

# Factores de mortalidad en niños con tosferina maligna

E. López Fernández<sup>1</sup>, J. Ruiz Contreras<sup>2</sup>, S. Belda Hofheinz<sup>3</sup>, F. Gómez Sáez<sup>4</sup>, J.I. Sánchez Díaz<sup>3</sup>, P. Rojo Conejo<sup>2</sup>, M.P. Cedená Pilar<sup>5</sup>, D. Blázquez Gamero<sup>2</sup>

<sup>1</sup>MD. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. <sup>2</sup>MD, PhD. Departamento de Enfermedades Infecciosas Pediátricas.

<sup>3</sup>MD, PhD. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital 12 de Octubre. Madrid. <sup>4</sup>MD. Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos. Hospital Universitario de Burgos. <sup>5</sup>MD. Pediatría General. Hospital 12 de Octubre. Madrid

## Resumen

**Introducción:** La hiperleucocitosis y la hipertensión pulmonar son factores de riesgo de mortalidad en niños con tosferina maligna. Las opciones terapéuticas disponibles para estos casos graves no se encuentran bien establecidas.

**Población y métodos:** Se diseñó un estudio ambispectivo que incluía a niños diagnosticados de tosferina ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP) de un hospital de tercer nivel en España entre enero de 2007 y octubre de 2015. Se compararon variables clínicas y demográficas entre el grupo de niños que sobrevivieron (grupo de supervivientes [GS]) y los que finalmente fallecieron (grupo exitus [EG]).

**Resultados:** Se identificaron un total de 31 pacientes. La mortalidad global fue del 19% (6/31 pacientes). Cinco niños fueron diagnosticados de hipertensión pulmonar. Cinco de seis niños que finalmente fallecieron precisaron canulación en oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO). Ocho pacientes recibieron terapia mediante exanguinotransfusión (ET). La mediana de leucocitos antes de la realización de ET fue mayor (81.300 cél./ $\mu$ L) en EG que en GS (57.400 cél./ $\mu$ L),  $p=0,05$ . Los pacientes que fallecieron tuvieron un mayor recuento pico de leucocitos totales, linfocitos, neutrófilos y niveles de proteína C reactiva (PCR) que los niños que sobrevivieron. Las variables que se identificaron como factores de riesgo de mortalidad fueron: una frecuencia cardíaca mayor de 170 lpm (OR 18; IC del 95%: 1,7-192,0), la presencia de neumonía (OR 16,5; IC del 95%: 1,7-165) y la presencia de hipertensión pulmonar (OR 179,6 [6,4-5.027]).

**Conclusión:** El uso de variables sencillas como la frecuencia cardíaca, el recuento total de leucocitos o los valores de PCR pueden servir para identificar de forma precoz a pacientes con riesgo de hipertensión pulmonar y tosferina maligna, de forma que procedimientos invasivos como la ET puedan utilizarse de una forma más precoz.

©2020 Ediciones Mayo, S.A. Todos los derechos reservados.

## Palabras clave

Tosferina, *pertussis*, mortalidad, cuidados intensivos, exanguinotransfusión

## Abstract

**Title:** Mortality risk factors in children with severe *pertussis*

**Background:** Hyperleukocytosis and pulmonary hypertension are risk factors for death in infants with severe pertussis. Treatment options in severe pertussis are not well-established.

**Methods:** We designed an ambispective study of children with pertussis admitted to the pediatric intensive care unit (PICU) of a tertiary level hospital in Spain from January 2007 to October 2015. Clinical and demographical variables were compared between the group of children who survived (survivors group or SG) and those children who died (exitus group or EG).

**Results:** Thirty-one children were identified. Overall mortality rate was 19% (6/31 patients). Five children had pulmonary hypertension. Five out of 6 infants who eventually died had been placed on ECMO. Eight infants needed exchange transfusion (ET). Median leukocyte count immediately before exchange transfusion was higher (81300 cél./ $\mu$ L) in EG than in SG (57400 cél./ $\mu$ L),  $p=0.05$ . Children who died had higher peak values in white blood cell counts (WBC), lymphocyte count, neutrophil counts and PCR levels than children who survived. The following variables were associated with risk of death: a heart rate above 170 bpm (OR 18, CI 95%: 1.7-192,0), the presence of pneumonia (OR 16.5, CI 95%: 1.7-165) and pulmonary hypertension (OR 179,6 [6,4-5027]).

**Conclusion:** Early identification of patients at risk for pulmonary hypertension and fatal pertussis using heart rate, WBC and PCR levels would be appropriate so that invasive procedures such as exchange transfusion could be carried out precociously.

©2020 Ediciones Mayo, S.A. All rights reserved.

## Keywords

Pertussis, risk, mortality, intensive care, exchange transfusion

## Introducción

El resurgimiento de la tosferina en países con altas tasas de vacunación contra *Bordetella pertussis* es una realidad en los últimos años<sup>1,2</sup>. El incremento de la incidencia es la responsable de la mayor tasa de hospitalización y mortalidad. En España, la incidencia global en 2015 fue de 18 casos/100.000 habitantes, pero en el grupo de pacientes por debajo de los tres meses de edad alcanza los 1.114 casos/100.000 habitantes<sup>3</sup>.

El mayor riesgo de presencia de tosferina maligna y fallecimiento aparece en niños menores de tres meses ya que no se encuentran vacunados o lo están sólo parcialmente<sup>1,2,4-9</sup>. Tanto la hiperleucocitosis como la hipertensión pulmonar son factores de riesgo de mortalidad bien establecidos en la tosferina maligna<sup>5-8,10,11</sup>. Las opciones terapéuticas son limitadas y no se encuentran bien estandarizadas, aunque algunos estudios señalan el posible beneficio de técnicas de leucodepleción urgente<sup>9</sup>.

El objetivo de este estudio es describir la evolución e identificar factores de mortalidad en pacientes con tosferina grave ingresados en una Unidad de Cuidados Intensivos Pediátricos (UCIP).

## Materiales y métodos

Se trata de un estudio observacional ambispectivo que incluye a niños con infección por *Bordetella pertussis* confirmada, ingresados en la UCIP del Hospital 12 de Octubre, un hospital de tercer nivel de Madrid, desde enero de 2007 hasta octubre de 2015. Los datos se obtuvieron de forma retrospectiva (desde 2007 hasta 2012) y prospectiva (desde enero de 2013 hasta octubre de 2015).

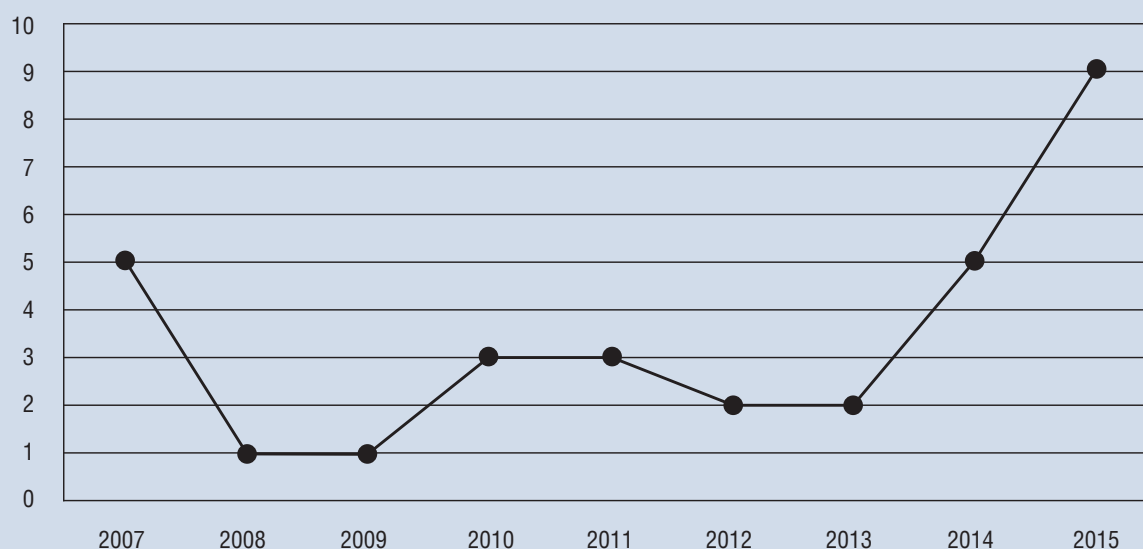
El diagnóstico de tosferina se llevó a cabo mediante detección de *B. pertussis* por reacción en cadena de la polimerasa en aspirado nasofaríngeo. Fueron excluidos del estudio pacientes que habían recibido, durante los 14 días previos, tratamiento con azitromicina o corticosteroides.

Los datos fueron extraídos de las historias clínicas, utilizando para ello un formulario estandarizado. Las variables incluidas fueron variables demográficas, historia neonatal, enfermedades previas, estado de vacunación frente a *pertussis*; variables clínicas (frecuencia cardíaca, frecuencia respiratoria, saturación de oxígeno periférica al ingreso al hospital y al ingreso en UCIP); hemograma, tanto al ingreso (<72 horas del ingreso) como los valores máximos alcanzados durante su estancia en el hospital (valores pico); resultados de radiografía de tórax; tratamiento, tipo y duración de la asistencia respiratoria, realización de exanguinotransfusión, canulación mediante oxigenación por membrana extracorpórea (ECMO); complicaciones; ambiente epidemiológico. Se definió neumonía como la presencia de infiltrados pulmonares u opacidades en la radiografía de tórax según el criterio del radiólogo pediátrico. Se definió hipertensión pulmonar como la presencia de una presión media en la arteria pulmonar >25 mmHg o una presión sistólica mayor de 35 mmHg estimada por ecocardiografía<sup>12,13</sup>.

Análisis estadístico: las variables continuas se expresaron como mediana y rango intercuartílico; las variables categóricas se expresaron como recuento y porcentaje.

Se compararon los grupos de supervivientes (grupo de supervivientes [GS]) y los no supervivientes (grupo exitus [EG]). Las variables continuas se compararon utilizando el test de U de Mann-Whitney, mientras que el test de Fisher y la chi cuadrado se utilizaron para comparar variables categóricas.

FIGURA 1



Número de ingresos en UCIP por año.

Para estudiar factores de mortalidad se utilizó la regresión logística binaria univariante. La *odds ratio* (OR) se expresó con un límite de intervalo de confianza del 95%. Para el análisis estadístico se utilizó el programa informático SPSS v. 22.

## Resultados

Durante el periodo de estudio se identificaron 69 pacientes con tosferina ingresados en el hospital, de los cuales 31 (45%) requirieron ingreso en UCIP (figura 1). El 51% (16/31) fueron niñas y la mediana de edad al ingreso fue de 37 días (IQR: 28-66).

En cuanto al estado vacunal frente a *B. pertussis*, en el 77% de los casos (23/31) no se había administrado ninguna dosis debido a su edad; el 20% (6/31) únicamente había recibido una dosis, y sólo un niño había recibido tres dosis. Cuatro niños (12%) tenían antecedente de prematuridad (definido como el nacimiento antes de las 37 semanas de gestación), aun-

**TABLA 1**

### Características analíticas de los pacientes con tosferina ingresados en UCIP

VALORES AL INGRESO	MEDIANA	IQR
Frecuencia cardiaca (lpm)	150	144-179
Frecuencia respiratoria (rpm)	48	36-56
Leucocitos/ $\mu$ L	19.935	14.300-33.950
Linfocitos/ $\mu$ L	10.450	7.360-19.237
Neutrófilos/ $\mu$ L	5.900	3.025-21.190
PCR mg/dL	0,89	0,17-3,5
Plaquetas/ $\mu$ L	464.000	326.000-740.000
VALORES PICO DURANTE ESTANCIA EN HOSPITAL	MEDIANA	IQR
Leucocitos/ $\mu$ L	28.500	14.900-59.765
Linfocitos/ $\mu$ L	15.750	8.557-30.253
Neutrófilos/ $\mu$ L	10.025	3.500-21.190
PCR mg/dL	1,38	0,28-9
Plaquetas/ $\mu$ L	499.100	357.500-740.500

**TABLA 2**

### Datos clínicos y analíticos y tipo de tratamiento de pacientes con tosferina ingresados en UCIP (comparación entre supervivientes y no supervivientes)

	NO SUPERVIVIENTES (Mediana; p 25-75)	SUPERVIVIENTES (Mediana; p 25-75)	Valor de p	OR	IC del 95%
<b>EPIDEMIOLOGÍA</b>					
Edad gestacional (sem)	38 (37-41)	39 (37-40)	0,928		
Edad al ingreso (días)	31 (17-49)	37 (29-69)	0,202		
Peso al nacimiento (kg)	3,1 (2,7-3,2)	3,3 (2,8-3,7)	0,522		
Peso al ingreso (kg)	3,5 (3,3-5,0)	4,2 (3,6-5,2)	0,327		
Prematuridad	0/6	4/25	0,561		
No vacunado	5/6	18/25	1		
Coinfección (PCR)		5/15			
<b>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS</b>					
Catarral	6/6	19/25	0,309		
Tos paroxística	6/6	25/25			
Tos emética	1/6	7/25	1		
Tos cianótica	1/4	21/25	0,022		
Gallo inspiratorio	1/6	8/25	1		
Pausas apnea	4/6	16/25	1		
Neumonía por RX	3/6	2/25	0,017	16,5	1.652-164.809
Frecuencia cardiaca al ingreso (lpm)	189 (134-200)	150 (144-169)	0,158		
Frecuencia respiratoria al ingreso (rpm)	54 (32-85)	46 (37-53)	0,518		
Días de tos antes del ingreso	4 (1,5-8,75)	7 (3-12)	0,272		
Hipertensión pulmonar	5/6	0/25	0,002	179,6	6,4-5.027,6
Frecuencia cardiaca al ingreso en UCIP (lpm)	184 (160-200)	153 (143-165)	0,047		
Frecuencia respiratoria al ingreso en UCIP (rpm)	54 (40-72)	46,5 (39-51)	0,236		
Frecuencia cardiaca >170 al ingreso en UCIP	5/6	5/25	0,017	18,0	1.692-191.521

continúa

TABLA 2 (continuación)

**Datos clínicos y analíticos y tipo de tratamiento de pacientes con tosferina ingresados en UCIP (comparación entre supervivientes y no supervivientes)****ANALÍTICA SANGUÍNEA AL INGRESO (cél./ $\mu$ L)**

Leucocitos	32.210 (12.625-65.775)	18.510 (14.300-31.087)	0,431
Linfocitos	19.225 (7.912-31.032)	9.850 (7.360-18.576)	0,325
Neutrófilos	7.257 (2.551-27.080)	5.162 (3.025-11.225)	0,743
PCR (mg/dL)	2,2 (0,35-7,72)	0,89 (0,11-2,42)	0,485

**VALORES PICO ANALÍTICA SANGUÍNEA (cél./ $\mu$ L)**

Leucocitos	86.950 (72.950-110.750)	22.100 (14.600-37.900)	<0,001
Linfocitos	32.715 (24.715-40.640)	11.550 (8.376-24.325)	0,004
Neutrófilos	43.807 (34.714-73.619)	7.035 (3.025-15.350)	0,002
PCR (mg/dL)	13,7 (7,26-27,41)	0,95 (0,19-4,42)	0,012
LEUC antes ET	81.300 (68.700-118.500)	57.400 (56.200-57.400)	0,05
LEUC tras ET	19.400 (14.000-19.400)	19.300 (13.400-19.300)	0,513

**TRATAMIENTO**

CPAP/BPAP	6/6	17/25	0,290		
MV	6/6	6/25	0,002	35,0	1,7-712,9
ECMO	5/6	0/25	0,002	179,9	6,4-5.027,6
ET	5/6	3/25	0,002	35,0	2,9-411,4

Sem: semanas; lpm: latidos por minuto; PCR: reacción en cadena de la polimerasa; leuc: leucocitos; PCR: proteína C reactiva; CPAP: *continuous positive airway pressure*; BPAP: *bilevel positive airway pressure*; MV: ventilación mecánica; ECMO: oxigenación por membrana extracorpórea; ET: exanguinotransfusión.

TABLA 3

**Datos clínicos y analíticos y tratamiento en pacientes sometidos a ET**

	Pac 1	Pac 2	Pac 3	Pac 4	Pac 5	Pac 6	Pac 7	Pac 8
<b>EPIDEMIOLOGÍA</b>								
EG (sem)	39	40	39	37	40	42	37	38
Edad al ingreso (días)	33	66	29	34	28	18	42	14
P NAC (kg)	3,1	3,3	2,4	2,7	3,2	-	3,2	3,2
Peso ADM (kg)	4,2	5,3	3,5	3,7	3,3	3,4	-	-
Prematuridad	No	No	No	No	No	No	No	No
N.º dosis VAC	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS</b>								
Neumonía RX	No	Sí	No	No	Sí	No	Sí	Sí
FC ADM (bpm)	180	165	150	-	120	178	201	200
FR ADM	80	58	40	36	29	110	54	60
Días tos	14	1	7	5	3	1	-	-
HT pulmonar	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
FR UCIP ADM (bpm)	180	165	150	177	111	178	201	200
FR UCIP ADM	80	60	40	44	54	110	54	60
<b>ANALÍTICA SANGUÍNEA INGRESO (cél./<math>\mu</math>L)</b>								
Leucocitos	49.780	34.900	51.000	29.620	6.960	34.800	-	-
Linfocitos	31.750	20.900	26.700	19.250	4.150	19.200	-	-
Neutrófilos	13.830	11.000	18.200	6.515	1.230	8.000	-	-
PCR (mg/dL)	0,02	1,4	7,1	0,3	3,9	0,5	-	-

continúa

TABLA 3 (continuación)

## Datos clínicos y analíticos y tratamiento en pacientes sometidos a ET

VALORES PICO ANALÍTICA SANGUÍNEA (cél./ $\mu$ L)

Leucocitos	57.400	56.200	70.000	81.300	134.000	92.600	103.000	63.500
Linfocitos	31.750	37.300	27.000	30.731	34.700	26.854	57.680	18.300
Neutrófilos	21.700	14.600	36.500	38.536	81.800	49.078	-	-
PCR (mg/dL)	0,2	1,4	13,0	30,0	18,5	6,7	-	-
LEUC antes ET	57.400	56.200	70.000	81.300	134.000	73.900	103.000	63.500
LEUC tras ET	13.400	27.700	19.300	28.000	14.000	19.400	-	-

## TRATAMIENTO

CPAP/BPAP	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
MV	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí
ECMO	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	No
ÉXITUS	No	No	No	Sí	Sí	Sí	Sí	Sí

EG: edad gestacional; ADM: admisión, ingreso; Sem: semanas; P. NAC: peso al nacimiento; N.º DOSIS VAC: número dosis de vacuna frente a *B. pertussis*; FC: frecuencia cardíaca; FR: frecuencia respiratoria; HT PULMONAR: hipertensión pulmonar; leuc: leucocitos; PCR: proteína C reactiva; ET: exanguinotransfusión; CPAP: continuous positive airway pressure; BPAP: bilevel positive airway pressure; MV: ventilación mecánica; ECMO: membrana de oxigenación extracorpórea.

que no presentaban ninguna enfermedad de base previa. En más de la mitad (18/31) existía un ambiente epidémico familiar positivo, definido como al menos un conviviente con tos de más de dos semanas de evolución.

La mediana de duración de los síntomas antes del ingreso fue de 7 días (IQR 3-10). La media de estancia en la UCIP fue de 4,5 días (IQR: 2-11). Los valores del hemograma y de la proteína C reactiva (PCR) al ingreso se resumen en la tabla 1.

El 70% (23/31) precisó asistencia respiratoria no invasiva con presión de distensión continua (CPAP) o presión positiva con dos niveles de presión (BPAP), con una mediana de duración de 2,5 días (IQR 1-4,5). La ventilación invasiva se utilizó en el 38% (12/31) de los pacientes. La mediana de duración de la intubación traqueal fue de 1,5 días (IQR 0-6). Cinco niños desarrollaron hipertensión pulmonar. La mortalidad global fue del 19% (6/31). Cinco de los seis pacientes que finalmente fallecieron fueron canulados en ECMO. Los niveles pico de leucocitos totales ( $p < 0,001$ ), linfocitos ( $p = 0,004$ ), neutrófilos ( $p = 0,002$ ) y PCR ( $p = 0,012$ ) fueron mayores en los pacientes que finalmente fallecieron que en los supervivientes (tabla 2). En 8 pacientes (25%) se realizó exanguinotransfusión (ET). La mediana de leucocitos justo antes de la ET fue mayor (81.300 células/ $\mu$ L) en EG que en GS (57.400 células/ $\mu$ L) ( $p = 0,05$ ). Las variables clínicas, los valores de laboratorio y la evolución de los pacientes que recibieron ET se muestran en la tabla 3.

Se identificó una frecuencia cardíaca  $>170$  lpm como factor de riesgo de mortalidad (OR 18,0 [1,6-191,5];  $p = 0,017$ ). Se diagnosticó neumonía en 3/6 pacientes de EG y en 2/25 en GS, y también se asoció con un mayor riesgo de mortalidad (OR 16,5 [1,6-164,8];  $p = 0,017$ ).

El factor de riesgo identificado con mayor asociación con mortalidad fue la presencia de hipertensión pulmonar (OR 179,6

[6,4-5.027,6];  $p = 0,0023$ ). El requerimiento de asistencia respiratoria (OR 35,0 [1,7-711,9];  $p = 0,002$ ), ECMO (OR 179,9 [6,4-5.027,6];  $p = 0,002$ ) o ET (OR 35,0 [2,9-411,4];  $p = 0,002$ ) se asoció también con mayor mortalidad.

## Discusión

La mortalidad de los niños ingresados en UCIP debido a tosferina maligna alcanza tasas del 20%. La hipertensión pulmonar, leucocitosis extrema, presencia de neumonía y frecuencia cardíaca  $>170$  lpm antes del ingreso en UCIP son factores asociados a mortalidad.

La aparición de hipertensión pulmonar es un signo amenazador en nuestros pacientes y se asocia con un alto riesgo de mortalidad. De hecho, esta condición se presenta en el 83% de los pacientes fallecidos. No obstante, la asociación entre hipertensión pulmonar y tosferina maligna se ha descrito previamente en varios estudios<sup>5</sup>, aunque no se encuentra bien establecida la causa de esta complicación. La mayoría de los niños con tosferina maligna presentan a su vez leucocitosis extrema<sup>5-7,10,11,14,15</sup>. En un estudio de muestras de pulmón de niños con hipertensión pulmonar se encuentran cambios histopatológicos consistentes en la aparición de agregados intraluminales de leucocitos en arteriolas pulmonares, venas y vasos linfáticos<sup>16,17</sup>. Varios estudios reconocen, por lo tanto, la asociación entre leucocitosis extrema, hipertensión pulmonar y neumonía con el riesgo de muerte<sup>5,6,10,11,14,16</sup>. Todos ellos sugieren que la obstrucción de pequeños vasos pulmonares por parte de agregados leucocitarios juega un papel importante en la génesis de la hipertensión pulmonar en el paciente con tosferina<sup>14,18-20</sup>. No obstante, se han descritos otros factores implicados; la inhibición de proteínas G por parte de la toxina de *B. pertussis* podría causar vasoconstricción aguda con el con-

secuente incremento de la frecuencia respiratoria y cardiaca, y finalmente el desarrollo de hipertensión pulmonar<sup>21</sup>.

En nuestro estudio la mediana de leucocitos antes de la ET fue significativamente mayor en los pacientes que fallecieron (86.950/ $\mu$ L) que en aquellos que sobrevivieron (22.100/ $\mu$ L).

Considerando todos estos datos previos, sería atractivo pensar que la terapia de ET podría, eventualmente, reducir la mortalidad disminuyendo el grado de leucocitosis y/o eliminando la toxina de *pertussis* de la circulación sanguínea. No obstante, no se ha definido con claridad la utilidad de estas técnicas de leucorreducción. Un estudio demuestra la mejoría de supervivencia en niños <3 meses, con tosferina grave, ingresados en UCIP y sometidos a terapia de leucorreducción (90%) comparados con una cohorte histórica (44%)<sup>9</sup>. En nuestro estudio la ET fue efectiva para disminuir el número de leucocitos pero no tuvo impacto en cuanto a la mortalidad. Por lo tanto, son necesarios nuevos estudios que dilucidan si la ET es capaz de reducir la mortalidad en la tosferina grave, y que establezcan el punto de corte de leucocitos óptimo a partir del cual realizar ET para alcanzar el máximo beneficio.

Como resultado de nuestro estudio, se evidenció que aquellos niños con frecuencias cardiacas >170 lpm antes del ingreso en UCIP tenían una mayor probabilidad de padecer una tosferina maligna. La asociación de taquicardia y tosferina maligna también se ha estudiado en diversos trabajos<sup>5,7</sup>. Por lo tanto, la taquicardia puede ser un signo precoz de desarrollo de hipertensión pulmonar y podría ser de utilidad para identificar a aquellos pacientes que se beneficiarían de la realización de una ecocardiografía precoz, para descartar y tratar esta complicación, con el objetivo de mejorar el pronóstico.

Un hallazgo interesante de nuestro estudio es la identificación de mayores niveles pico de PCR en aquellos pacientes que fallecieron respecto a los supervivientes. La utilidad de la PCR no se ha estudiado por el momento en la infección por *B. pertussis*, pero puede ser un parámetro fácil y útil de determinar a la hora de identificar de forma precoz a niños con tosferina de riesgo fatal.

La presencia de ventilación mecánica, ECMO o ET también se asoció de manera significativa con un aumento de la mortalidad. No obstante, estas medidas se llevaron a cabo en aquellos pacientes con tosferina muy grave y, consecuentemente, no pueden considerarse factores de riesgo de mortalidad.

Algunos estudios han identificado la prematuridad como factor de riesgo independiente en la infección por *pertussis*<sup>8</sup>, aunque esta asociación no se ha confirmado posteriormente en otros estudios<sup>6,10</sup>. En nuestro estudio se incluyeron pacientes nacidos <37 semanas de gestación, pero ninguno de ellos falleció. No obstante, el escaso número de pacientes impide sacar ninguna conclusión al respecto.

La utilidad de la ECMO en la tosferina grave es un tema cuestionado. De hecho, la mortalidad global de los pacientes canulados en ECMO por tosferina maligna es mayor que en los

canulados por otras causas de fracaso cardiorrespiratorio<sup>19,22</sup>. No obstante, otros trabajos sugieren que podría tener cierto beneficio<sup>9</sup>. En nuestro estudio, todos los pacientes canulados en ECMO fallecieron, aunque todos ellos partían de una situación crítica a la hora de la canulación.

Dado que la mortalidad en la tosferina maligna es alta y considerando que la mayoría de los casos aparecen en pacientes no vacunados o, por lo menos, no totalmente vacunados, la prevención debería centrarse en la vacunación de las mujeres embarazadas<sup>23,24</sup>. La vacunación contra *pertussis* en la embarazada protege de la infección al recién nacido tanto por el paso pasivo de anticuerpos como por la reducción de la exposición materna. Esta política de vacunación ha demostrado tener una efectividad del 90 y 85% en niños menores de 2 años en Reino Unido y Estados Unidos, respectivamente<sup>25,26</sup>. Además, en Reino Unido la vacunación de las embarazadas ha demostrado reducir la incidencia de mortalidad en niños con *pertussis* en un 95%<sup>27</sup>. Finalmente, los niños cuyas madres habían recibido vacunación durante el embarazo presentaban una disminución significativa de la tasa de hospitalización e ingreso en UCIP<sup>28</sup>. En España y desde 2015, el Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP) recomienda la vacunación en mujeres embarazadas a partir de la semana 27 de embarazo<sup>29</sup>.

Nuestro estudio presenta varias limitaciones. Una de ellas es el carácter retrospectivo de la primera parte del estudio, en la que la recogida de datos no se realizó de una manera estructurada; esto ha podido llevar a la pérdida de alguna de las variables. Además, la cifra de leucocitos y PCR no se determinó en el mismo momento en todos los pacientes, lo que complica el análisis del valor pronóstico de estos datos. Finalmente, los criterios para canulación en ECMO y realización de ET no se encontraban previamente definidos, por lo que se llevaron a cabo en pacientes con diferente grado de gravedad. Todos estos factores junto con la presencia de un bajo número de participantes y el carácter observacional del estudio impiden sacar conclusiones acerca del impacto de estas medidas en la mortalidad.

En resumen, la hipertensión pulmonar, la hiperleucocitosis y la frecuencia cardiaca >170 lpm son factores de riesgo asociados a mortalidad en niños con tosferina. Serían necesarios nuevos estudios para definir algoritmos que incluyeran la frecuencia cardiaca, los valores de PCR y el recuento de leucocitos para poder identificar a aquellos pacientes en riesgo de hipertensión pulmonar y tosferina maligna que pudieran beneficiarse de iniciar terapia con ET de forma más precoz.

## Fuentes de financiación

Ministerio de Sanidad. Instituto de Salud Carlos III. Número de subvención: PI13/01296. Rol de las coinfecciones por virus respiratorios y expresión de perfiles de genes transcripcionales en la gravedad de la tosferina en niños.

## Agradecimientos

A Rosa Pavo y Belén García Pimentel, por su trabajo en el campo de la tosferina en nuestro hospital.

A Mr. Martin J. Smyth, BA, por su ayuda en la corrección del texto inglés. ■■■

## Bibliografía

- Rohani P, Drake JM. The decline and resurgence of pertussis in the US. *Epidemics*. 2011;3(3-4):183-188. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.epidem.2011.10.001>
- Winter K, Glaser C, Watt J HK. Pertussis epidemic. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2014; 63(48): 1.129-1.132.
- Torres MDV, López N, Masa J. Situación de la tosferina en España, 2005-2016. Centro Nacional de Epidemiología. CIBERESP. ISCIII 2016.
- Van Hoek AJ, Campbell H, Amirthalingam G, Andrews N, Miller E. The number of deaths among infants under one year of age in England with pertussis: results of a capture/recapture analysis for the period 2001 to 2011. *Euro Surveill*. 2013;18(9): 20414. Disponible en: <http://www.eurosurveillance.org/ViewArticle.aspx?ArticleId=20414>
- Murray EL, Nieves D, Bradley JS, Gargas J, Mason WH, Lehman D, et al. Characteristics of severe Bordetella pertussis infection among infants 90 days of age admitted to pediatric intensive care units. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2013; 2(1): 1-6. doi: 10.1093/jpids/pis105.
- Berger JT, Carcillo JA, Shanley TP, Wessel DL, Clark A, Holubkov R, et al., en nombre de EKSNI of CH y HD (NICHD) CPCCRN (CPC-CRN). Critical Pertussis illness in children: a multicenter prospective cohort study. *Pediatr Crit Care Med*. 2013; 14(4): 356-365. doi: 10.1097/PCC.0b013e31828a70fe.
- Winter K, Zipprich J, Harriman K, Murray EL, Gornbein J, Hammer SJ, et al. Risk factors associated with infant deaths from Pertussis: a case-control study. *Clin Infect Dis*. 2015; 61(7): 1.099-1.106. doi: 10.1093/cid/civ472.
- 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): 628-634.
- 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): 816-827. doi: 10.1542/peds.2009-2860.
- 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): 207-211.
- Pierce C, Klein N, Peters M. Is leukocytosis a predictor of mortality in severe Pertussis infection? *Intensive Care Med*. 2000; 26(10): 1.512-1.514.
- Bossone E, Andrea AD, Alto MD, Citro R, Argiento P, Ferrara F, et al. Echocardiography in pulmonary arterial hypertension: from diagnosis to prognosis. *J Am Soc Echocardiogr*. 2013; 26(1): 1-14. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1016/j.echo.2012.10.009>
- Jesús M, Galdó AM. Hipertensión pulmonar en pediatría. Hipertensión pulmonar en cardiopatías congénitas. *Protocolos en cardiopatías congénitas SECARDIOPED*. 2010. p. 659-688.
- Kazantzi MS, Prezerakou A, Kalatmisou SN, Kalabalikis PK, Papadatos J, Sdouka MM, et al. Characteristics of Bordetella pertussis infection among infants and children admitted to paediatric intensive care units in Greece: a multicentre, 11-year study. *J Paediatr Child Heal*. 2017; 53(3): 257-262. doi: 10.1111/jpc.13427.
- Mikelova LK, Halperin SA, Scheifele D, Smith B, Ford-Jones E, Vaudry W, 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.
- Paddock CD, Sanden GN, Cherry JD, Gal AA, Langston C, Tatti KM, et al. Pathology and pathogenesis of fatal Bordetella pertussis in infants. *Clin Infect Dis*. 2008; 47(3): 328-338. doi: 10.1086/589753.
- Sawai M, Cohen M, Irazuzta JE, Kumar R, Kirton C, Brundler MA, et al. Fulminant Pertussis: a multi-center study with new insights into the clinic-pathological mechanisms. *Pediatr Pulmonol*. 2009; 44(10): 970-980. doi: 10.1002/ppul.21082.
- Cherry JD, Paddock CD. Pathogenesis and histopathology of Pertussis: implications for immunization. *Expert Rev Vaccines*. 2014; 13(9): 1.115-1.123. doi: 10.1586/14760584.2014.935766.
- Williams GD, Numa A, Sokol J, Tobias V, Duffy BJ. ECLS in Pertussis: does it have a role? *Intensive Care Med*. 1998; 24(10): 1.089-1.092.
- 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): 580-582.
- 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): 326-382.
- 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): 1.274-1.278.
- CDC. Updated recommendations for use of tetanus toxoid, reduced diphtheria Toxoid and Acellular Pertussis Vaccine (Tdap) in pregnant women and persons who have or anticipate having close contact with an infant aged <12 months - Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP), 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011; 60(41): 1.424-1.426.
- England PH. Vaccination against pertussis (whooping cough) for pregnant women. 2016 [consultado el 19/10/2017]. Disponible en: [https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/529956/FV\\_JUNE\\_2016\\_PHE\\_pertussis\\_in\\_pregnancy\\_information\\_for\\_HP\\_.pdf](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/529956/FV_JUNE_2016_PHE_pertussis_in_pregnancy_information_for_HP_.pdf)
- Amirthalingam G, Andrews N, Campbell H, Ribeiro S, Kara E, Donagan K, et al. Effectiveness of maternal Pertussis vaccination in England: an observational study. *Lancet*. 2014; 384(9953): 1.521-1.528. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60686-3.
- Winter K, Nickell S, Powell M, Harriman K. Effectiveness of prenatal versus postpartum tetanus, diphtheria, and acellular Pertussis vaccination in preventing infant Pertussis. *Clin Infect Dis*. 2017; 64(1): 3-8.
- Amirthalingam G, Campbell H, Ribeiro S, Fry NK, Ramsay M, Miller E, et al. Sustained effectiveness of the maternal Pertussis immunization program in England 3 years following introduction. *Clin Infect Dis*. 2016; 63(suppl 4): S236-S243.
- Winter K, Cherry JD HK. Effectiveness of prenatal tetanus, diphtheria, and acellular Pertussis vaccination on Pertussis severity in infants. *Clin Infect Dis*. 2017; 64(1): 9-14.
- Comité Asesor de Vacunas (CAV-AEP). Tosferina. Manual de vacunas en línea de la AEP. Madrid: AEP; jul/2018 [consultado el 07/05/2019]. Disponible en: <http://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-39>