CASO CLÍNICO

Coqueluche: una causa de hipertensión pulmonar fatal

ALEJANDRO DONOSO F.¹, MILENA RAMÍREZ A.¹, JOSÉ LEÓN B.¹, GLORIA ROJAS A.¹,
CRISTIÁN VALVERDE G.¹, BERND OBERPAUR W.¹ y RAÚL ARES M.²

PERTUSSIS: A CAUSE OF FATAL PULMONARY HYPERTENSION

*Fatal myocardial failure secondary to pulmonary hypertension is reported in three infants, from 24 days to 4 months old. The three cases showed persistent tachycardia and marked leukocytosis (> 40.000 leukocytes/mm³), one infant reached hyperleukocytosis values (120.000 leukocytes/mm³). All three died, 24 to 56 hours after admission to PICU. Treatment consisted in mechanical ventilation, inotropic support and antibiotics in all of them, high frequency oscillatory ventilation (HFOV) in two and inhaled nitric oxide in one case. Necropsy performed in two infants revealed signs of pulmonary hypertension. We recommend to keep in mind this not very well known and often fatal complication in infants with a *Bordetella pertussis* infection.*

Key words: Whooping cough, *Bordetella pertussis*, Pulmonary hypertension.

INTRODUCCIÓN

En Chile la mortalidad por coqueluche ha disminuido a cifras menores a 1/100.000 habitantes en las últimas tres décadas y ésta se encuentra concentrada en los menores de un año de edad, especialmente en los sin inmunización completa.^{1,2} Este grupo etario es hospitalizado con una frecuencia cercana a 70%.^{3,4}

Las principales causas de muerte por coqueluche son: bronconeumonía sobreagregada que evoluciona hacia una insuficiencia respiratoria, y la hipertensión pulmonar secundaria (HTP), la que condiciona un *shock* cardiogénico, siendo esta última una entidad

aún poco conocida, habitualmente de carácter ominoso y de pronóstico generalmente fatal.^{5,6}

El presente artículo reporta tres casos observados en un periodo de dos años en nuestra Área de Cuidados Críticos (ACC). Estos fueron un paciente recién nacido y dos lactantes (2 y 4 meses de edad), todos de sexo masculino, dos sin alguna dosis de vacuna y otro con su calendario de vacunas al día, quienes permanecieron en la ACC entre 24 y 56 horas. Destaca la gran similitud en la forma de presentación clínica, caracterizada por taquicardia persistente y la importante elevación del recuento leucocitario. En todos la evolución fue refractaria a la terapia, resultando en un pronóstico fatal a pesar del tratamiento ofrecido. El estudio

Hospital Padre Hurtado.

¹ Área de Cuidados Críticos, Unidad de Gestión Clínica del Niño.

² Anatomía Patológica.

necrópsico reveló hallazgos compatibles con hipertensión pulmonar.

Caso 1: Lactante de 4 meses de edad, sexo masculino, con antecedentes de ser RN pre-término, gestación de 26 semanas, con displasia broncopulmonar oxígeno dependiente. Su historia actual consistía en 3 semanas de evolución con coriza serosa, tos esporádica, sin fiebre. Una semana previa a la hospitalización, presentó tos en accesos, asociada a cianosis perioral. El día del ingreso estaba febril (39° C). Al examen físico: polipneico (68/min), taquicárdico (217/min), saturaba 92% con 2 l/min de O₂ y en el examen pulmonar se auscultaban crépitos bibasales. Hemograma con leucocitos y linfocitosis (74.100/mm³ y 45% respectivamente) y PCR de 31 mg/l (VN < 10 mg/l), IFD para *Bordetella pertussis* (+) en aspirado nasofaríngeo. La radiografía de tórax mostró imágenes intersticiales bilaterales, hiperinsuflación y atelectasias múltiples a derecha. Se inició tratamiento antimicrobiano con cloxacilina más cefotaxima y eritromicina. A las 20 horas de evolución presentó insuficiencia respiratoria, objetivada con pH 7,0 y PaCO₂ 80 mmHg, por lo cual fue conectado a ventilación mecánica (VM). Evolucionó con hipoxemia progresiva requiriendo luego de ventilación de alta frecuencia oscilatoria (VAFO), sin mejoría de la oxigenación: pH 7,58, PaCO₂ 26 mmHg, PaO₂ 37 mmHg, saturación 80%, logrando PaFiO₂ de 37 e índice de oxigenación (IO) de 59 ($IO = \text{Presión media vía aérea (PMVA)} \text{ en cm H}_2\text{O} \times \text{Fracción inspirada de O}_2 \text{ (FiO}_2\text{)} \times 100 / \text{Presión parcial arterial de O}_2 \text{ (PaO}_2\text{)} \text{ en mmHg}$). En un hemograma de control se detectó hiperleucocitosis de 120.000/mm³ (20% linfocitos). Persistió taquicárdico (200/min), por lo cual se efectuó ecocardiografía que reveló signos de HTP. En las horas siguientes presentó hipotensión arterial mantenida refractaria a volumen, alcalinización sistémica con bicarbonato de sodio y uso de inótropro (milrinona 0,5 µg/kg/min) más vasoactivo (norepinefrina 0,6 µg/kg/min). Por evolucionar con oligoanuria se inició hemofiltración venovenosa continua, sin respuesta satisfactoria. A las 56 horas de ingresado presentó paro cardíaco del cual no se recuperó. Los padres no autorizaron efectuar autopsia.

Caso 2: RN de 24 días, sexo masculino, RNT AEG (PN 3.140 gr), con antecedente de

una semana de tos, taquipnea, rechazo alimentario, sin fiebre. Ingresó taquicárdico (189/min), eupneico (48/min), saturando 98% con FIO₂ de 0,37. Al examen pulmonar se auscultaban crépitos en el campo derecho y una espiración levemente prolongada. La radiografía de tórax reveló infiltrados difusos bilaterales. El hemograma mostró leucocitos en 42.000/mm³ (48% linfocitos). PCR en 94 mg/l. Se inició tratamiento con eritromicina más ampicilina y cefotaxima. Un test de IFD para *B. pertussis* en aspirado nasofaríngeo fue (+). A las doce horas de evolución, desarrolló dificultad respiratoria progresiva, con taquicardia persistente y gases arteriales con acidosis metabólica (pH 7,29). Se decidió apoyar con ventilación mecánica convencional, en modalidad presión control. Evolucionó con deterioro gasométrico progresivo: acidosis respiratoria (pH 6,9; PaCO₂ 114 mmHg). Continuó siempre taquicárdico y con hipotensión arterial. Recibió expansores plasmáticos hasta 70 ml/kg, apoyo inotrópico (dobutamina y adrenalina) y alcalinización sistémica con bicarbonato de sodio, sin mayor respuesta. Se conectó a VAFO, logrando descenso de CO₂ hasta 49 mmHg pero sin mejoría en la oxigenación. Se efectuó ecocardiografía que reveló importante dilatación de cámaras derechas (AD y VD), movimiento paradójal del septum con colapso del VI, fracción de acortamiento del VI de 26% y estimación de presión de arteria pulmonar de 30 mmHg (PA media sistémica en 40 mmHg). Se inició terapia con óxido nítrico inhalado hasta 40 ppm, observándose una leve, pero transitoria mejoría en la oxigenación, sin mayor respuesta hemodinámica. Evolucionó con hipoxemia y acidosis refractaria, falleciendo a las 24 horas de su ingreso a UCI. El examen *post mortem* reveló una bronconeumonía extensa, signos de hipoxia en todos los parénquimas, engrosamiento de la túnica muscular de los vasos arteriales pulmonares, hipertrofia de la muscular en los vasos pulmonares -sin fibrosis endotelial- asociado a dilatación de la cavidad ventricular derecha (sin hipertrofia), ambos hallazgos compatibles con el diagnóstico de hipertensión pulmonar.

Caso 3: Paciente de 1 mes 3 semanas de edad, sexo masculino, con cuadro de tos de quince

días de evolución. Cuarenta y ocho horas previas a su internación presentó cianosis facial en relación a episodios de tos y dificultad respiratoria. En el momento del ingreso estaba febril 38,2° C, taquicárdico (205/min), polipneico (72/min) y con saturación de 88% con FiO₂ ambiental. Al examen físico pulmonar destacaban crépitos bilaterales. En los exámenes de laboratorio, un recuento leucocitario en 70.900 mm³ (42% linfocitos) y PCR de 49 mg/l. Gases arteriales: pH 7,35; PaCO₂ 43 mmHg, PaO₂ 54 mmHg, HCO₃ 23meq/l. Rx tórax con hiperinsuflación e infiltrado intersticial en ambas bases. Test de IFD para *B. pertussis* (+) en aspirado nasofaríngeo. A su ingreso a UCI se inició tratamiento antimicrobiano con eritromicina más ampicilina y cefotaxima. Fue instalada inmediatamente la ventilación mecánica por falla respiratoria, con adecuada respuesta, pero permaneció taquicárdico por lo cual se efectuó ecocardiograma, con resultado normal. A las 18 horas de evolución presentó taquicardia que no cedió pese al aporte de volumen. Se repitió la ecocardiografía, evidenciando dilatación de cámaras cardíacas derechas, movimiento paradójal del septum con colapso del VI y disminución de la contractibilidad cardíaca. Posteriormente se agregó hipotensión arterial refractaria al aporte de volumen, alcalinización sistémica y uso de fármacos inotrópicos y vasoactivos (milrinona 0,7 µg/kg/min, dobutamina 14 µg/kg/min, noradrenalina 0,9 µg/kg/min). Falleció a las 36 horas de ingresado. Se le efectuó necropsia la que reveló una bronconeumonía aguda bilateral con engrosamiento de la túnica muscular de los vasos arteriales pulmonares, neumonía descamativa y signos de hipoxia en todos los parénquimas.

COMENTARIO

La existencia de falla miocárdica secundaria a HTP ha sido reportada escasamente en lactantes con coqueluche, no pasando más allá de unos pocos casos en la literatura internacional⁷⁻⁹. Todas fueron de pronóstico fatal y con infección por *B. pertussis* confirmada mediante cultivos. Así tenemos que una década atrás Guolin et al. comunicó tres lactantes que desarrollaron HTP refractaria, dos de los cuales

fallecieron antes de las 36 horas de hospitalización, constituyendo el primer reporte que describe una probable asociación entre coqueluche y una muy bien documentada HTP como causa de falla cardíaca fatal. Lamentablemente en ninguno de los tres casos se hizo referencia al recuento leucocitario, como tampoco se efectuó necropsia⁷. Los casos en el período neonatal, como el aquí reportado, son más escasos aún, inclusive han motivado terapia no convencionales como lo señalado por Sreenan et al quien mantuvo a un RN de 25 días de vida, durante 26 días en soporte extracorpóreo, antes de decidir limitar los esfuerzos terapéuticos, para luego discontinuar la terapia, falleciendo el niño¹⁰. Recientemente Casano reportó un neonato de 23 días de vida, quien falleció al cuarto día de hospitalización por esta misma causa¹¹.

La forma de presentación inicial es extremadamente parecida en todos ellos, similar a la observada por nosotros. La presencia de dificultad respiratoria asociada a taquicardia sinusal mantenida (189-217/min), resultó ser un evento común en nuestra casuística, sugiriendo que éste debiera ser considerado un signo precoz de alarma respecto del desarrollo incipiente de falla cardíaca por HTP.

Las alternativas terapéuticas ofrecidas a nuestros pacientes no difieren significativamente del tratamiento señalado en las diversas publicaciones^{7,9,11} salvo la imposibilidad de efectuar oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO)^{8,10} la que se encuentra fuera de un alcance real en la mayoría de nuestros centros hospitalarios. El soporte extracorpóreo tendría escasa efectividad una vez desarrollada la HTP^{7,8}.

La existencia de una sobreinfección pulmonar (bronconeumonía aguda), confirmada en la necropsia y sospechada clínicamente desde un inicio, por fiebre, examen pulmonar anormal, ascenso de PCR y cambio radiológico, no es un hallazgo inhabitual en esta patología, pues constituye una de las importantes causas de morbilidad asociada para este grupo de pacientes. Aunque es una complicación relevante para esta patología, nos parece que la evolución clínica y el desenlace de nuestros casos no estuvieron condicionados por la misma.

La presencia de leucocitosis marcada, sobre la base de linfocitosis, es un patrón que se repite en aquellos casos de evolución grave y fatal^{8,11,12}, sin estar aún dilucidado su significado. Pudimos observarlo también en nuestra casuística, uno de los cuales presentó valores en el rango de extrema leucocitosis. Al respecto Pierce et al señalan a la hiperleucocitosis ($> 100.000/\text{mm}^3$) como un predictor independiente de mortalidad, a la vez que sugieren que tales valores extremos pueden llevar a la formación de agregados en la vasculatura pulmonar, uno de los mecanismos propuestos que conducirían a la HTP¹². Dadas estas consideraciones está pendiente evaluar el valor de terapias destinadas a reducir el número de linfocitos tales como la inmunoglobulina hiperinmune anti pertussis intravenosa¹³ o la exangüíneo-transfusión¹².

Proponemos tener un alto índice de sospecha ante la existencia de falla miocárdica aguda, sin una evidente causa que la explique, especialmente en pacientes con hiperleucocitosis, efectuando desde una etapa precoz un estricto monitoreo cardiorrespiratorio. Recomendamos la ecocardiografía como apoyo diagnóstico y seguimiento, en búsqueda de certificar la aparición de esta eventual complicación, dado el rápido deterioro visto en nuestra serie.

Aunque parece clara la existencia de HTP como complicación de la coqueluche, la causa de por qué ésta se desarrolla en algunos pacientes y no en otros, aún no está del todo definida. Podría especularse la concurrencia de varios mecanismos; uno de ellos podría ser: altas concentraciones bacterianas y/o sus toxinas, con un rol preponderante del pertusínógeno (toxina pertussis). Al respecto, Jiang et al mostraron que esta toxina inhibe el efecto vasodilatador de muchas sustancias fisiológicas en la vasculatura pulmonar, favoreciendo la excesiva actividad de sustancias vasoconstrictoras tales como la endotelina -1¹⁴. Otro mecanismo sería secundario al daño del epitelio respiratorio y pulmonar. Y finalmente, la formación de trombos leucocitoclásticos (favorecidos por la importante leucocitosis en estos pacientes) dentro de los vasos venosos pulmonares, obstrucción anatómica, podría explicar la refractariedad observada en esta HTP^{8,12,15}.

La gravedad de la evolución está dada por el colapso cardiovascular secundario a la HTP. El desarrollo de un incremento de presión en la arteria pulmonar provoca una rápida dilatación de las cámaras cardíacas derechas, con aumento del volumen de llene de fin de diástole del lado derecho, disminución de precarga del corazón izquierdo, acidosis metabólica secundaria a un gasto cardíaco disminuido, originando así una mayor HTP. Una vez sospechada la presencia de HTP, su tratamiento debe ser agresivo desde un inicio, evitando progresar hacia un círculo vicioso consistente en **hipoxia - acidosis - hipotensión**, ya que el desarrollo de HTP es característicamente muy grave y de extrema rapidez, como lo pudimos apreciar en nuestros pacientes.

RESUMEN

Se reportan tres casos fatales de hipertensión pulmonar (HTP) debida a coqueluche, con edades comprendidas entre 24 días y 4 meses. La presentación clínica fue similar en los tres casos, destacando la taquicardia persistente. Todos presentaron importante leucocitosis (> 40.000 leucocitos/ mm^3), uno alcanzando valores de hiperleucocitosis (120.000 leucocitos/ mm^3). El desenlace fue fatal entre las 24 y 56 horas de ingresados a UCI pediátrica. El tratamiento efectuado fue ventilación mecánica, apoyo vasoactivo y antimicrobianos en todos los casos, ventilación de alta frecuencia oscilatoria en 2 y óxido nítrico inhalado en un caso. Se realizó autopsia en 2 niños, en ambos hubo signos morfológicos de HTP. Recomendamos tener presente esta poco conocida y generalmente fatal complicación, en lactantes menores con infección por *Bordetella pertussis*.

BIBLIOGRAFÍA

- 1.- SÁNCHEZ I, REPETTO G, SAENGER A. Epidemiología de la tos ferina en Chile. Rev Méd Chile 1994; 339-45.
- 2.- CHERRY J D. The epidemiology of pertussis and pertussis immunization in the United Kingdom and the United States: A comparative study. Curr Probl Pediatr 1984; 14: 1-78.

- 3.- PERRET C, VIAL P, VIVIANI T et al. Etiología del síndrome coqueluchoideo y rendimiento de las técnicas para el diagnóstico de *Bordetella pertussis* en pacientes hospitalizados. Rev Chil Infect 1999; 16: 17-26.
- 4.- 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.
- 5.- STOJANOV S, LIESE J, BELOHRADSKY B H. Hospitalization and complications in children under 2 years of age with *Bordetella pertussis* infection. Infection 2000 Mar-Apr; 28: 106-10.
- 6.- ANON. Pertussis surveillance, United States, 1986-1988. MMWR Morb Mortal Wkly Rep 1990; 39: 57-8, 63-6.
- 7.- 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.
- 8.- WILLIAMS G, NUMA A, SOKOL J, TOBIAS V, DUFFY B. ECLS in pertussis: does it have a role?. Intensive Care Med 1998; 24 (10): 1089-92.
- 9.- VON ROSENSTIEL I A, PLOTZ F B. ECLS in pertussis: does it have a role?. In Intensive Care Med 1999; 25 (11): 1341-2.
- 10.- SREENAN CD, OSIOVICH H. Neonatal pertussis requiring extracorporeal membrane oxygenation. Pediatr Surg Int (2001); 17: 201-3.
- 11.- CASANO P, PONS ODENA M, CAMBRA F J, MARTÍN J M, PALOMEQUE A. *Bordetella pertussis* infection causing pulmonary hypertension. Arch Dis Child 2002;86:453.
- 12.- PIERCE C, KLEIN N, PETERS M. Is leukocytosis a predictor of mortality in severe pertussis infection?. Int Care Med 2000; 26: 1512-4.
- 13.- BRUSS J B, MALLEY R, HALPERIN S et al. Treatment of severe pertussis: a study of the safety and pharmacology of intravenous pertussis immunoglobulin. Pediatr Infect Dis J 1999; 18: 505-11.
- 14.- JIANG B, MORIMOTO S, FUKUO K et al. Parathyroid hormone-related protein inhibits endothelin-1 production. Hypertension 1996; 27: 360-3.
- 15.- HACKMAN R, PERRIN D G, KARMALI M, CUTZ E. Fatal *Bordetella pertussis* infection: report of two cases with novel pathological findings. Pediatr Pathol Lab Med 1996; 16: 643-53.

Correspondencia a:
Alejandro Donoso F.
E-mail: adonoso@hurtadohosp.cl