis. La mortalidad en este período para los pacientes expuestos a exanguinotransfusión fue del 100% (4 de 4 pacientes), mientras que la mortalidad del segundo período fue del 20% (1 de 5 pacientes), cuando la exanguinotransfusión se realizó en forma precoz, justificando dicho procedimiento por el valor absoluto de GB, que en todos los casos fue mayor de 95 000 mm<sup>3</sup>.

La limitación de este trabajo es que, al comparar dos momentos históricos, la mejor supervivencia del segundo período podría obedecer a que los pacientes que integran este grupo fueron ingresados a la UCIP en mejores condiciones clínicas, a fin de ser monitorizados y de realizar eventualmente una terapia de leucodepleción. Es posible que, en años anteriores, estos pacientes no hubieran ingresado al servicio, o bien que no se les hubiera ofrecido dicha terapia de citorreducción hasta que la claudicación respiratoria y/o hemodinámica fuera evidente, por ende, no engrosarían la lista de sobrevivientes. Además, la decisión de realizar exanguinotransfusión se efectuó de una manera no protocolizada.

En 2013, se publica la mayor serie de pacientes con coqueluche grave sometidos a tratamientos de leucorreducción. Berger y cols.,<sup>30</sup> presentan un trabajo prospectivo, multicéntrico, que abarca el período de junio de 2008 a agosto de 2011. Reporta 127 pacientes, con una mediana de edad de 49 días. De estos, el 43% requirió ARM y el 9%, ECMO, con una mortalidad global del 9,4%. El 11% (n= 14) de los pacientes fueron tratados con leucodepleción; en 12 pacientes se efectuó exanguinotransfusión, en un paciente leucoféresis y el paciente restante fue 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 conteo de GB de 72 400 mm<sup>3</sup> (mediana) y presentaron un descenso del 52,2% a las 24 horas de haberse efectuado. Los pacientes pertenecientes al grupo de fallecidos presentaron mayor índice de mortalidad preestablecida y mayor valor de GB en comparación con los sobrevivientes; mientras que la HTP estuvo

presente en el 75% del grupo de pacientes que murieron y en el 6% de los que sobrevivieron.

En 25 pacientes, el recuento de GB fue mayor de 50 000 mm<sup>3</sup>; de estos, 13 fueron tratados con leucodepleción, con una supervivencia del 61,5% (n= 8), mientras que en los restantes 12 casos, en los cuales no se efectuó dicho tratamiento, la supervivencia fue del 75% (n= 9). La limitación del estudio que argumentan sus autores es que el procedimiento de leucorreducción se efectuó de una manera no estandarizada y que el diagnóstico de HTP no estuvo sujeto a una definición rigurosa por ecocardiograma, por ende, esta puede ser subestimada y su asociación con la gravedad, sobreestimada.

También en 2013 se publican dos nuevos artículos, el trabajo de Murray y cols.,<sup>31</sup> y el de Nieves y cols.;<sup>32</sup> ambos comparten el grupo de trabajo, y se incluye, en el artículo de Nieves, la serie reportada por Murray. La serie es la de segunda mayor cuantía y describe 10 casos de exanguinotransfusión en un estudio retrospectivo del período 2005-2011, en pacientes menores de 90 días con diagnóstico de infección grave por *B. pertussis*. Todos los pacientes reportados recibieron ARM y presentaban un recuento de GB mayor de 62 000 mm<sup>3</sup>. La mortalidad fue del 50%, y se encontraron como principales diferencias en la comparación de grupos mayor porcentaje de HTP, mayor incidencia de bajo gasto cardíaco, de falla múltiple de órganos y mayor requerimiento de ECMO en el grupo de los fallecidos.

Luego de estas 4 grandes series<sup>23,29,30,32</sup> publicadas, aparecen en la literatura reportes de casos<sup>33-37</sup> (Tabla 2), con un total de 6 exanguinotransfusiones y una supervivencia en los pacientes expuestos a dicho tratamiento del 100%.

Recientemente, aparece en la literatura un trabajo retrospectivo, multicéntrico,<sup>38</sup> que describe y analiza 23 casos de coqueluche grave en Francia durante el período 2008-2013. En él, Coquaz-Garoudet se propone identificar los factores asociados con la mortalidad y comparar el tratamiento de leucodepleción instaurado con el protocolo terapéutico de Rowlands.<sup>23</sup> La mortalidad reportada es del 40% (n= 9), y se encuentra una asociación significativa para la HTP, la proteína C reactiva (PCR) al ingresar > 20 mg/dl, el recuento de GB > 15 000/mm<sup>3</sup>, la hiponatremia y la anuria. En los 7 centros que incluyó el trabajo, se realizaron 10 procedimientos de leucorreducción (9 exanguinotransfusiones y 1 leucoféresis) y se observó una reducción del

recuento leucocitario del 65%. La mortalidad de los sometidos a leucodepleción fue del 30%, y se encontraron los tres casos con ECMO, con falla multiorgánica. 7 de los 13 pacientes no expuestos a citorreducción sobrevivieron; 3 de estos presentaron evolución favorable a pesar de que reunían las condiciones para efectuar dicho tratamiento según el protocolo de Rowlands.

El trabajo de Coquaz-Garoudet presenta como limitación la no estandarización del tratamiento de leucorreducción instaurado.

## COMENTARIO

Existen, en la literatura, 18 publicaciones referentes a leucodepleción en pacientes con coqueluche grave, con un total de 288 pacientes y 68 procedimientos de citorreducción, con una mortalidad del 28% de los expuestos a dicho tratamiento.

La mayoría de las publicaciones son reportes de casos y las series presentadas tienen limitaciones en el diseño, análisis retrospectivos, estudios observacionales antes y después, con resultados poco precisos. La disminución de la hiperleucocitosis se observa en todos los trabajos realizados, al igual que las mejorías en los parámetros de oxigenación y reducción de la HTP por ecocardiograma, pero un solo trabajo se propone evaluar el impacto de este tratamiento en relación con la mortalidad, con la limitante de que la comparación se realiza con la mortalidad esperada según un registro histórico.

El grupo responsable de este manuscrito considera que la calidad de la evidencia sobre la eficacia de las técnicas de leucorreducción en pacientes con tos ferina grave es muy baja; sin embargo, su realización temprana sujeta a estrictos protocolos podría ser una opción válida en el tratamiento de estos pacientes. Se requieren estudios con otro diseño para determinar la real magnitud de la leucodepleción en la infección grave por *Bordetella pertussis* y el momento oportuno para llevarla a cabo. ■

## REFERENCIAS

1. Paganini H. *Bordetella* spp. En: Paganini H, ed. *Infectología pediátrica*. Buenos Aires: Científica Interamericana; 2007. Págs.1032-4.
2. Gentile A, Romanin VS, Juárez M del V, Lución MF, et al. Epidemiología de *Bordetella pertussis* en un hospital pediátrico. *Arch Argent Pediatr* 2014;112(1):26-32.
3. 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.
4. McEniery JA, Delbridge RG, Reith DM. Infant pertussis deaths and the management of cardiovascular compromise. *J Paediatr Child Health* 2004;40(4):230-2.
5. Heiss LN, Lancaster JR Jr, Corbett JA, Goldman WE. Epithelial autotoxicity of nitric oxide: role in the respiratory cytopathology of pertussis. *Proc Natl Acad Sci USA* 1994;91(1):267-70.
6. Skladal D, Horak E, Frühwirth M, Maurer H, et al. Successful treatment of ARDS and severe pulmonary hypertension in a child with *Bordetella pertussis* infection. *Wien Klin Wochenschr* 2004;116(21-22):760-2.
7. Pooboni S, Roberts N, Westrope C, Jenkins DR, et al. Extracorporeal life support in pertussis. *Pediatr Pulmonol* 2003;36(4):310-5.
8. 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.
9. 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.
10. Donoso A, Díaz F. Coqueluche grave: puesta al día. *Neumol Pediatr* 2006;1(3):111-9.
11. Donoso A, Arriagada D, Cruces P, Díaz F. Coqueluche grave: estado del arte. *Rev Chil Infectol* 2012;29(3):290-306.
12. 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.
13. Tozzi AE, Celentano LP, Ciofi degli Atti ML, Salmaso S. Diagnosis and management of pertussis. *CMAJ* 2005;172(4):509-15.
14. Mikelova LK, Halperin SA, Scheifele D, Smith B, et al. Predictors of death in infants hospitalized with pertussis: a case-control study of 16 pertussis deaths in Canada. *J Pediatr* 2003;143(5):576-81.
15. Pierce C, Klein N, Peters M. Is leukocytosis a predictor of mortality in severe pertussis infection? *Intensive Care Med* 2000;26(10):1512-4.
16. Ruvinsky S, Mónaco A, Pérez G, Della Latta V, et al. Análisis de factores de riesgo de gravedad de la coqueluche en un hospital pediátrico. *Med Infant* 2008;XV(4):307-11.
17. Paddock CD, Sanden GN, Cherry JD, Gal AA, et al. Pathology and pathogenesis of fatal *Bordetella pertussis* infection in infants. *Clin Infect Dis* 2008;47(3):328-38.
18. Williams GD, Numa A, Sokol J, Tobias V, et al. ECLS in pertussis: does it have a role? *Intensive Care Med* 1998;24(10):1089-92.
19. Sawal M, Cohen M, Irazuzta JE, Kumar R, et al. Fulminant pertussis: a multi-center study with new insights into the clinico-pathological mechanisms. *Pediatr Pulmonol* 2009;44(10): 970-80.
20. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, et al. Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 2012;307(23):256-33.
21. Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000;342(18):1301-8.
22. Egan JR, Clarke AJ, Williams S, Cole AD, et al. Levosimendan for low cardiac output: a pediatric experience. *J Intensive Care Med* 2006;21(3):183-7.
23. Rowlands HE, Goldman AP, Harrington K, Karimova A, et al. Impact of rapid leukodepletion on the outcome



- of severe clinical pertussis in young infants. *Pediatrics* 2010;126(4):e816-27.
24. Donoso AF, Cruces PI, Camacho JF, León JA, et al. Exchange transfusion to reverse severe pertussis-induced cardiogenic shock. *Pediatr Infect Dis J* 2006;25(9):846-8.
  25. 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.
  26. Berthomieu L, Boumahni B, Jamal Bey K, Peslages P, et al. La coqueluche maligne: à propos de 3 observations. *Arch Pediatr* 2010;17(2):144-8.
  27. Martínez M, Rochat I, Corbelli R, Tissières P, et al. Early blood exchange transfusion in malignant pertussis: a case report. *Pediatr Crit Care Med* 2011;12(2):107-9.
  28. Oñoro G, Salido AG, Martínez IM, Cabeza B, et al. Leukoreduction in patients with severe pertussis with hyperleukocytosis. *Pediatr Infect Dis J* 2012;31(8):873-6.
  29. Taffarel P, Bonetto G, Haimovich A. Coqueluche grave, evolución y exanguinotransfusión como tratamiento alternativo. Serie de casos. *Arch Arg Pediatr* 2012;110(4):327-30.
  30. Berger JT, Carcillo JA, Shanley TP, Wessel DL, et al. Critical pertussis illness in children: a multicenter prospective cohort study. *Pediatr Crit Care Med* 2013;14(4):356-65.
  31. Murray EL, Nieves D, Bradley JS, Gargas J, et al. Characteristics of severe *Bordetella pertussis* infection among infants  $\leq 90$  days of age admitted to pediatric intensive care units – Southern California, september 2009-june 2011. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2013;2(1):1-6.
  32. Nieves D, Bradley JS, Gargas J, Mason WH, et al. Exchange blood transfusion in the management of severe pertussis in young infants. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(6):698-9.
  33. Rocha G, Flôr-de-Lima F, Soares P, Soares H, et al. Severe pertussis in newborns and young vulnerable infants. *Pediatr Infect Dis J* 2013;32(10):1152-4.
  34. Quian J, Fernández A, Ferre A, Payseé S, et al. Tos convulsa grave con hiperleucocitosis e hipertensión pulmonar. Utilidad de la exanguinotransfusión. *Arch Pediatr Urug* 2013;84(3):205-9.
  35. Kuperman A, Hoffmann Y, Glikman D, Dabbah H, et al. Severe pertussis and hyperleukocytosis: is it time to change for exchange? *Transfusion* 2014;54(6):1630-3.
  36. Al Hanshi S, Al Ghafri M, Al Ismaili S. Severe pertussis pneumonia managed with exchange transfusion. *Oman Med J* 2014;29(3).
  37. Chantreuil J, Fakhri N, Labarthe F, Saliba E, et al. Coqueluche maligne et exanguino-transfusion. *Arch Pediatr* 2015;22(1):84-7.
  38. Coquaz-Garoudet M. Coqueluche maligne du nourrisson: étude des facteurs associés à la mortalité [tesis]. Lyon: Université Claude Bernard Lyon 1; 2015. [Acceso: 13 de marzo de 2015]. Disponible en: <http://n2t.net/ark:/47881/m6fq9tw0>.
  39. Nieves DJ, Heininger U, Cherry JD. *Bordetella pertussis* and other *Bordetella* spp. infections. En Wilson CB, Nizet V, Maldonado Y, Remington JS, et al, eds. *Remington and Klein's Infectious Diseases of the Fetus and Newborn Infant*. 8<sup>th</sup> ed. Philadelphia: Saunders; 2015. Págs.598-616.