

Dengue perinatal

Perinatal dengue infection

Dra. Griselda Berberian^a, Dra. Diana Fariña^a, Dra. María Teresa Rosanova^a,
Dra. Solange Hidalgo^b, Dra. Delia Enría^c, Dra. Alicia Mitchenko^d,
Dr. Julio Moreno^e y Dra. Isabel Sánchez Soto^e

RESUMEN

El dengue es una enfermedad viral de amplia distribución en zonas tropicales y subtropicales. La Argentina fue declarada libre de *Aedes aegypti* en la década de 1960, pero en 1984 reapareció el vector. En la década de 1990 comenzaron a presentarse brotes de enfermedad autóctona limitados a las provincias del norte. Entre el 2008-2009, los casos autóctonos se extendieron a gran parte del país.

La transmisión vertical madre-hijo es infrecuente y sus efectos en la mujer embarazada y en los recién nacidos son poco conocidos.

Se hace una revisión del tema y se presenta un caso de transmisión perinatal de dengue en un recién nacido procedente de Salta, Argentina.

Palabras clave: dengue, transmisión vertical, embarazo, neonato.

SUMMARY

Dengue is a mosquito-borne viral disease, with worldwide distribution in tropical and subtropical areas.

Argentina was certified free of *Aedes aegypti* in the sixties, however the vector reappeared in 1984. In the nineties, small dengue outbreaks occurred with autochthonous diseases at first limited to the northern provinces. In the summer of 2008-2009, autochthonous cases were reported in other parts of the country.

Vertical dengue virus transmission has been infrequently described, and the effect on pregnant women and newborn has not been well documented.

We review this condition and present a case of perinatal dengue infection in a newborn infant from Salta, Argentina.

Key words: dengue, vertical infection, pregnancy, newborn.

INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad viral aguda, de carácter endemo-epidémico, transmitida por mosquitos de hábitos peridomiciliarios del género *Aedes*. En las Américas el vector es *Aedes aegypti*, distribuido entre las latitudes 35° N y 35° S y en general por debajo de los 1000 m de altitud. El *Aedes albopictus* relacionado a la transmisión de la enfermedad en otros continentes sólo ha sido hallado como vector

potencial en el continente americano.

El dengue es un problema creciente para la salud pública mundial. Varios factores contribuyen al aumento de la enfermedad; algunos de ellos son los cambios climáticos (aumento de la temperatura, humedad y precipitaciones), la urbanización no planificada, el aumento de los niveles de pobreza, las migraciones, los recursos insuficientes y la falta de control vectorial y de una vacuna eficaz para su prevención.^{1,2}

Puede afectar a cualquier grupo etario, así como a la mujer embarazada y al producto de su gestación. La transmisión vertical es infrecuente, pero debe ser considerada dentro de los diagnósticos diferenciales en zonas de circulación viral.

La infección durante el embarazo puede abarcar desde cuadros oligosintomáticos hasta formas graves con elevada morbimortalidad, dependiendo de la forma clínica, serotipo circulante, inmunidad previa y el momento de adquisición durante la gestación.³⁻⁵

Como ejemplo, se presenta un caso de transmisión vertical con el objetivo de alertar al sistema de salud de países como la Argentina, donde el dengue es una enfermedad reemergente.

CASO CLÍNICO

Embarazada de 28 años de edad, procedente de Embarcación (Salta), que cursaba su segunda gesta en semana 38 sin antecedentes patológicos. Consultó por fiebre (39,4°C), mialgias y cefalea de 48 h de evolución, por lo que se internó para estudio y tratamiento.

Al tercer día comenzó con sangrado de mucosas, en zonas de venopuntura y deterioro progresivo del estado

- Hospital Nacional de Pediatría "Prof. Dr. Juan P. Garrahan".
- Ministerio de Salud de la Nación. Dirección de Enfermedades Transmisibles por Vectores.
- Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas de Pergamino "Dr. Julio Maiztegui".
- Hospital de Niños "Dr. Ricardo Gutiérrez". CABA.
- Hospital San Vicente de Paul. Orán, Salta.

Correspondencia:
Dra. Griselda Berberian:
griselberberian@yahoo.com.ar

Conflicto de intereses:
Ninguno que declarar.

Recibido: 22-10-10
Aceptado: 22-2-11

general. Veinticuatro horas más tarde se realizó una cesárea de urgencia por sufrimiento fetal agudo, con una grave metrorragia posparto. La madre recibió tratamiento de sostén que requirió múltiples transfusiones sanguíneas. Se recuperó favorablemente a las 72 h posparto.

El niño nació a las 38 semanas de edad gestacional, con un peso de 3900 g y puntaje de Apgar 4/4. Durante la internación en la Unidad de cuidado intensivo neonatal requirió asistencia respiratoria mecánica por un síndrome de aspiración meconial e hipertensión pulmonar y luminoterapia por su ictericia.

Al 5^o día de vida, el niño comenzó con fiebre (39°C), hepatomegalia y un exantema evanescente generalizado. Pasadas 24 h se agregaron hemorragias por sonda nasogástrica y en las venopunturas. El hemograma presentó 5800 glóbulos blancos (linfocitos 43%, neutrófilos segmentados 47%, monocitos 6%, basófilos 4%), hematócrito 34%, hemoglobina 11,2 mg% y recuento de plaquetas de 13 000/mm³. Con diagnóstico presuntivo de sepsis se le realizaron hemocultivos, urocultivo y punción lumbar. También se le solicitó detección de anticuerpos IgM para virus dengue. Se le indicaron antibióticos y transfusiones de sangre y plaquetas.

Los cultivos para gérmenes comunes y hongos fueron negativos.

El laboratorio informó IgM por técnica de ELISA positiva para dengue. Para la confirmación del resultado se envió la muestra al Instituto Nacional de Enfermedades Virales Humanas de Pergamino, quienes certificaron por pruebas serológicas de ELISA, neutralización y detección molecular del genoma viral (RT-PCR), la infección por serotipo DEN-1.

Se administró oxígeno hasta los 26 días de vida. A los 7 días del comienzo de los síntomas se normalizó el recuento de plaquetas. La evolución clínica fue favorable y se dio el alta al mes de vida.

Como consecuencia de la asfixia perinatal relacionada a la forma de dengue grave de la madre, el niño presentó encefalopatía hipóxico-isquémica y compromiso respiratorio secular. Se le realizaron controles clínicos y serológicos a los 8 y 13 meses de vida, con persistencia de títulos de anticuerpos IgG antidengue, por lo cual se confirmó el diagnóstico de infección congénita. Los resultados serológicos mediante técnica de ELISA mostraron títulos positivos elevados, con una RP 1,92 y de 1,37 para dengue a los 8 y 13 meses, respectivamente.

Actualmente, el niño realiza estimulación neurológica y tratamiento preventivo respiratorio con corticoides inhalatorios, con buena evolución.

DISCUSIÓN

El dengue es la enfermedad viral de transmisión vectorial de diseminación más rápida a nivel mundial, con epidemias en más de 100 países. Cerca de la mitad de la población mundial (2,5 millones de personas) viven en áreas endémicas con riesgo de infección (*Figura 1*).⁶

En los últimos 50 años, la incidencia ha aumentado 30 veces, con presencia en nuevos países y extensión en los últimos 10 años también desde las áreas urbanas a las rurales.⁶ En el año 2010 hubo asimismo casos de transmisión en Europa y en Florida (EE.UU.).

Los casos de dengue se presentan en forma de brotes cíclicos cada 3-5 años.

El brote más importante fue en el año 2002, con más de un millón de casos comunicados en toda América. Entre el 2001 y 2007, más de 30 países del continente americano notificaron 4 332 732 casos de dengue, con circulación simultánea de los 4 serotipos y una mortalidad del 1,2%. En 1988 comienzan a confirmarse casos autóctonos de dengue en el norte de Argentina (Salta, Formosa y Misiones).

El comportamiento del dengue en la Argentina es de carácter epidémico-estacional; el número de casos se limita a los meses más cálidos (noviembre a mayo), en relación directa a la aparición de brotes en los países limítrofes.⁷

En la última década se han registrado en la Argentina casos de dengue autóctonos vinculados a los serotipos 1, 2 y 3 en Salta y Jujuy, y casos con los serotipos 1 y 3 en Corrientes, Misiones y Formosa.

El brote epidémico reciente más importante en la Argentina se registró en los meses más cálidos del período 2008-2009, donde se comunicaron 26 700 casos totales, entre los meses de diciembre a mayo. En esta situación se amplió el mapa de casos autóctonos a un número mayor de jurisdicciones, como Catamarca, La Rioja, Córdoba, Tucumán, Santiago del Estero, Chaco, Entre Ríos, provincia de Buenos Aires y Ciudad Autónoma de Buenos Aires. El serotipo predominante fue DEN-1, que afectó tanto niños como adultos.⁸ En este período ocurrió el caso de transmisión perinatal que presentamos.

Existen pocos informes que documenten la forma de presentación y la evolución del dengue durante el embarazo. La forma de presentación

depende del momento de la gestación, de infecciones previas y de la forma clínica de la enfermedad. En general, las embarazadas con infección por virus dengue tienen una evolución favorable, pero en el primer trimestre ha sido comunicado un aumento importante de abortos. La principal complicación en el periparto es el sangrado uterino.

Una revisión realizada en Sri Lanka, entre 2000 y 2004, sobre 26 embarazadas con dengue, analizó el impacto de la infección en los distintos momentos de la gestación: 1 (3,8%), 2 (7,7%), y 20 (77%) correspondieron al primero, segundo y tercer trimestres del embarazo, y 3 (11,5%) al posparto inmediato. El serotipo fue DEN-2. La infección en el primer trimestre se asoció con mayor frecuencia de abortos y óbito fetal, principalmente relacionados con las formas graves de la enfermedad. Durante el segundo y el tercer trimestre aumentó el riesgo de prematuridad y bajo peso, y en el tercer trimestre y posparto inmediato el riesgo de sangrado al momento del parto y la transmisión vertical.⁹

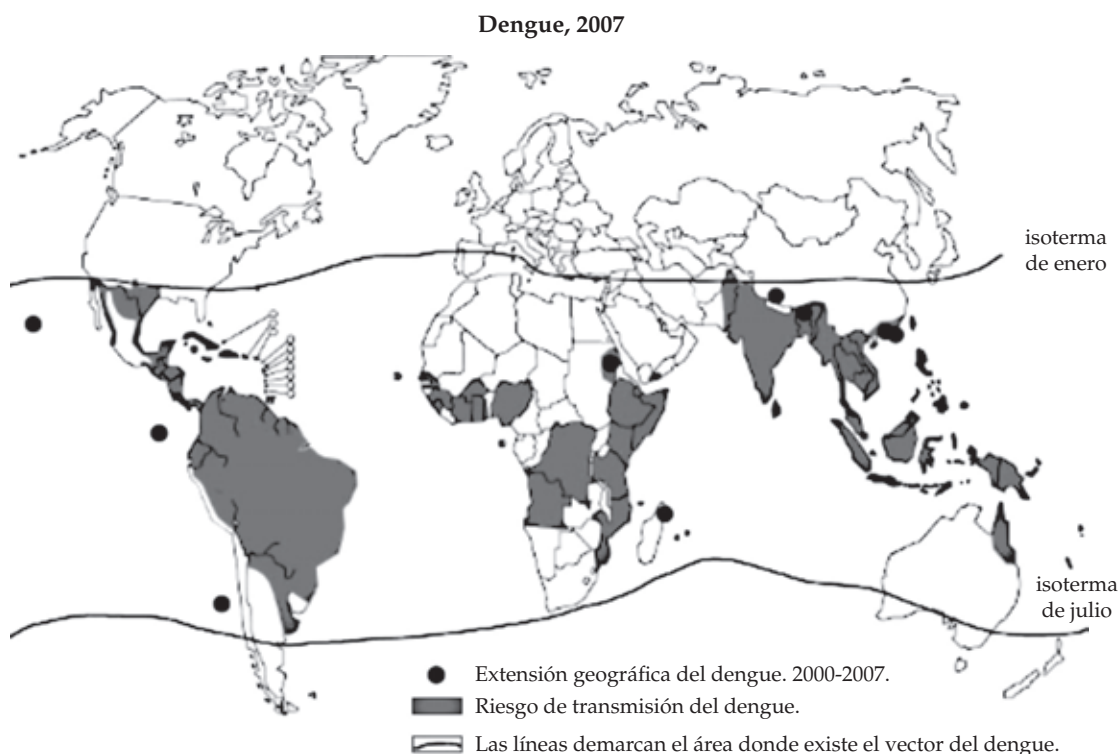
En una revisión de 38 embarazadas internadas por dengue grave ocurridos en la Guayana Francesa se evidenció un aumento en el índice de prematuridad y muerte fetal del 55% y 13,6% res-

pectivamente.¹⁰ En Colombia realizaron un estudio retrospectivo de cohortes que incluyó 39 embarazadas con dengue y 39 controles; se observó que en el grupo con dengue fue más frecuente el aborto, el parto prematuro y el bajo peso al nacer. La hemorragia vaginal fue el parámetro clínico más frecuente a considerar en la embarazada.¹¹

Hasta el momento, el dengue no mostró tener efecto teratogénico comprobado. No hubo ningún caso de malformación congénita asociada. Respecto de la repercusión en el feto, algunos autores relatan durante una epidemia en la India un aumento de la incidencia de malformaciones del tubo neural en los hijos de madres afectadas por dengue en el primer trimestre del embarazo, pero debido a la multicausalidad y las características nutricionales de la población, no se las puede relacionar en forma exclusiva con la infección.¹²

La transmisión vertical del virus y el dengue congénito son infrecuentes. Ejemplo de ello es que, en países como Tailandia, donde se han comunicado importantes epidemias de la enfermedad desde el año 1958, sólo se han registrado 10 casos de transmisión vertical. La forma congénita está limitada a la adquisición de la enfermedad en el periparto. Se estima una transmisión madre-niño de alrededor del 1,6%.¹³ Las infecciones peri-

FIGURA 1. Áreas en riesgo de transmisión⁶



parto han sido descritas en aquellas grávidas que presentaron la enfermedad entre los 11 días previos y las 24 h posteriores al parto.

Hasta el momento, existen pocos casos notificados de transmisión vertical en la bibliografía mundial y la mayoría corresponde a informes de casos.¹⁴⁻¹⁸ Entre las mayores series de casos documentadas con repercusión neonatal se halla la que incluye 17 neonatos con dengue congénito (10 de Asia, Tailandia y Malasia, 5 de América latina, y 2 de Europa).¹⁹ Otra incluye la presentación de un paciente, con la revisión de 9 publicaciones, correspondiente a la última década, con 37 casos perinatales.²⁰ En Colombia también existe una serie importante de pacientes, donde evaluaron 22 recién nacidos de mujeres que tuvieron dengue durante el embarazo con iguales resultados.²¹

Los síntomas en el recién nacido han sido descritos desde las 9 h posparto hasta los 11 días de vida, con una media de 4 días. Debido a esto, el hijo de madre con sospecha de dengue debe ser cuidadosamente seguido durante las dos primeras semanas de vida, pues es el período de aparición de la enfermedad en el recién nacido.

La presentación clínica varía desde la forma leve, que es la más común, hasta formas graves con compromiso multisistémico. La fiebre, el exantema y la hepatomegalia son los signos y síntomas más frecuentes del dengue congénito. La plaquetopenia, la leucopenia y el aumento de las transaminasas unas 5-10 veces fueron los parámetros de laboratorio característicos en los neonatos, al igual que en el paciente que se presenta. Sin embargo, a pesar de la plaquetopenia, los recién nacidos de madres sin complicaciones, no presentaron sangrado salvo una leve hemorragia digestiva alta.²²

La evolución en la mayoría de los pacientes estudiados fue autolimitada y favorable, con normalización de los parámetros clínicos y de laboratorio entre los 7 y 10 días posteriores al diagnóstico.

Las formas más graves de la enfermedad en el recién nacido son raras y se presentan con clínica de sepsis y compromiso multiorgánico, hemorragia digestiva, hemorragia intracraneana y muerte. Estas se hallan en relación con la gravedad de la enfermedad en la madre y con la presentación de la enfermedad durante el parto inmediato, debido a la transmisión viral previa a la producción de los anticuerpos protectores maternos.²³ Esto concuerda con el compromiso grave que presentó nuestro paciente y las secuelas muy probablemente estuvieron relacionados a la asfixia perinatal

condicionada por el dengue grave materno.

El diagnóstico en el recién nacido se realiza en base a métodos serológicos (ELISA-IgM e IgG), cultivo viral y técnicas moleculares (RT-PCR), de acuerdo a los criterios internacionales de diagnóstico.

En cuanto a la evolución serológica, Watana-veeradej et al., estudiaron la transmisión vertical de anticuerpos de dengue en 250 duplas madre-niño y observaron que todas las madres seropositivas pasaron los anticuerpos a sus niños. La desaparición de anticuerpos maternos fue del 3% a los 2 meses, 19% a los 4 meses, 72% a los 6 meses, 99% a los 9 meses y 100% al año de vida.²⁴ Otros autores también comunican la transmisión transplacentaria de anticuerpos de virus dengue con desaparición del 94,5% y 100% de los anticuerpos a los 12 y 18 meses, respectivamente, en los niños no infectados.²⁵ En el año 2008 aparecen las primeras publicaciones sobre la evolución del título de anticuerpos en niños infectados intraútero con un seguimiento clínico y de laboratorio de 12 meses en 3 duplas madre-niño, donde se observó persistencia de anticuerpos virales más allá del año de vida en los niños infectados por transmisión vertical.²⁶ En el caso de nuestro paciente, persistió con títulos positivos de IgG hasta los 15 meses, lo cual confirma la adquisición vertical de la infección.

Los serotipos varían de acuerdo a la ubicación geográfica. El DEN-2 es el que se ha relacionado más frecuentemente con la transmisión vertical. En la Argentina se ha encontrado circulación de DEN-1, DEN-2 y DEN-3 hasta el 2009. En el año 2010 se agregó la presencia del serotipo DEN-4. En el brote correspondiente al año 2009, el serotipo DEN-1 era el circulante y el que se aisló en el paciente presentado.²⁷

CONCLUSIÓN

En áreas endémicas de circulación viral de dengue es importante tener presente la posibilidad de la transmisión vertical madre-hijo del virus, principalmente en aquellos recién nacidos hijos de madres con cuadros febriles periparto, que presenten fiebre, exantema, hepatomegalia y plaquetopenia con clínica de sepsis o sin ella, durante las dos primeras semanas de vida. ■

En memoria de una gran profesional, persona y amiga Dra. Solange Hidalgo, trabajadora incansable con el sueño de un único objetivo, brindar lo mejor a sus pacientes, colegas, familiares y amigos.

BIBLIOGRAFÍA

- Hales S, de Wer N, Maindonald J, Woodward A. Potential effect of population and climate changes on global distribution of dengue fever: an empirical model. *Lancet* 2002; 360(9336):830-34.
- Bologna R, Ruvinsky S, Berberian G, González F. Dengue: un enfoque práctico. *Med Infant* 2009;16(4):414-20.
- Rodríguez Angulo E. Fiebre Hemorrágica por dengue: transmisión vertical madre-hijo. *Rev Biomed* 1997;8(1):53-6.
- Ismail N, Kampan N, Mahdy Z, Jamil MA, Razi ZR. Dengue in pregnancy. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2006;37(4):681-3.
- Rosado León R, Muñoz Rodríguez M, Soler Huerta E, Parisi Crivelli A, Méndez Machado GF. Dengue durante el embarazo. Comunicación de casos. *Ginecol Obstet Mex* 2007;75(11):687-90.
- World Health Organization. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. Francia: WHO, 2009.
- Ministerio de Salud y Deportes Bolivia. Unidad Nacional de Epidemiología. Situación epidemiológica de dengue. Bolivia: enero, 2009. Parte Epidemiológico, 2009;3(4). [Citado: 1 marzo 2011] Disponible en: http://www.sns.gob.bo/documentacion/doc-publicacion/2009_2_11_1.pdf.
- Ministerio de Salud de la Nación. Argentina. Dirección de epidemiología. Situación del dengue en Argentina. Boletín Epidemiológico Periódico. 2009;44. [Citado: 1 marzo 2011] Disponible en: http://www.msal.gov.ar/htm/site/sala_situacion/PANELES/boletines/boletin_epidemiologica.
- Waduge R, Malavige G, Pradeepan M, Wijayaratne CN, et al. Dengue infections during pregnancy, a case series from Sri Lanka and review of literature. *J Clin Virol* 2006; 37(1):27-33.
- Carles G, Talarmin A, Peneau C, Bertsch M. Effects of dengue fever and pregnancy. A study of 38 cases in French Guiana. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000;29(8):758-62.
- Restrepo B, Isaza D, Salazar C, Ramírez JC, et al. Dengue y embarazo en Antioquia, Colombia. *Revista de la Facultad Nacional de Salud Pública* 2004;22(1):7-14. [Citado: 28 febrero 2011] Disponible en: <http://redalyc.pdf/120/12022102.pdf>.
- Sharma J, Gulati N. Potencial relationship between dengue fever and neural tube defects in a northern district of India. *Int J Gynaecol Obstet* 1992;39(4):291-5.
- Tan PC, Rajasingam G, Devi S, Omar S. Dengue infection in pregnancy: Prevalence, vertical transmission, and pregnancy outcome. *Obstet Gynecol* 2008; 111(5):1111-17.
- Janjindamai W, Pruekprasert P. Perinatal dengue infection: a case report and review of literature. *Southeast Asia J Trop Med Public Health* 2003;34(4):793-6.
- González G, Guerra L, Malavé L, Pérez P. Dengue neonatal. A propósito de un caso. *Arch Venez Pueric Pediatr* 2001; 64(4):219-22.
- Chin PS, Khoo AP, Asmah Hani AW, Chem YK, et al. Acute dengue in a neonate secondary to perinatal transmission. *Med J Malaysia* 2008;63(3):265-6.
- Chye J, Lin T, Ng K, Lim JM, et al. Vertical transmission of dengue. *Clin Infect Dis* 1997;25(6):1374-77.
- Fatimil L, Mollah A, Ahmed S, Pahman M. Vertical transmission of dengue: first case report from Bangladesh. *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2003;34(4):800-3.
- Sirinavin S, Nuntnarumit P, Supapannachart S, Boonkasidecha S, et al. Vertical dengue infection. Case reports and review. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(11):1042-7.
- Maroun S, Marliere R, Barcellus R, Barbosa C, et al. Case report: vertical dengue infection. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84(6):556-9.
- Restrepo B, Isaza D, Salazar C, Ramírez J, et al. Dengue en el embarazo: efectos en el feto y el recién nacido. *Biomédica* 2003;23(4):416-23.
- Lum LC, Goh AY, Chan PW, El-Amin AI, Lam SK. Risk factors for hemorrhage in severe dengue infection. *J Pediatr* 2002;140(5):629-31.
- Thaithumyanon P, Thisyakorn U, Deejnawong J, Innis BL. Dengue infection complicated by severe hemorrhage and vertical transmission in a parturient woman. *Clin Infect Dis* 1994;18(2):248-9.
- Watanaveeradej V, Endy T, Samakoses R, Kerdpanich A, et al. Transplacentally transferred maternal-infant antibodies to dengue virus. *Am J Trop Med Hyg* 2003;69(2):123-8.
- Pengsaa K, Luxemburger C, Sabchareon A, Limkittikul K, et al. Dengue virus infections in the first 2 years of life and the kinetics of transplacentally transferred dengue neutralizing antibodies in Thai children. *J infect Dis* 2006;194(11):1570-76.
- Phongsamart W, Yoksan S, Vanaprapa N, Chokephaibulkit K, et al. Dengue virus infection in late pregnancy and transmission to the infants. *Pediatr Infect Dis* 2008;27(6):500-4.
- Ministerio de Salud de la Nación Argentina. Enfermedades Infecciosas. Dengue. Guía para el equipo de salud N: 2. 2ª ed. Buenos Aires: MSAL; 2009.