



## Fisiopatología y tratamiento de la Fiebre Hemorrágica del Dengue

Ampaiwan Chuansumrit, MD\*,  
Kanchana Tangnararatchakit, MD\*.

### Resumen

La infección por dengue es causada por uno de los cuatro serotipos del virus. Las manifestaciones clínicas varían de infección asintomática a fiebre no diferenciada, fiebre del dengue y fiebre hemorrágica del dengue (FHD). La FHD se caracteriza por la presencia de fiebre elevada constante durante dos a siete días; diátesis hemorrágica, como prueba de torniquete positiva, petequias, epistaxis y hematemesis; trombocitopenia con recuento de plaquetas  $\leq 100 \times 10^9/L$ ; y pérdida de plasma debido al aumento de la permeabilidad vascular que se evidencia por hemoconcentración, derrame pleural y ascitis. La diátesis hemorrágica se debe a vasculopatía, trombocitopenia, disfunción plaquetaria y coagulopatía. Las tres etapas de la presentación clínica se denominan febril, tóxica y de convalecencia. La etapa tóxica, que dura entre 24 y 48 horas, es el período más crítico en el que se produce una rápida pérdida de plasma, que ocasiona trastornos circulatorios. La gravedad de la FHD varía de manifestaciones leves (grados I y II, según la Organización Mundial de la Salud [OMS]), con cambios mínimos y temporarios de los signos vitales, a episodios graves (grados III y IV, según la OMS), con choque inminente (por ejemplo, con presión sanguínea de 100/90 mmHg) o choque profundo. No existe ningún tratamiento específico para la FHD. Los tratamientos complementarios intensivos son el aspecto más importante para el control de la infección. Es fundamental detectar la enfermedad en una primera instancia y controlar atentamente los trastornos circulatorios. El tratamiento óptimo con fluido para mantener la función de los órganos vitales durante el período crítico y el control eficaz de los episodios hemorrágicos permiten obtener resultados favorables. Se recomienda el suministro de factor VII recombinante activado en los casos en que la hemorragia masiva no pueda controlarse mediante la sustitución de hemocomponentes.

**Palabras clave:** Control de la hemorragia - Terapia con hemocomponentes - Fiebre hemorrágica del dengue - Síndrome de choque por dengue - Factor VII recombinante activado - Reemplazo de fluidos

### Introducción

La infección por dengue es una de las enfermedades virales transmitidas por mosquitos más comunes y de gran importancia en la salud pública. Se la considera una entidad clínica desde el año 1780.<sup>1</sup> Según las descripciones clínicas, en el brote que se produjo en Australia en 1897, murieron 30 niños.<sup>2</sup> Las manifestaciones clínicas del dengue pueden abarcar desde la infección asintomática hasta la fiebre no diferenciada, un síntoma similar al de la influenza conocido como fiebre del dengue (FD) o dengue clásico (DC), y una enfermedad grave, a veces mortal, que se caracteriza por producir hemorragias y choque, conocida como fiebre hemorrágica del dengue (FHD), o dengue hemorrágico (DH). Las dos primeras epidemias de FHD ocurrieron en Manila en 1954 y 1956; y en 1958 se produjo un tercer brote en Bangkok. Desde entonces, la FHD se ha diseminado por los países asiáticos de clima tropical y se ha expandido en todo el mundo.<sup>3</sup>

El dengue es un virus cuyo material genético se encuentra encapsulado en una cadena de ARN de polaridad positiva que pertenece al género de los *flavivirus*, de la familia *Flaviviridae*. El ARN genómico tiene aproximadamente 11 kilobases de longitud y está compuesto por tres proteínas estructurales que codifican la proteína núcleo (C), o nucleocápside, la proteína (M), asociada a la membrana, y la proteína de la envoltura (E), más otras siete proteínas no estructurales (NS): NS1, NS2a, NS2b, NS3, NS4a, NS4b y NS5. Se considera que las proteínas NS están involucradas en la replicación del ARN viral. Las proteínas se sintetizan como una gran poliproteína precursora de aproximadamente 3400

\*Departamento de Pediatría, Facultad de Medicina, Hospital Ramathibodi, Universidad Mahidol, Rama VI Road, Bangkok 10400, Tailandia. raajs@mahidol.ac.th

aminoácidos. Se transmiten entre los humanos a través de mosquitos *Aedes* como el *Aedes aegypti* y el *Aedes albopictus*. Existen cuatro serotipos diferentes: dengue 1, 2, 3 y 4. La infección producida por cualquiera de los cuatro serotipos provoca síntomas clínicos similares que pueden variar en cuanto a la gravedad, según diversos factores de riesgo incluidos la virulencia, la carga viral y la respuesta del huésped. Las diferencias genotípicas del virus del dengue estarían asociadas a las diferencias en relación con la virulencia. Por ejemplo, el serotipo 2 del genotipo correspondiente al Sudeste asiático está asociado a la FHD; en cambio, el genotipo original de América está asociado a la fiebre del dengue.<sup>4-6</sup> Además, el gen de la proteína E y las regiones no traducidas 5' y 3' del ARN genómico tienen determinantes que pueden influir en la eficiencia de la replicación del virus del dengue en las células dendríticas.<sup>5,6</sup>

## Presentación clínica

Las tres etapas de la presentación clínica se denominan febril, tóxica y de convalecencia.<sup>7</sup> Al principio, los pacientes sufren fiebre elevada (39-40°C), que comienza en forma repentina, acompañada de malestar, dolor de cabeza, náuseas, vómitos, mialgia y, en ocasiones, dolor abdominal. En la etapa febril aguda, que dura entre dos y siete días, se presentan invariablemente episodios hemorrágicos, pero por lo general son leves (véase Tabla 1). Es común observar hemorragia petequeal en la piel. A su vez, a menudo se detecta prueba de torniquete positiva. Si bien ocurren con una frecuencia relativamente menor que las petequias, las hemorragias nasales, del tracto gastrointestinal y gingivales pueden ser de gravedad. En el último tiempo, la menorragia ha tenido mayor prevalencia debido a una mayor cantidad de adolescentes afectadas. Sin embargo, la hematuria es sumamente rara. A menudo se observa hepatomegalia, y por lo general el hígado se encuentra blando y distendido. Habitualmente, antes del comienzo de la etapa tóxica siguiente, puede detectarse trombocitopenia y aumento del hematocrito debido a la pérdida de plasma. En la etapa denominada tóxica, que dura de 24 a 48 horas, se producen una caída abrupta a los niveles normales o subnormales de temperatura y diversos grados de trastorno circulatorio. Finalmente, la mayoría de los pacientes logran la rápida recuperación sin inconvenientes ni secuelas en la etapa de convalecencia.

## Criterios de diagnóstico

El diagnóstico clínico de la FHD<sup>7</sup> se basa en cuatro manifestaciones características principales: 1) fiebre elevada constante durante dos a siete días; 2) tendencia hemorrágica, como por ejemplo, prueba de torniquete positiva, petequias o epistaxis; 3) trombocitopenia (recuento de plaquetas  $\leq 100 \times 10^9/L$ ); y 4) sig-

Tabla 1. Manifestaciones hemorrágicas en 257 niños con fiebre hemorrágica del dengue

| Manifestaciones hemorrágicas | Cantidad de pacientes | %    |
|------------------------------|-----------------------|------|
| Petequias                    | 100                   | 42,7 |
| Epistaxis                    | 53                    | 22,6 |
| Hemorragia gastrointestinal  | 36                    | 15,4 |
| Menorragia                   | 25                    | 10,7 |
| Hemorragia gingival          | 14                    | 6,0  |
| Equimosis                    | 4                     | 1,7  |
| Hematuria                    | 2                     | 0,9  |

nos de pérdida de plasma comprobada por la hemoconcentración (aumento del hematocrito  $\geq$  al 20% por encima de los niveles promedio en función de la edad, el sexo y la población), derrame pleural y ascitis. A fin de realizar el diagnóstico clínico del paciente, se recomienda efectuar una observación cuidadosa y el control del recuento diario de plaquetas y el recuento serial del hematocrito. Es posible comprobar si existe derrame pleural por medio de una radiografía de tórax en vista de decúbito lateral derecho dentro de las 12 a 24 horas luego de la defervescencia. Estos procedimientos pueden ser difíciles de aplicar cuando existe gran demanda de atención pediátrica en una zona donde el dengue es endémico. En un estudio realizado en Vietnam, se recomendó establecer como criterios clínicos de la FHD la fiebre y la hemoconcentración junto con las hemorragias o la trombocitopenia.<sup>8</sup> No obstante, algunos pacientes con hemorragias o anemia no presentan un aumento del hematocrito. Por lo tanto, entre los criterios mínimos debe considerarse la fiebre y los signos de pérdida de plasma junto con las hemorragias o la trombocitopenia. Amerita que se realicen otros estudios prospectivos a gran escala en otras regiones donde el dengue es endémico.

La gravedad de la FHD se clasifica en cuatro grados:<sup>7</sup> grado I, sin hemorragia evidente pero con prueba de torniquete positiva; grado II, con diátesis hemorrágica clínica, como por ejemplo, petequias, epistaxis y hematemesis; grado III, con insuficiencia circulatoria comprobada por pulso rápido y débil, y reducción de la presión del pulso ( $\leq 20$  mmHg) o hipotensión, piel fría y húmeda, y síntomas de nerviosismo; y grado IV, caracterizado por choque profundo, en el que la presión del pulso y la sangre no pueden detectarse. Cabe destacar que los pacientes que se encuentran en estado de choque inminente o en la etapa de choque, también denominado síndrome de choque por dengue, por lo general permanecen conscientes.

El diagnóstico de la infección por dengue se determina por medio de pruebas positivas obtenidas del aislamiento viral utilizando cultivos o la técnica de reacción en cadena de la polimerasa con muestras clínicas, tales como el suero recolectado en la etapa temprana

febril, o mediante estudios positivos de serología. Los estudios de serología resultan positivos cuando aumenta cuatro veces o más el título de anticuerpos, determinado por el ensayo de inhibición de la hemoaglutinación, entre las muestras de suero de la etapa aguda y la etapa de convalecencia, o cuando se obtiene una prueba positiva de inmunoglobulina M e inmunoglobulina G (IgM/IgG) específicas contra el dengue, realizada por el ensayo de inmunoadsorción ligado a enzimas (ELISA, por sus siglas en inglés). Se considera que existe infección secundaria por dengue cuando el título de inhibición de la hemoaglutinación es  $\geq 1:2560$  o la relación entre la IgG y la IgM es  $> 1,8$ .

## Patogénesis

La patogénesis de la FHD aún no se comprende con exactitud. La FHD causada por la infección por dengue primaria o secundaria se debe a una respuesta inmune anormal, que implica la producción de citoquinas y quemoquinas, activación de linfocitos T y trastornos del sistema hemostático. Entre los mediadores incrementados se encuentran el C3a, C5a, factor de necrosis tumoral alfa, interleucina (IL)-2, IL-6, IL-10, interferón alfa e histamina.<sup>9-14</sup> Halstead describió el fenómeno denominado aumento de la infección viral mediado por anticuerpos, según el cual, durante la segunda infección con un virus del dengue diferente,<sup>15</sup> la concentración subneutralizante de los anticuerpos de reacción cruzada de la primera infección puede favorecer la fagocitosis del virus y facilitar su introducción y replicación en las células mononucleares o macrófagos. Los pacientes recuperados de una infección primaria por dengue con un primer serotipo tienen mayor riesgo de padecer FHD si contraen la infección secundaria con un virus del dengue diferente. El nivel de activación de las células T en una infección secundaria también se incrementa, fenómeno que se denomina "pecado original antigénico",<sup>16,17</sup> e induce a la muerte celular programada. Gran cantidad de células T específicas contra el dengue tienen escasa afinidad hacia el virus de la infección, mientras que demuestran tener mayor afinidad hacia otros serotipos hallados probablemente en una infección anterior. La activación profunda y la muerte de células T durante la infección aguda por dengue pueden suprimir o demorar la eliminación viral, lo que produce mayores cargas virales y el aumento de la inmunopatología en pacientes con FHD.<sup>16</sup>

Se cree que las células dendríticas intersticiales situadas en los epitelios constituyen la primera línea del sistema inmune innato del huésped frente a la invasión del virus del dengue luego de la primera picadura de un mosquito infectado. Las células dendríticas infectadas migran hacia el nódulo linfático regional mientras se encuentran en proceso de maduración. La activación prematura de las células asesinas naturales y la inmunidad mediada por interferón de tipo I pueden ser importantes para limitar la replicación del virus en los primeros días de la infección.<sup>18</sup> La no integrina unida a

la molécula de adhesión intercelular-3 (ICAM-3) específica de las células dendríticas (DC-SIGN, por sus siglas en inglés) es una lectina de tipo C que se expresa en determinadas células dendríticas para facilitar su diseminación *in vivo*. La variación genética en la DC-SIGN puede influir en las consecuencias del contacto con el virus del dengue. Poco tiempo atrás, se descubrió que la transición de A-G situada en el nucleótido -336 en la región del promotor de la DC-SIGN tiene relación con ciertos resultados de la infección por dengue.<sup>19,20</sup> La transición de A-G altera la secuencia para un sitio de unión de la proteína específica 1 (Sp1) y disminuye la actividad del promotor. En un estudio de casos y controles realizado en Tailandia, se descubrió que el polimorfismo de la secuencia A-G del nucleótido -336 en la DC-SIGN está relacionado con un menor riesgo de fiebre grave del dengue.<sup>19</sup>

## Fisiopatología

### Signos de extravasación de plasma

La extravasación o pérdida de plasma se debe al aumento de la permeabilidad vascular<sup>21</sup> provocado por varios mediadores entre ellos el C3a y el C5a durante la etapa de fiebre aguda y, sobre todo, durante la fase tóxica. Los signos de pérdida de plasma incluyen hemoconcentración, hipoproteïnemia/ hipoalbuminemia, derrame pleural, ascitis, choque inminente y choque profundo. El aumento del nivel de hematocrito podría no detectarse a causa de una hemorragia grave o bien del reemplazo prematuro de fluido intravenoso.

### Tendencia a las hemorragias

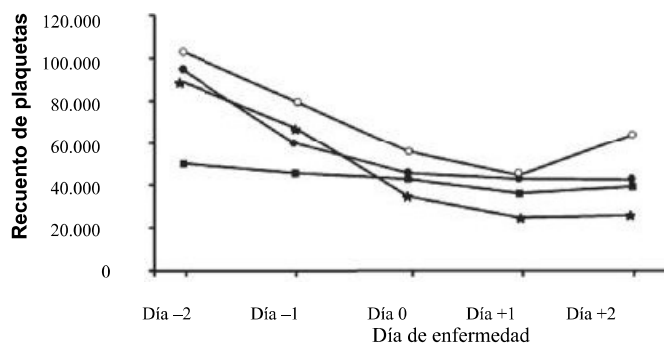
Las causas de la diátesis hemorrágica son: vasculopatía, trombocitopenia, disfunción plaquetaria y coagulopatía.

#### Vasculopatía

Durante la etapa inicial de fiebre, la prueba de torniquete es positiva, lo que indica el aumento de la fragilidad capilar. Esto podría ser un efecto relacionado directamente con el virus del dengue, ya que aparece en los primeros días de la enfermedad, durante la fase virémica.<sup>15</sup>

#### Trombocitopenia y disfunción plaquetaria

Generalmente, el recuento de plaquetas en pacientes con FHD es inferior a  $100 \times 10^9/L$ , como se indica en la Figura 1. La trombocitopenia predomina durante la etapa tóxica. Los mecanismos de la trombocitopenia incluyen disminución en la producción de plaquetas y aumento de destrucción periférica. Según la investiga-



**Figura 1. El recuento de plaquetas en niños con fiebre hemorrágica del dengue grados I ( $n = 78$ ), II ( $n = 112$ ), III ( $n = 40$ ) y IV ( $n = 16$ ). El día 0 es el día de defervescencia, los días -1 y -2 son el primer y segundo día previos a la defervescencia, y los días +1 y +2 son el primer y segundo día luego de la defervescencia.**

ción de Na Nakorn y otros sobre la médula ósea de pacientes con FHD durante la etapa de fiebre aguda, se observó hipocelularidad con una disminución en la cantidad de megacariocitos, eritroblastos y precursores mieloides.<sup>22</sup> Posteriormente, pudo explicarse este resultado por la infección directa provocada por el virus del dengue a las células progenitoras hematopoyéticas y a las células estromales.<sup>23</sup> Además, el aumento de destrucción periférica es altamente preponderante durante los dos días previos a la defervescencia. Luego, se observó hiperplasticidad en la médula ósea con un aumento de megacariocitos, eritroblastos y precursores mieloides. También se observó hematofagocitosis de células eritroides y mieloides maduras e inmaduras, linfocitos y plaquetas.<sup>22</sup> La supervivencia tanto de las plaquetas transfundidas como las de los pacientes disminuyó notablemente<sup>24,25</sup> debido a la agresión autoinmune de las plaquetas.<sup>26</sup> En 1987, Funahara y otros<sup>27</sup> demostraron que había interacción *in vitro* entre las plaquetas y las células endoteliales infectadas con dengue, lo que inducía a la agregación plaquetaria y posterior lisis celular que finalmente tuvo como resultado trombocitopenia. Luego, el número de plaquetas aumenta rápidamente en la etapa de convalecencia y alcanza los niveles normales entre los 7 y 10 días posteriores a la defervescencia.

En 1977,<sup>24</sup> Mitrakul y otros comprobaron disfunción plaquetaria en pacientes con FHD durante el período de convalecencia, a partir de la ausencia de liberación de difosfato de adenosina (ADP). El estudio siguiente durante las etapas de fiebre y convalecencia inicial que realizaron Srichaikul y otros en 1989<sup>28</sup> también demostró la respuesta deficiente de la agregación plaquetaria al ADP que volvió a normalizarse entre las 2 y 3 semanas posteriores. Se observó un aumento de  $\beta$ -tromboglobulina plasmática y de factor 4 plaquetario, lo que indica un aumento en la actividad de secreción plaquetaria.<sup>28</sup> La disfunción plaquetaria podría deberse al agotamiento a causa de la activación plaquetaria desencadenada por complejos inmunitarios con antígenos del dengue.<sup>26</sup>

## Coagulopatía

Durante la etapa de fiebre aguda, se observó en varios estudios una prolongación leve del tiempo de protrombina y del tiempo de tromboplastina parcial, así como una reducción de los niveles de fibrinógeno.<sup>24,29</sup> Se comprobó que se produjeron reducciones variables en las actividades de varios factores de coagulación, entre ellos la protrombina, los factores V, VII, VIII, IX y X, antitrombina y  $\alpha_2$ -antiplasmina. El nivel del producto de degradación de la fibrina o dímero D se presenta levemente elevado.<sup>11</sup> En 2002, Wills y otros informaron anomalías en la coagulación de 167 niños vietnamitas con síndrome de choque por dengue.<sup>30</sup> Se observó que los niveles bajos de proteínas anticoagulantes C y S y de antitrombina III estaban asociados a la gravedad creciente del choque, presumiblemente debido a la pérdida de plasma. Los niveles altos de factor tisular, trombomodulina y del inhibidor del activador del plasminógeno tipo 1 reflejan activación endotelial, plaquetaria y/o de monocitos y podrían ser una respuesta secundaria a la activación directa de fibrinólisis por dengue. La anomalía en la coagulación es bien compensada en la mayoría de los pacientes sin colapso circulatorio.

La mayoría de los pacientes tiene el nivel de aspartato transaminasa (AST) tres veces más alto de lo normal y el nivel de alanina transaminasa (ALT) dos veces más alto de lo normal. Se observa necrosis localizada de las células hepáticas, cuerpos de Councilman con aspecto inflamado y necrosis hialina de las células de Kupffer. En los sinusoides y ocasionalmente en el espacio portal, se produce una proliferación de leucocitos mononucleares y, con menos frecuencia, de leucocitos polimorfonucleares.

## Pacientes de alto riesgo

Gracias a los avances en las técnicas integrales de atención médica, la mortalidad en pacientes con FHD en Tailandia disminuyó en forma gradual del 13,7% en 1958 al 0,17% en 2001, pero se mantuvo estable hasta el año 2004. Sin embargo, los pacientes de alto riesgo son propensos a sufrir complicaciones graves que originan una mayor tasa de mortalidad, que asciende al 15% en pacientes que reciben un tratamiento inadecuado<sup>31</sup> y al 100% en casos de síndrome de choque por dengue con hemorragia masiva no controlada.<sup>32</sup> Entre los pacientes de alto riesgo se incluyen:

- Pacientes con choque prolongado: Los pacientes con choque prolongado a menudo tienen complicaciones, tales como acidosis metabólica e hipoxemia, que pueden precipitar la coagulación intravascular diseminada y posteriormente agravar las manifestaciones hemorrágicas.

- Pacientes con hemorragia masiva: Los pacientes con hemorragia masiva o hemorragia oculta no detectada, en especial en el tracto gastrointestinal, pueden sufrir un choque letal, insuficiencia renal y hepática irre-

versible que provoca la insuficiencia de varios órganos y la muerte.

- **Pacientes con obesidad:** Los pacientes obesos corren el riesgo de recibir un tratamiento insuficiente o excesivo en cuanto a la restitución de fluido por vía intravenosa. A su vez, el acceso venoso resulta difícil, especialmente durante el período crítico de la etapa tóxica. En comparación con los pacientes desnutridos o pacientes con peso normal y acorde a la edad, los pacientes con exceso de peso son más propensos a sufrir un grado grave de FHD.<sup>33</sup>

- **Bebés menores de un año:** Los neonatos pueden contraer el dengue por transmisión vertical. Las presentaciones clínicas varían de grados leves a graves.<sup>34,35</sup> Entre 1995 y 1997, Kalayanarooy y Nimmannitya informaron casos de infección por dengue confirmada en 245 bebés (5,3%) de un total de 4.595 pacientes hospitalizados.<sup>36</sup> La edad de mayor incidencia fue de ocho meses, en un rango de entre cinco y once meses. Los bebés adquirieron desde el nacimiento los anticuerpos maternos de la infección por dengue, y entre los cinco y once meses de edad, los anticuerpos recibidos de manera pasiva se redujeron a cierto nivel, por lo que favorecieron la infección primaria por dengue, que dio lugar a la manifestación clínica de la FHD.<sup>37</sup> En ocasiones, los bebés presentaban manifestaciones no frecuentes, tales como convulsiones, encefalopatía e infecciones relacionadas. A menudo, la dificultad de realizar un diagnóstico temprano de la infección por dengue demora el tratamiento adecuado. A su vez, en comparación con los niños y adultos, en los bebés se observaron con mayor frecuencia ciertas complicaciones, como disfunción hepática e hipervolemia. En consecuencia, la tasa de letalidad fue mayor: 1,2%.<sup>36</sup>

### **Manifestación no frecuente de complicaciones neurológicas o hemólisis**

La manifestación no frecuente de encefalopatía hepática<sup>38,39</sup> posiblemente se debió a hipotensión, edema cerebral, hemorragia microvascular o evidente, hiponatremia e insuficiencia hepática fulminante. La mayoría de los pacientes tenían los niveles séricos de AST y ALT extremadamente elevados y presentaron alteraciones del estado de consciencia, convulsiones o déficit neurológico durante la etapa febril. A su vez, se informaron casos muy raros de encefalitis, encefalomiелitis y miелitis transversal con presencia del virus del dengue y/o IgM en el líquido cefalorraquídeo.<sup>40-42</sup> La tasa general de letalidad fue del 5%.<sup>40</sup>

Los pacientes con enfermedades subyacentes como talasemia, deficiencia de la glucosa-6-fosfato-deshidrogenasa (G6PD, por sus siglas en inglés) y hemofilia pueden presentar manifestaciones no frecuentes que dificultan la realización de un diagnóstico temprano. Por ejemplo, un paciente con anemia hemolítica, del grupo de la talasemia, o deficiencia de la G6PD puede no presentar hemoconcentración. Por el contrario, puede incluso estar más anémico debido a la

hemólisis aguda seguida de hemoglobinuria, que puede causar insuficiencia renal. Además, en pacientes con trastornos hemorrágicos congénitos, pueden agravarse aún más las complicaciones hemorrágicas durante la presentación clínica de la FHD debido a la diátesis hemorrágica.<sup>43</sup>

### **Tratamiento**

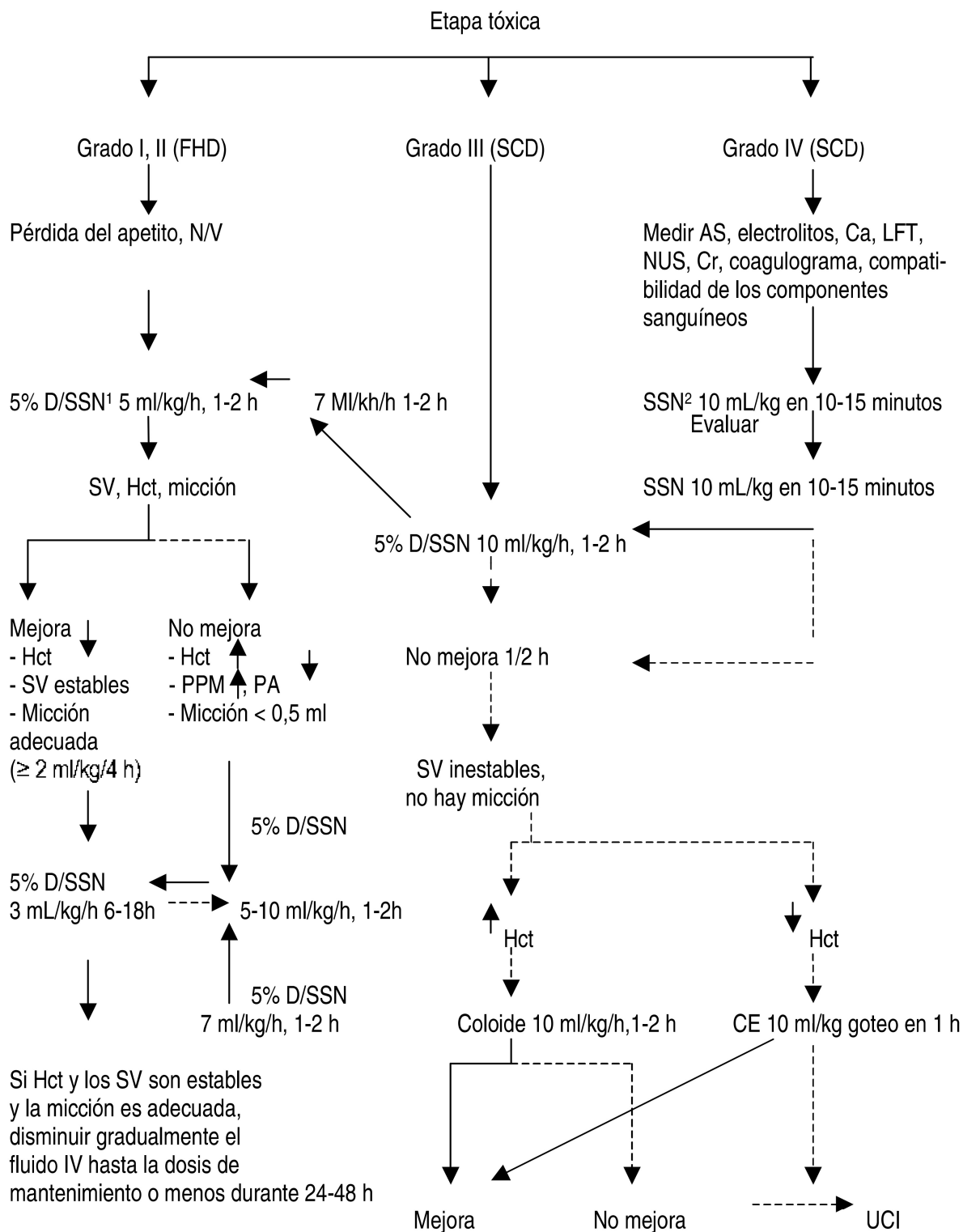
No existe ningún tratamiento específico para la FHD. La terapia es totalmente sintomática y tiene por objeto controlar los episodios clínicos del choque y la hemorragia. Los pacientes que no reciben un tratamiento adecuado por lo general mueren dentro de las 12 a 24 horas luego de producirse el choque. El aspecto más importante del tratamiento de pacientes con FHD es la observación cuidadosa por parte de los médicos y enfermeras a cargo junto con controles clínicos y de laboratorio frecuentes.

### **Restitución adecuada de fluido para contrarrestar la pérdida de plasma**

Durante la etapa febril, es fundamental el cuidado del paciente por parte de los padres. A fin de prevenir la inanición y deshidratación, se alienta la ingesta de una dieta blanda y bebidas en cantidad suficiente. Para reducir la fiebre, se aplican paños tibios frecuentes y se suministra paracetamol. La aspirina y los antiinflamatorios no esteroides (AINE), como el ibuprofeno, están contraindicados. Si se sospecha que un paciente padece la infección por dengue, debe realizársele el seguimiento diario en un centro de atención ambulatoria a partir del tercer día de fiebre hasta la defervescencia durante las 24 horas previas a la etapa de convalecencia. La mortalidad y morbilidad de pacientes con FHD pueden reducirse mediante la hospitalización inmediata y los tratamientos complementarios óptimos (véase Figura 2).

El plasma fresco congelado (PFC) es útil para mantener un volumen intravascular eficaz y restaurar los factores de coagulación. Sin embargo, las enfermedades de transmisión por transfusión son obstáculos que deben tenerse en cuenta. Por lo general, no se cuenta con PFC inactivado, en especial en países de menor desarrollo económico. No obstante, la restitución inmediata y suficiente de fluido para contrarrestar la pérdida excesiva de plasma es un procedimiento de carácter urgente.

Luego de un tratamiento adecuado en la etapa tóxica durante 24 a 48 horas, el fluido del espacio extravascular regresa al espacio intravascular de manera espontánea. Los pacientes se recuperan sin inconvenientes. Son signos de buen pronóstico la producción urinaria suficiente y la recuperación del apetito. A menudo durante la etapa de convalecencia, se observa un salpullido con petequias junto con zonas circulares de piel pálida (sin petequias) características y diseminadas en las extremidades inferiores.



**Figura 2. Algoritmo para el tratamiento de pacientes con fiebre hemorrágica del dengue durante la etapa tóxica.** Adaptación de la guía de práctica clínica *Ramathibodi Clinical Practice Guideline*<sup>54,55</sup> — mejora; - - - - - no mejora; coloides incluidos, Dextrán 40, Haemaccel®, 5% de albúmina o plasma fresco congelado; FHD, fiebre hemorrágica del dengue; SCD, síndrome de choque por dengue; SV, signos vitales; AS, azúcar en sangre; N/V, náuseas y vómitos; D/SSN, Dextrosa en solución salina normal; SSN, Solución salina normal; LFT, pruebas de función hepática; Cr, creatinina; NUS, nitrógeno ureico en sangre; PPM, pulso por minuto; CE, concentrado de eritrocitos; PVC, presión venosa central; PA, presión arterial; IV, intravenoso; Hct, hematocrito.

## Eficacia del control de la hemorragia

Los indicios de presencia de hemorragia incluyen cualquier hemorragia visible, como epistaxis, hematemesis, menorragia, melena y hematoquezia. A su vez, la hemorragia interna, en especial en el tracto gastrointestinal, puede estar oculta y dificultar su detección en presencia de hemoconcentración. Luego de la evaluación clínica de la restitución suficiente de volumen, debe sospecharse la presencia de hemorragia interna en los siguientes casos: 1) pacientes con choque refractario, que tienen un hematocrito menor al 40%, o una rápida disminución del hematocrito, por ejemplo, del 50% al 40%; 2) pacientes que tienen la presión arterial sistólica y diastólica elevada o normalizada, pero con pulso aún rápido, es decir, >130/minuto en niños y >150/minuto en bebés; y 3) pacientes con una disminución del hematocrito mayor del 10% a quienes se les restituyó fluido durante diez horas.

Entre los factores de riesgo de la hemorragia se incluyen la duración del choque, la ingesta de aspirina u otro AINE, el suministro de grandes cantidades de expansor del plasma, como por ejemplo, dextran 40 y Haemaccel, y el tratamiento inadecuado en las etapas febril y tóxica. El suministro de fluido intravenoso excesivo para producir un aumento rápido de la presión arterial puede agravar la hemorragia a causa del incremento repentino del flujo sanguíneo circulatorio hacia la zona de daño vascular, como la mucosa gástrica.

Cabe mencionar el uso de terapia complementaria, por ejemplo, el empleo de ácido tranexámico para prevenir fibrinólisis, especialmente de la mucosa bucal, estrógenos conjugados de 25 mg por vía endovenosa cada 6 horas durante 24 horas para el tratamiento de la menorragia, y bloqueante H<sub>2</sub> para la gastritis.

Para controlar la hemorragia masiva, se aconseja el concentrado de plaquetas de donantes únicos o múltiples. La dosis de concentrado de plaquetas es de 0,2-0,4 unidades/kg con un máximo de 8-10 unidades. Para pacientes con hemorragia masiva evidente, se indica concentrado de eritrocitos. Para los pacientes con hemorragia masiva a causa de coagulopatía, o trastorno circulatorio, que no responden a los fluidos de reemplazo cristaloides, se aconseja PFC. Sin embargo, no se ha comprobado la eficacia de la transfusión preventiva de concentrado de plaquetas y de PFC en pacientes con FHD,<sup>44</sup> ya que el riesgo de hemorragia no depende exclusivamente del recuento de plaquetas<sup>33,45</sup> o de la coagulopatía.<sup>46</sup>

## Acción del factor VII recombinante activado

Se ha comprobado la eficacia del factor VII recombinante activado (rFVIIa) en el tratamiento de la hemorragia no controlada grave en pacientes con o sin coagulopatía preexistente. El rFVIIa favorece la producción de trombina y también mejora la actividad y la función tanto de las plaquetas transfundidas como de las plaquetas de los pacientes. El mecanismo sería una

activación directa del factor X en la superficie de las plaquetas activadas. Como resultado del incremento en la producción de trombina, se produce un coágulo de fibrina sólido<sup>47</sup> estabilizado por el factor XIII y se activa un inhibidor de la fibrinólisis activable por trombina, lo que produce la regulación por disminución de la fibrinólisis.<sup>48</sup>

En el año 2000, se informó por primera vez el control eficaz de hemorragia masiva resistente a la transfusión convencional de hemoderivados en dos niñas tailandesas con FHD grado IV.<sup>49</sup> Se les administró una dosis inicial de 60-90 µg/kg de rFVIIa, y luego una infusión continua de 16,5 µg/kg por hora. Entre 2000 y 2002, se utilizó rFVIIa para controlar la hemorragia potencialmente mortal de 15 niños tailandeses con diagnóstico de FHD grados III y IV.<sup>50</sup> Se administraron de una a tres dosis de 100 µg/kg de rFVIIa cada 4 horas, según los síntomas de la hemorragia. Se consideró que el uso de rFVIIa fue efectivo en 8 pacientes (el 53,3%), en los que se logró el cese completo de la hemorragia, sin recurrencia en las 48 horas siguientes. No se observó respuesta efectiva en siete pacientes (el 46,7%), incluidos los casos de hemorragia recurrente (*n* = 2), remisión temporaria (*n* = 3), hemorragia continua (*n* = 1) y hemorragia en un lugar diferente del cuerpo (*n* = 1). El resultado reveló que la iniciación temprana de la terapia con rFVIIa (6 horas) en el grado III de la FHD produjo una respuesta más efectiva (66,7%) que la iniciación tardía (29,8 horas) en el grado IV de la FHD (33,3%). Además, los pacientes previamente tratados con ibuprofeno o con los expansores de volumen dextrán 40 y Haemaccel mostraron una respuesta menos efectiva (del 28,6%) en relación con los pacientes sin medicación asociada (el 75,0%). La letalidad fue del 20% (3/15). No se observaron manifestaciones clínicas de complicaciones tromboembólicas.

Se sugiere esta terapia de rFVIIa cuando en los casos de hemorragia masiva no hay respuesta a la transfusión de hemoderivados. Se considera que la hemorragia es masiva cuando la pérdida de sangre es superior a 1,5 mL/kg por minuto en un lapso de 20 minutos<sup>51</sup> o de 150 mL por minuto.<sup>52</sup> El reemplazo del 50% del volumen de sangre en menos de 3 horas también constituye hemorragia masiva.<sup>53</sup> Si la hemorragia no disminuye luego de administrar al paciente 10 mL/kg de PFC, 0,2 unidades/kg de concentrado de plaquetas (8-10 unidades como máximo) y 0,2 unidades/kg de crioprecipitado, se considera resistente a la transfusión convencional de hemoderivados. La dosis sugerida de rFVIIa es de 100 µg/kg cada 15 a 30 minutos hasta que se produzca una reducción significativa de la hemorragia, y luego, de 100 µg/kg cada 2 a 4 horas. Generalmente, primero se administra una a dos dosis (cada 15 a 30 minutos) y luego dos a cuatro dosis (cada 2 a 4 horas). Una vez que la hemorragia es detenida completamente, puede administrarse la dosis final para lograr hemostasis. En Tailandia, entre 2000 y 2004, se trató con rFVIIa a un total de 43 pacientes con hemorragia masiva no controlada, principalmente con síndrome de choque por dengue. La eficacia en la respuesta fue del 62,8% (27/43) y la letalidad fue del 25,6% (11/43).

## Conclusiones

Las características más destacadas de la FHD son choque y hemorragia. El choque es causado por la rápida extravasación de plasma provocada por el aumento de la permeabilidad vascular. La hemorragia se produce a causa de vasculopatía, trombocitopenia, disfunción plaquetaria y coagulopatía. No se dispone de un tratamiento específico para la FHD; el aspecto más importante del tratamiento es la terapia intensiva complementaria. Es esencial la detección precoz de la enfermedad y del trastorno circulatorio, y el adecuado reemplazo de fluido intravenoso puede modificar la gravedad de la enfermedad. El rFVIIa es muy eficaz para controlar la hemorragia grave en esta enfermedad.

## Referencias

1. Rush B. An account of the bilious remitting fever, as it appeared in Philadelphia in the summer and autumn of the year 1780. In: Rush B (ed.). *Medical Inquiries and Observations*. Pritchard and Hall: Philadelphia, PA, 1989, p. 104.
2. Hare FE. The 1897 epidemic of dengue in North Queensland. *Australas Med Gaz* 1898; 17: 98.
3. Rigau-Perez JG, Clark GG, Gubler DJ, et al. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Lancet* 1998; 352: 971–7.
4. Rico-Hesse R. Molecular evolution and distribution of dengue viruses types 1 and 2 in nature. *Virology* 1990; 174–93.
5. Rico-Hesse R, Harrison LM, Salas RA, et al. Origins of dengue type 2 viruses associated with increased pathogenicity in the Americas. *Virology* 1997; 230: 244–51.
6. Rico-Hesse R, Harrison LM, Nisalak A, et al. Molecular evolution of dengue type 2 virus in Thailand. *Am J Trop Med Hyg* 1998; 58: 96–101.
7. World Health Organization. Clinical diagnosis. In: *Dengue Haemorrhagic Fever: Diagnosis, Treatment, Prevention and Control*, 2nd edn. WHO: Geneva, 1997, pp. 12–23.
8. Phuong CX, Nhan NT, Kneen R, et al. Clinical diagnosis and assessment of severity of confirmed dengue infections in Vietnamese children: is the World Health Organization classification system helpful? *Am J Trop Med Hyg* 2004; 70: 172–9.
9. Malasit P. Complement and dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1987; 18: 316–20.
10. Bokisch VA, Top FH Jr, Russell PK, Dixon FJ, Muller-Eberhard HJ. The potential pathogenic role of complement in dengue hemorrhagic shock syndrome. *N Engl J Med* 1973; 289: 996–1000.
11. Suvatte V, Pongpipat D, Tuchinda S, et al. Studies on serum complement C3 and fibrinogen degradation product in Thai hemorrhagic fever. *J Med Assoc Thai* 1973; 56: 24–32.
12. Suvatte V. Immunological aspects of dengue hemorrhagic fever: studies in Thailand. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1987; 18: 312–15.
13. Kurane T, Ennis FA. Immunopathogenesis of dengue virus infection. In: Gubler DJ, Kuno G (eds). *Dengue and Dengue Hemorrhagic Fever*. CAB International: Wallingford, 1997, pp. 273–90.
14. Kurane I, Innis BL, Nimmannitya S, et al. Human immune responses to dengue viruses. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1990; 21: 658–62.
15. Halstead SB. The pathogenesis of dengue: challenges to molecular biology. *Science* 1988; 239: 476–81.
16. Mongkolsapaya J, Dejnirattisai W, Xu XN, et al. Original antigenic sin and apoptosis in the pathogenesis of dengue hemorrhagic fever. *Nat Med* 2003; 9: 921–7.
17. Halstead SB, Rojanasuphot S, Sangkawibha N. Original antigenic sin in dengue. *Am J Trop Med Hyg* 1983; 32: 154–6.
18. Navarro-Sanchez E, Despres P, Cedillo-Barron L. Innate immune responses to dengue virus. *Arch Med Res* 2005; 36: 425–35.
19. Sakuntabhai A, Turbpaiboon C, Casademont I, et al. A variant in the CD209 promoter is associated with severity of dengue disease. *Nat Genet* 2005; 37: 507–13.
20. Martin MP, Lederman MM, Hutcheson HB, et al. Association of DC-SIGN promoter polymorphism with increased risk for parenteral, but not mucosal, acquisition of human immunodeficiency virus type 1 infection. *J Virol* 2004; 78: 14054–6.
21. Suwanik R, Tuchinda P, Tuchinda S, et al. Plasma volume and other fluid space studies in Thai hemorrhagic fever. *J Med Assoc Thai* 1967; 50: 48–66.
22. Na Nakorn S, Suingdumrong A, Pootrakul S, Bhamarapravati N. Bone marrow studies in Thai hemorrhagic fever. *Bull World Health Organ* 1966 25: 54–5.
23. Nakao S, Lai CJ, Young NS. Dengue virus, a flavivirus, propagates in human bone marrow progenitors and hematopoietic cell lines. *Blood* 1989; 74: 1235–40.
24. Mitrakul C, Poshychinda M, Futrakul P, Sangkawibha N, Ahandrik S. Hemostatic and platelet kinetic studies in dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1977; 26: 975–84.
25. Isarangkura P, Tuchinda S. The behaviour of transfused platelets in dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1993; 24(Suppl. 1): 222–4.
26. Boonpucknavig S, Vuttiviroj O, Bunnag C, Bhamarapravati N, Nimmanitya S. Demonstration of dengue antibody complexes on the surface of platelets from patients with dengue hemorrhagic fever. *Am J Trop Med Hyg* 1979; 28: 881–4.
27. Funahara Y, Ogawa K, Fujita N, Okuno Y. Three possible triggers to induce thrombocytopenia in dengue virus infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1987; 18: 351–5.
28. Srichaikul T, Nimmannitya S, Sripaisarn T, Kamolsilpa M, Pulgate C. Platelet function during the acute phase of dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1989; 20: 19–25.
29. Funahara Y, Sumarmo SP, Shirahata A, Setiabudy-Dharma R. DHF characterized by acute type DIC with increased vascular permeability. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1987; 18: 346–50.
30. Wills BA, Oragui EE, Stephens AC, et al. Coagulation abnormalities in dengue hemorrhagic fever: serial investigations in 167 Vietnamese children with dengue shock syndrome. *Clin Infect Dis* 2002; 35: 277–85.
31. Organization World Health. Dengue/dengue haemorrhagic fever. *Wkly Epidemiol Rec* 2000; 75: 193–6.
32. Srichaikul T. Hematologic change in patients with dengue hemorrhagic fever. In: Panchareon C, Kunvichit V, Tansatait T, Thissayakorn U (eds). *Dengue Hemorrhagic Fever*. Pantagon Advertising: Bangkok, 2003, pp. 31–46.
33. Chuansumrit A, Phimolthares V, Tardtong P, et al. Transfusion requirements in patients with dengue hemorrhagic fever. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2000; 31: 10–14.
34. Chye JK, Lim CT, Ng KB, et al. Vertical transmission of dengue. *Clin Infect Dis* 1997; 25: 1374–7.
35. Sirinavin S, Nuntnarumit P, Supapannachart S, et al. Vertical dengue infection: case reports and review. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 1042–7.
36. Kalayanarooj S, Nimmannitya S. Clinical presentations of dengue hemorrhagic fever in infants compared to children. *J Med Assoc Thai* 2003; 86(Suppl. 3): S673–80.
37. Kliks SC, Nimmanitya S, Nisalak A, Burke DS. Evidence that maternal dengue antibodies are important in the development of dengue hemorrhagic fever in infants. *Am J Trop Med Hyg* 1988; 38: 411–19.



38. Nimmannitya S, Thisayakorn U, Hemsrichart V. Dengue hemorrhagic fever with unusual manifestations. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1987; 18: 398–406.
39. Suvatte V, Vajoradul C, Laohapand T. Liver failure and hepatic encephalopathy in dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome: a correlation study with acetaminophen usage. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 1990; 21: 694–5.
40. Pancharoen C, Thisayakorn U. Neurological manifestations in Dengue patients. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2001; 32: 341–5.
41. Solomon T, Dung NM, Vaughn DW, *et al.* Neurological manifestations of dengue infection. *Lancet* 2000; 355: 1053–9.
42. Yamamoto Y, Takasaki T, Yamada K, *et al.* Acute disseminated encephalomyelitis following dengue fever. *J Infect Chemother* 2002; 8: 175–7.
43. Chuansumrit A, Tangnaratchak K, Hongeng S, *et al.* Dengue hemorrhagic fever in children with underlying hematologic-oncologic diseases. *Thai J Hematol Transf Med* 2003; 13: 219–24.
44. Lum LC, Abdel-Latif M, Goh AY, Chan PW, Lam SK. Preventive transfusion in Dengue shock syndrome – is it necessary? *J Pediatr* 2003; 143: 682–4.
45. Lum LC, Goh AY, Chan PW, El-Amin AL, Lam SK. Risk factor for hemorrhage in severe dengue infection. *J Pediatr* 2002; 140: 629–31.
46. Krishnamurti C, Kalayanaroj S, Cutting MA, *et al.* Mechanisms of hemorrhage in dengue without circulatory collapse. *Am J Trop Med Hyg* 2001; 65: 840–7.
47. He S, Blomback M, Ekman GJ, Hedner U. The role of recombinant factor VIIa (FVIIa) in fibrin structure in the absence of FVIII/FIX. *J Thromb Haemost* 2003; 1: 1215–19.
48. Bajzar L, Manuel R, Nesheim ME. Purification and characterization of TAFI, a thrombin-activable fibrinolysis inhibitor. *J Biol Chem* 1995; 270: 14477–88.
49. Chuansumrit A, Chantarojanasiri T, Isarangkura P, *et al.* Recombinant activated factor VII in children with acute bleeding from liver failure and disseminated intravascular coagulation. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2000; 11(Suppl. 1): S101–5.
50. Chuansumrit A, Tangnaratchak K, Lektakul Y, *et al.* The use of recombinant activated factor VII for controlling lifethreatening bleeding in Dengue Shock Syndrome. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2004; 15: 335–42.
51. Erber WN. Massive blood transfusion in elective surgical setting. *Transfus Apher Sci* 2002; 27: 83–92.
52. Peterson A. Massive transfusion. *Int Anesthesiol Clin* 1987; 25: 61–74.
53. Fakhry SM, Sheldon GF. Massive transfusion in the surgical patient. In: Jefferies LC, Brecher ME (eds). *Massive Transfusion*. American Association of Blood Bank: Bethesda, MD, 1994, pp. 17–38.
54. Lolekha S, Varavithya W. Dengue hemorrhagic fever. In: Ruangkanasetr S, Chunharas A, Ruangdaraganon N, Plitponkarnpim A (eds). *Ambulatory Pediatric 2*, 2nd edition. Bangkok: Holistic Publishing, 2004; pp. 306–11.
55. Ramathibodi Clinical Practice Guideline. Dengue hemorrhagic fever. In: Ruangkanasetr S, Chongviriyaphan N, Sutabutra P, Hetrakul P (eds). *Pediatrics: Guideline for diagnosis and treatment volume II*. Bangkok: Bjorn Enterprise, 2004, pp. 576–84.

