



TROMBOELASTOGRAFÍA PARA DIRIGIR LA TERAPIA TRANSFUSIONAL EN DENGUE HEMORRÁGICO EN UNA PACIENTE EMBARAZADA HOSPITALIZADA EN UCI: REPORTE DE CASO

Palabras clave: Dengue hemorrágico; Tromboelastografía; Embarazo.

Keywords: Severe Dengue; Thrombelastography; Pregnancy.

José A. Rojas, MD

Daniel Molano-Franco, MD

Tito Jiménez, MD

Albert Valencia, MD

Rafael Leal, MD

Pablo Méndez, MD

Victor Nieto, MD

Diego Hernández, MD

Unidad de Cuidados Intensivos

– Clínica Universitaria Colombia –

Grupo de investigación en Medicina Crítica

– Fundación Universitaria Sanitas –

Bogotá, D.C. – Colombia

Correspondencia:

Grupo de Investigación en Medicina Crítica.
dalemofra@gmail.com. Clínica Universitaria Colombia
Calle 22b #66-46, 3^{er} piso, Unidad de cuidado
intensivo. Bogotá D.C. – Colombia

RESUMEN

El dengue es una enfermedad considerada como el mayor problema de salud pública en países tropicales. Un importante porcentaje de pacientes que lo padecen requieren ingreso a la unidad de cuidados intensivos (UCI) debido a la severidad del cuadro clínico. El presente caso reporta la evolución clínica de una gestante de ocho semanas con cuadro febril asociado a trombocitopenia y leucopenia. La paciente procede de un área endémica para enfermedades tropicales, lo que lleva a realizar un diagnóstico de dengue con características hemorrágicas.

En la UCI, la paciente presenta hemorragia del primer trimestre y hematoma placentario, por lo que, ante el estado de embarazo y el riesgo de pérdida del mismo, se decide monitorizar la función hematológica con tromboelastografía y transfundir hemoderivados según los hallazgos específicos. Se logra controlar y revertir el proceso de sangrado obstétrico con evolución favorable de la paciente y egreso de UCI. En el presente artículo se reporta la utilidad de la monitorización dinámica de la función hematológica con tromboelastografía en pacientes con dengue hemorrágico y condiciones especiales, tales como el embarazo.

INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad tropical, caracterizada por fiebre y hemorragia, causada por el arbovirus dengue, género *flavivirus* (transmitido por artrópodos), el cual es transmitido por la picadura de mosquitos del género *Aedes aegypti*, especie con una amplia distribución en territorios inferiores a 1800 m s n m. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS) el dengue es el mayor problema de salud pública en países tropicales y subtro-

picales, siendo la causa de más de 500 000 hospitalizaciones por año, con una mortalidad de 1% (1).

Para 2012, en Colombia se reportaron 54 726 casos de dengue, de los cuales 1 641 corresponden a dengue grave y 25 174, a pacientes menores de 15 años, con una letalidad del 3.9%, lo que sitúa al país como territorio endémico para dengue en los últimos años (2). Ahora bien, no existen datos claros sobre su incidencia en población obstétrica; sin embargo, se ha reportado una condición de susceptibilidad para el desarrollo de infecciones con aumento en la severidad de las mismas. Además, hay evidencia creciente de la predisposición al desarrollo de cuadros de activación y respuesta inmune severa especialmente en casos de infecciones por *Plasmodium falciparum* y *Listeria monocytogenes* y cuadros virales como influenza AH1N1 (3).

Recientemente se han implementado técnicas para direccionar la terapia transfusional en pacientes con enfermedades críticas, como la tromboelastografía, que avalúa las diferentes fases de la coagulación y lisis del coágulo. La reducción en la morbimortalidad y el costo asociado a la atención en salud, producto de la disminución en el número de transfusiones, se han descrito como las principales ventajas en su uso (4). Aunque existen reportes que evidencian la utilidad de la tromboelastografía en sepsis (5), hasta el momento se desconoce su aplicabilidad clínica en pacientes con infección por dengue y complicaciones hemorrágicas que requieran administración de hemoderivados.

Teniendo en cuenta lo anterior, se presenta el caso de una paciente embarazada con dengue hemorrágico, tratada en un hospital universitario de Colombia, a la que se le aplicó terapia transfusional mediante la utilización seriada de tromboelastografía con el de

fin controlar el sangrado obstétrico y evitar la pérdida de la gestación.

PRESENTACIÓN DEL CASO

Información del paciente

Mujer de 33 años de edad, embarazada, natural y procedente de Bogotá D.C. y dedicada a labores domésticas.

Hallazgos clínicos

Mujer de 33 años, sin antecedentes médico-quirúrgicos previos, quien cursa su segunda gestación, con ocho semanas de embarazo para el momento en el que acude a hospital. La paciente ingresa al servicio de urgencias por un cuadro clínico de cinco días de evolución de fiebre intermitente, de 38.3°C en repetidas ocasiones, asociado a escalofríos, mialgias generalizadas, dolor osteomuscular, reto-ocular y cefalea, además de náuseas, astenia, adinamia y dolor abdominal.

Niega antecedentes de trauma o infecciones vaginales o del tracto urinario. Igualmente, informa que para el momento de la consulta se encontraba en controles prenatales sin ningún hallazgo anormal. Como evento importante aso-

ciado comenta que siete días antes a la consulta viajó a región endémica para múltiples enfermedades tropicales, pues está ubicada a una altitud de 300 m s nivel mar. Al preguntársele de nuevo, manifiesta haber recibido múltiples picaduras por insecto en el destino de su viaje.

Calendario y evaluación diagnóstica

Con base en los hallazgos clínicos se hizo una sospecha de infección por virus de dengue y se solicitaron paraclínicos de ingreso (ver Tabla 1). El examen físico de ingreso no evidenció lesiones asociadas a fenómenos hemorrágicos como son equimosis, petequias o hematomas. El único hallazgo anormal al examen físico se dio durante la estancia en la unidad de urgencias, donde la paciente presentó un episodio de sangrado genital agudo, escaso y rutilante. Se omitió realizar tacto vaginal y se optó por hacer ecografía obstétrica, la cual confirmó viabilidad fetal con presencia de un hematoma retroplacentario de aproximadamente 50%, lo que permitió hacer un diagnóstico de amenaza de aborto; ante el riesgo de complicación hemorrágica, la paciente fue trasladada a la UCI, donde se confirmó el diagnóstico de infección por dengue a través de la identificación de IgG e IgM positivos para dengue.

Tabla 1. Hemograma y química sanguínea desde el ingreso hasta el día cinco.

	Leucocitos c/mm ³	Neutrófilos c/mm ³	Rto plaquetas c/mm ³	Hgb/dl	Hcto (%)	AST (U/L)	ALT (U/L)	BT (mg/dl)	BD (mg/dl)	PT (seg)	PTT (seg)	LDH (mg/dl)
Día 1	2500	1800	117000	13.6	41	--	--	--	--	--	--	--
Día 2	3250	1340	45000	14	41	1022	1172	0.29	0.15	11 (Ct 10)	46 (Ct 26)	1118
Día 3 (hora 0)	3000	1250	30000	14	42	919	954	--	--	11 (Ct 10)	46 (Ct 28)	--

Día 3 (hora ó)*	--	--	20700	14.2	42	--	--	--	--	--	--	--
Día 4	4250	2300	42000	13	43	382	457	0.5	0.29	11 (Ct 10)	28 (Ct 26)	320
Día 5	5300	2700	65000	13	40	--	--	--	--	--	--	--

AST: Aspartato transferasa; ALT: Alanino transferasa; BT: Bilirrubina Total; BD: Bilirrubina Directa; c: células; Ct: Control; LDH: Lactato Deshidrogenasa; PT: Tiempo de Protrombina; PTT: Tiempo Parcial de Tromboplastina; Rto: Recuento; Hgb: hemoglobina, Hcto: hematocrito; PT: tiempo protrombina; PTT: tiempo de tromboplastina; LDH: deshidrogenasa láctica.

Fuente: elaboración propia a partir de los datos obtenidos en el estudio.

Durante la vigilancia en cuidado intensivo permanece hemodinámicamente estable, aunque con sangrado vaginal escaso y persistente, sin compromiso en la función respiratoria, renal o neurológica.

INTERVENCIÓN TERAPÉUTICA

Al tercer día de hospitalización y ante el descenso abrupto del recuento plaquetario, se decidió realizar transfusión de plaquetas y solicitar tromboelastograma (TbEg) para determinar el estado de coagulación. Se reportó TbEg con R: 12.5, K: 13.0, ángulo DEG: 20.4, MA: 27.2 (Figura 1 A). Por su parte, un hemograma de control tomado seis horas después de la transfusión de plaquetas arrojó los siguientes resultados: Hg: 14.4g/dL, Hcto: 42.3%, N: 50%, L: 40.1%, conteo de plaquetas: 20 700cel/mm³. Teniendo en cuenta el riesgo de aborto por persistencia del sangrado vaginal, se optó de nuevo por transfundir hemoderivados, esta vez con plaquetas y plasma fresco congelado (PFC), e iniciar administración de fitomenadiona 10mg intravenosa (IV). Los tromboelastogramas de control soli-

citados durante las siguientes 24 horas se muestran en la (Figura 1 B, C y D).

Seguimiento y evolución

Durante su estancia en la UCI se reportó un antígeno sérico de dengue positivo tipo IgM e IgG. Por su parte, la paciente tuvo evolución satisfactoria, sin presentar nuevos episodios de sangrado. Al sexto día de evolución de la enfermedad y con TbEg con corrección de las fases la paciente fue retirada de la UCI sin complicaciones, con seguimiento multidisciplinario por servicios hospitalarios de obstetricia, infectología y psicología. A los siete días de egreso se realizó ecografía obstétrica de control en la cual se observó que persistía hematoma retroplacentario, pero con una disminución en el 50% del tamaño original, continuando con viabilidad fetal.

DISCUSIÓN

La presentación clínica del dengue es muy amplia y depende de las fases de la enfermedad, variando desde casos asintomáticos o con febrículas en la fase febril (0-3 días),

hasta casos severos de hemorragias, estados de choque o disfunción orgánica en la fase crítica (3-6 días) y posterior resolución de los síntomas en la fase convaleciente (>6 días). En años recientes, se realizó una clasificación de esta enfermedad de acuerdo a su presentación clínica con el fin de identi-

ficar a tiempo los casos severos y guiar su tratamiento; esta clasificación se basa en la presencia o ausencia de signos de alarma y los estados de dengue grave, caracterizados por choque, hemorragias o compromiso orgánico como miocarditis, hepatitis, encefalitis, insuficiencia renal (6).

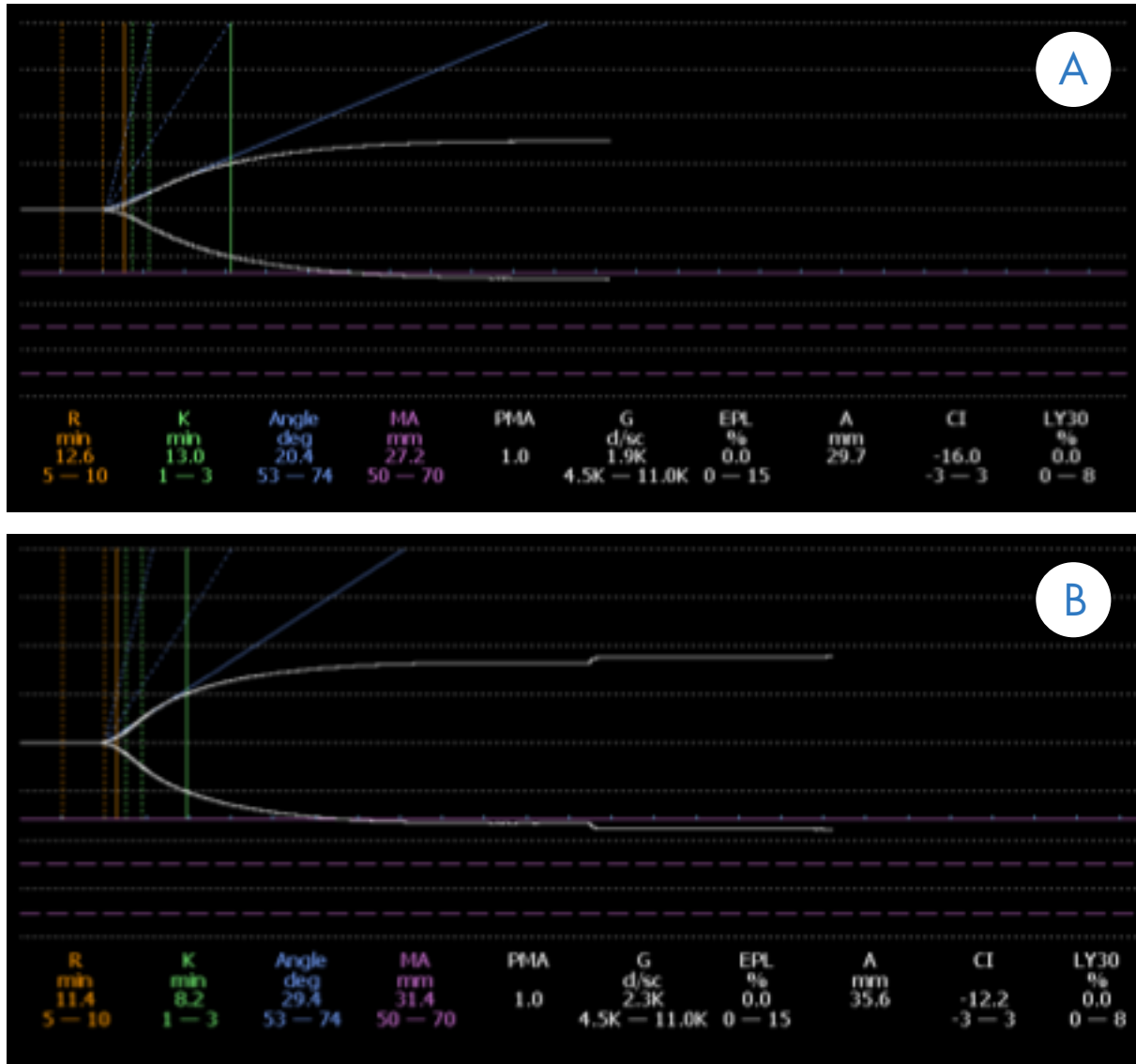


Figura 1. A. Tromboelastograma inicial con patrón de anticoagulación y deficiencia de factores de coagulación (tiempo k prolongado, ángulo alfa disminuido, amplitud máxima disminuida).

Figura 1. B. Tromboelastograma (TbEg) # 1 de control posterior a transfusión de plaquetas y 10U de PFC (corrección gradual en valores de tiempo K, ángulo alfa, amplitud máxima).

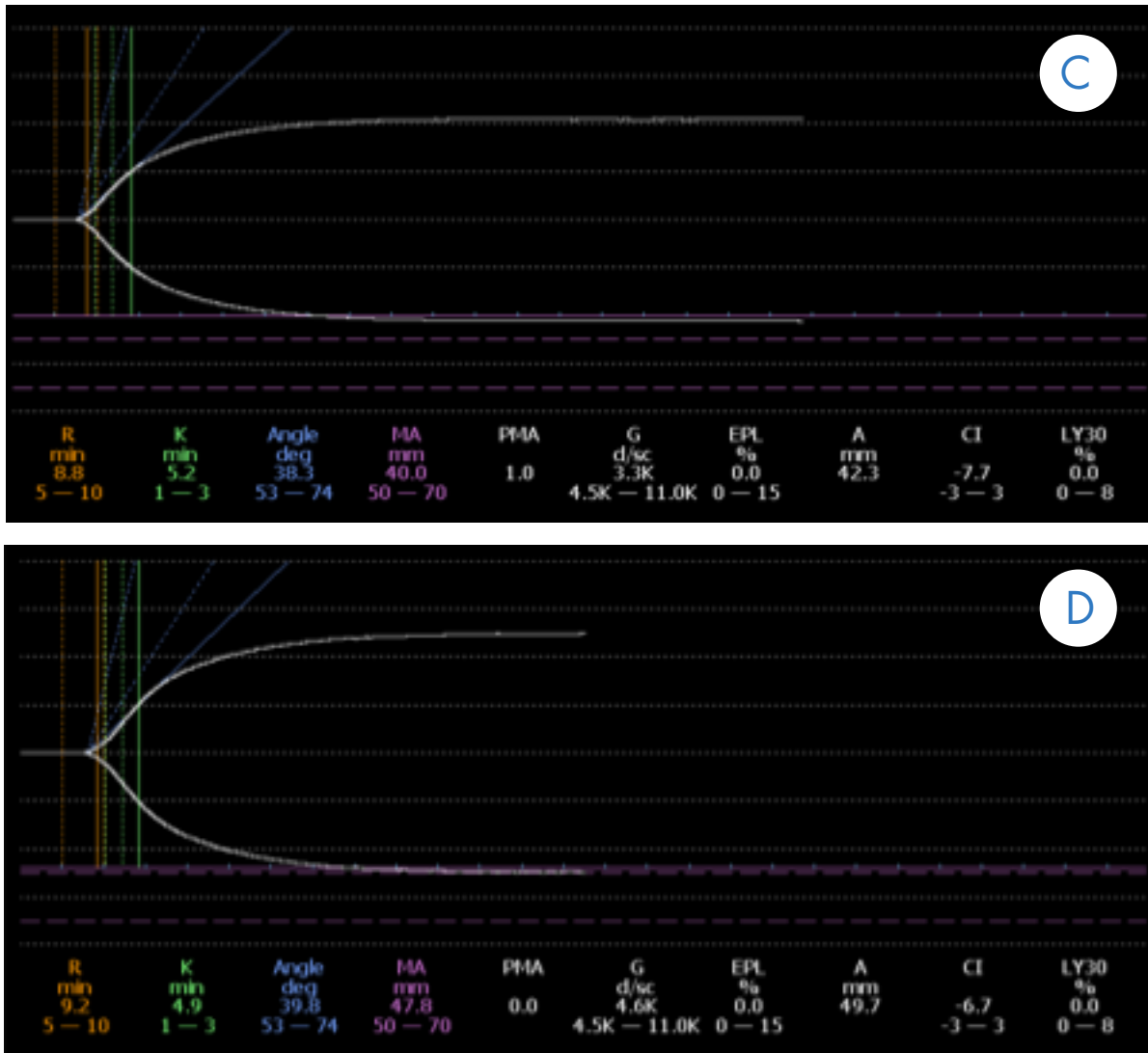


Figura 1. C. TbEg # 2 control posterior a segunda transfusión de concentrado de Plaquetas.

Figura 1. D. TbEg # 3 control posterior a transfusión de PFC (corrección de tiempo K, ángulo alfa, amplitud máxima, cercano a valores de referencia).

Fuente: Elaboración propia.

Los riesgos de presentar cuadros de dengue hemorrágico en el embarazo se determinan por el trimestre en el cual se contraiga, incluyendo hemorragia vaginal, amenaza de aborto y cuadros de abrupcio placentae; al respecto, Carles *et al.* (7) determinaron una frecuencia aumentada de parto pretérmino del 55% en la Guyana francesa, datos simi-

lares a los reportados por Poli *et al.* (8). Por su parte, Restrepo *et al.* (9) reportaron un aumento en la incidencia de amenaza de aborto y parto pretérmino en pacientes con dengue hemorrágico en Colombia.

Un estudio más reciente reporta la presencia de eventos hemorrágicos asociados a la infección materna por dengue, en el 10% de los

casos, remarcando que en el primer trimestre hay asociación a hematoma retroplacentario (10). Se ha recopilado evidencia que sugiere que no existe relación entre los casos de dengue y la presencia de malformaciones congénitas durante el primer trimestre del embarazo. Sin embargo en la India, Sharma & Gulati (11) reportan algunos casos de defectos en el tubo neural posteriores a una epidemia regional de dengue, sin que se lograran encontrar defectos cromosómicos asociados (11).

La mayoría de los individuos que adquieren la infección y desarrollan la enfermedad, evolucionan hacia dengue clásico, enfermedad febril autolimitada que usualmente no presenta complicaciones. Sin embargo, una proporción variable de pacientes desarrolla hemorragias espontáneas, disminución del recuento de plaquetas y signos de extravasación del plasma. El conjunto de estas manifestaciones define el síndrome de dengue hemorrágico

En varios estudios se han reportado manifestaciones hemorrágicas entre el 35 a 50%, siendo las más comunes epistaxis, gingivorragia y sagrado gastrointestinal (12-13). A pesar de este comportamiento, algunos autores, como Chaudhary *et al.* (14), consideran que no hay asociación entre las manifestaciones hemorrágicas y el conteo plaquetario, aunque, debido a la heterogenicidad en la selección de los pacientes, esta afirmación no se ha podido confirmar. Finalmente, en poblaciones especiales como niños y embarazadas, es posible que la trombocitopenia profunda esté fuertemente relacionada con la severidad del dengue, estimada esta última en términos de hemorragias (mayores y menores) y signos de extravasación plasmática.

Es precisamente en este grupo de pacientes donde existe discusión sobre realizar transfusiones, especialmente de plaquetas. Hasta el momento no hay datos que con certeza aso-

cient aborto a infección por dengue en el primer trimestre; no obstante lo anterior, sí hay una asociación entre la presencia de un hematoma placentario y el riesgo de aborto, llegando a reportes del 5 al 17% de pérdidas en pacientes con hematomas, con un OR de 2.18 (1.20-3.67) (15-17).

Si bien existen múltiples causas etiológicas de hematomas retroplacentarios, incluyendo malformaciones fetales, insuficiencia de cuerpo lúteo, trauma e infecciones perinatales como parvovirus y toxoplasmosis, también se han reportado en infecciones adquiridas a nivel uterino y sistémico (18). Al considerar el caso aquí presentado, es posible afirmar que el hematoma placentario estuvo asociado a una infección de tipo viral sistémico y se agravó por la presencia de disfunción hematológica con trombocitopenia severa.

En este contexto, y conociendo el riesgo de aborto, no existe un protocolo que determine si la corrección o no de la coagulopatía mejora el pronóstico obstétrico y disminuye el riesgo de aborto. Basurko *et al.* (10), en su serie de 53 pacientes, reportan dos casos de aborto temprano por sangrado utero-vaginal y cinco complicaciones hemorrágicas en el momento del parto. En otro estudio, Chotigeat *et al.* (19) compararon pacientes a las que se les transfundió plaquetas antes del parto con aquellas a las que no se les transfundió, encontrando una reducción de eventos hemorrágicos asociados en el primer grupo.

La disfunción hematológica observada en el estudio de tromboelastografía, considerando que este es un test que evalúa la hemostasia desde un punto de vista funcional representado por la interpretación del modelo celular de coagulación, y que su aplicación en diferentes escenarios clínicos, especialmente en pacientes de cirugía cardiovascular y en pacientes de trauma, representa una

opción indicada para corregir las alteraciones hematológicas agudas y disminuir el uso innecesario de hemoderivados (20). Es importante enfatizar que las pruebas de coagulación convencionales no permiten abordar el trastorno de coagulación subyacente, lo que con frecuencia resulta en un reemplazo innecesario de los componentes de la sangre. Así, el análisis de tromboelastografía permite a los médicos reconocer la presencia de coagulopatía y, lo que es más importante, comprender el trastorno de coagulación subyacente (20).

En el presente caso la alteración en la máxima amplitud fue determinada mediante tromboelastografía, con lo que fue posible realizar la transfusión de plaquetas hasta corregir esta variable y asegurar una adecuada funcionalidad plaquetaria, lo que permitió solventar el sangrado vaginal. Si bien es discutible determinar si esta conducta resultó benéfica para la paciente o si la terminación del sangrado vaginal y reabsorción del hematoma se hubiera podido lograr tan solo a través de reposo y manejo médico de los síntomas de la infección viral, el presente reporte plantea la posibilidad de incluir esta conducta en el ejercicio médico.

No existen registros en la literatura que evalúen el rendimiento y utilidad de la tromboelastografía como un test dinámico para definir la corrección de la coagulopatía y, específicamente, la trombocitopenia en pacientes con dengue hemorrágico, así como tampoco en pacientes embarazadas con dengue. Se están reportando casos de uso en otras condiciones obstétricas, como hígado grado agudo del embarazo (21), un motivo más para considerar de relevancia este reporte.

Ahora bien, los autores también aceptan que el caso aquí reportado presenta debilidades, pues en el mismo no se determinaron otras causas de hematoma placentario, por

ejemplo malformaciones fetales, pero, debido a la edad gestacional de la paciente y el curso agudo de la enfermedad, se optó por el manejo clínico descrito.

CONCLUSIÓN

En pacientes con hematoma retroplacentario e infección por dengue asociada a trombocitopenia severa existe un riesgo aumentado de aborto y pérdida fetal. La corrección de la coagulopatía puede mejorar el pronóstico del embarazo. Las pruebas convencionales de coagulación pueden subvalorar el riesgo de coagulopatía y de aumento del sangrado secundario al hematoma. La tromboelastografía puede ser una herramienta útil en lo que refiere a identificar pacientes con alto riesgo de sangrado debido a trombocitopenia severa en casos de dengue durante el embarazo, por lo que su uso en instituciones donde se cuente con esta tecnología debe ser considerado.

CONFLICTO DE INTERESES

Ninguno declarado por los autores.

FINANCIACIÓN

Ninguna declarada por los autores.

REFERENCIAS

1. World Health Organization. Dengue Haemorrhagic Fever: early recognition, diagnosis and hospital management. An audiovisual guide for health-care workers responding to outbreaks. WHO; 2006 [cited Feb 02 2017]. Available from: <https://goo.gl/Mv8kph>.
2. Ministerio de Salud y Protección Social. Circular 8. Instrucciones para la intensificación de las acciones de vigilancia, prevención, atención y

- control del dengue y dengue grave en Colombia. Bogotá, D.C.: MinSalud;2013.
3. **Kourtis AP, Read JS, Jamieson DJ.** Pregnancy and infection. *N Engl J Med.* 2014;370(23):2211-18. <http://doi.org/bx5c>.
 4. **Levi M, Hunt BJ.** A critical appraisal of point-of-care coagulation testing in critically ill patients. *J Thromb Haemost.* 2015;13(11):1960-7. <http://doi.org/bx5d>.
 5. **Zhong S, Zhang C, Hu J, Tang Z.** Evaluation of coagulation disorders with thrombelastography in patients with sepsis. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2016;28(2):153-8. 10.3760/cma.j.issn.2095-4352.2016.02.013.
 6. Ministerio de la Protección Social, Instituto Nacional de Salud, Organización Panamericana de la Salud.. Guía para la atención clínica integral del paciente con dengue. Bogotá: MinSalud;2010 [cited Feb 02 2017]. Available from: <https://goo.gl/OniJbQ>.
 7. **Carles G, Peiffer H, Talarmin A.** Effects of dengue fever during pregnancy in French Guiana. *Clin Infect Dis.* 1999;28(3):637-40. <http://doi.org/cg8wdr>.
 8. **Poli L, Chungue E, Soullignac O, Gestas P, Kuo P, Papouin-Rauzy M.** Materno-Fetal Dengue. Apropos o 5 cases observed during the epidemics in Tahiti (1989). *Bull Soc Pathol Exot.* 1991;84(5 Pt 5):513-21.
 9. **Restrepo BN, Isaza DM, Salazar CL, Ramírez JL, Upegui GE, Ospina M, et al.** Efectos por la infección del virus del dengue sobre el feto y el recién nacido. *Biomedica.* 2003;23(4):416-23. <http://doi.org/bx5v>.
 10. **Basurko C, Carles G, Youssef M, Guindi W.** Maternal and Fetal consequences of dengue fever during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;147 (1):29-32. <http://doi.org/dvg8hq>.
 11. **Sharma JB, Gulati N.** Potential relationship between dengue fever and neural tube defects in a northern district on India. *Int J Gynaecol Obstet.* 1992;39(4):291-5. <http://doi.org/bwzcmf>.
 12. **Makroo RN, Raina V, Kumar P, Kanth RK.** Role of platelet transfusion in the management of dengue patients in a tertiary care hospital. *Asian J Transfus Sci.* 2007;1(1):4-7. <http://doi.org/b7bkqg>.
 13. **Chairulfatah A, Setiabudi D, Agoes R, Colebunder R.** Thrombocytopenia and platelet transfusion in dengue haemorrhagic fever and dengue shock syndrome. *WHO Dengue bulletin.* 2003;27: 141-3
 14. **Chaudhary R, Khetan D, Sinha S, Sinha P, Sonker A, Pandey P, et al.** Transfusion support to dengue patients in a hospital based blood transfusion service in north India. *Transfus Apherics Sci.* 2006;35(3):239-44. <http://doi.org/cz5m85>.
 15. **Şükür YE, Göç G, Köse O, Açmaz G, Özmen B, Atabekoğlu CS, et al.** The effects of subchorionic hematoma on pregnancy outcome in patients with threatened abortion. *J Turk Ger Gynecol Assoc.* 2014;15(4):239-42. <http://doi.org/bx5z>.
 16. **Soldo V, Cutura N, Zamurovic M.** Threatened miscarriage in the first trimester and retrochorial hematomas: sonographic evaluation and significance. *Clin Exp Obstet Gynecol.* 2013;40(4): 548-50.
 17. **Tuuli MG, Norman SM, Odibo AO, Macones GA, Cahill AG.** Perinatal outcomes in women with subchorionic hematoma: a systematic review and meta-analysis. *Obstet Gynecol.* 117(5):1205-12. <http://doi.org/bgqbk>.
 18. **Xiang L, Wei Z, Cao Y.** Symptoms of an intrauterine hematoma associated with pregnancy complications: a systematic review. *PLoS One.* 2014;9(11):e111676. <http://doi.org/bx53>.
 19. **Chotigeat U, Kalayanarojs S, Nisalak A.** Vertical transmission of dengue infection in Thai infants: two case reports. *J Med Assoc Thai.* 2003;86 (Suppl 3):S628-32.
 20. **Haas T, Görlinger K, Grassetto A, Agostini V, Simioni P, Nardi G, et al.** Thromboelastometry for guiding bleeding management of the critically ill patient: a systematic review of the literature. *Minerva Anesthesiol.* 2014;80(12):1320-35.
 21. **Crochemore T, de Toledo Piza FM, Silva E, Corrêa TD.** Thromboelastometry-guided he-

mostatic therapy: an efficacious approach to manage bleeding risk in acute fatty liver of pregnan-

cy: a case report. *J Med Case Rep.* 2015;9:202.
<http://doi.org/bx54>.