

Dengue Neonatal. Reporte de un caso

Camacho Ramírez, Rocío Isabel*
Ávila Reyes, Ricardo**
Sánchez Zapata, Ma. Hilda*
Guerrero Méndez, Norma Alicia*
Brussollo Ceballos, Regina***
Herrera Pen, Mariana**
Velázquez Quintana, Nora Inés**
Morris Garza, Carlos Guillermo****

Neonatal Dengue Infection
Report of a case

Fecha de aceptación: julio 2014

Resumen

INTRODUCCIÓN. El dengue virus es miembro de la familia *Flaviviridae* y son cuatro los serotipos (DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4). En zonas endémicas ocasiona epidemias en la población adulta y pediátrica. Es rara la transmisión vertical, es necesario encontrar positividad inmunológica en la madre y el recién nacido para su confirmación.

CASO CLÍNICO. Femenino grávida de 37 semanas con fiebre por dengue confirmado por prueba rápida IgM positiva y NS1 positivo. A las 39 semanas obtiene por cesárea neonato masculino, a las 48 horas de vida reporta pruebas para dengue IgM positivo, IgG negativo y NS1 positivo, y plaquetopenia. Se envía a hospital de tercer nivel donde se monitoriza la plaquetopenia misma que corrige a valores normales al décimo día de vida y se egresa. Se confirmó NS1, IgM positivo, se identifica por RT PCR en tiempo real DENV-1.

DISCUSIÓN. La transmisión vertical de dengue es poco frecuente, la incidencia se reporta en 1.6%, la infección por dengue vertical se ha descrito en serie de casos aislados. En los últimos años se reporta la transmisión vertical de dengue con severas afectaciones tanto en el feto como en el recién nacido. Existe controversia sobre si el virus del dengue es o no de transmisión vertical. Su confirmación requiere la presencia de IgG e IgM específica tanto en la madre como en el RN o aislamiento viral en sangre periférica del neonato o identificación viral en la placenta. El presente caso desarrolló trombocitopenia asintomática.

Palabras clave: *Dengue virus, dengue neonatal, transmisión vertical por dengue.*

Neonatal Dengue Infection. A Case Report

INTRODUCTION. The dengue virus is a member of the *Flaviviridae* family with four serotypes (DEN -1, DEN -2, DEN -3, DEN -4). Causes epidemic outbreaks in endemic areas among adult and pediatric population. Vertical transmission is rare, it is necessary immune positivity in the mother and newborn for confirmation.

CASE REPORT. A 37 week pregnant female with dengue fever confirmed by positive rapid test NS1 IgM positive. At 39 weeks a male infant is obtained by cesarean section, at 48 hours of life test reports for dengue IgM are positive, IgG negative and positive NS1, as well as thrombocytopenia. He was referred to a tertiary hospital where platelets were closely monitored to normality at the 10th day of day of life and was discharged. NS1 and IgM were confirmed positive identified by real-time RT PCR DENV -1.

DISCUSSION. Vertical transmission of dengue is rare, the incidence is reported in 1.6% Vertical dengue infection has been described in series of isolated cases. In recent years the vertical transmission of dengue with severe effects on both the fetus and the newborn is reported. Controversy exists over whether the dengue virus is vertically transmitted or not. The confirmation requires the presence of specific IgG and IgM in both the mother and the NB or viral isolation in neonatal peripheral blood or placental viral identification. This case developed asymptomatic thrombocytopenia.

Keywords: *Dengue virus, neonatal dengue, vertical dengue transmission.*

*Departamento de Epidemiología. Hospital Infantil de Tamaulipas.

**Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Hospital Infantil de Tamaulipas.

***Laboratorio Estatal de Tamaulipas.

****Dirección del Hospital Infantil de Tamaulipas

Correspondencia:

Dra. Rocío I. Camacho Ramírez.

Depto. de Epidemiología, Hospital Infantil de Tamaulipas, Cd. Victoria, Tamaulipas.

Dirección electrónica: rosycamachormz@hotmail.com

Introducción

El dengue virus es miembro de la familia *Flaviviridae* y son cuatro los serotipos (DEN-1, DEN-2, DEN-3, DEN-4). Esta infección transmitida por mosquitos puede ser asintomática o dar lugar a una fiebre indiferenciada, fiebre por dengue (FD) o fiebre hemorrágica por dengue (FHD) que puede conllevar pérdida de plasmática, que posiblemente puede convertirse en un shock hipovolémico, hasta choque por dengue. El dengue tiene carácter epidemiológico afectando áreas endémicas como en América, en el sur de Europa, norte de África, el este de Mar Mediterráneo, Asia y Australia y en varias islas en el Océano Índico, el Pacífico sur y central, así como en el Mar Caribe.¹⁻³ Esta enfermedad que se consideraba principalmente una enfermedad de la niñez, recientemente ha tenido aumento en adultos, causando que las mujeres embarazadas sean más susceptibles a esta infección que en el pasado.⁴ La transmisión vertical es poco frecuente, y el curso de la infección por dengue vertical en los recién nacidos se ha descrito en serie de casos aislados. En los últimos diez años se ha reportado la transmisión vertical de dengue con severas afectaciones tanto en el feto como en el recién nacido. Se describe la tasa de incidencia de la transmisión vertical del 1.6%. Las manifestaciones clínicas del dengue por transmisión materno-fetal en el recién nacido hasta ahora reportadas son: taquipnea, intolerancia a la alimentación e hipoglucemia asociada a fiebre, petequias, hepatomegalia, trombocitopenia, erupción cutánea, derrame pleural, prematuridad y complicaciones hemorrágicas que conducen al síndrome de dengue-shock.¹ El diagnóstico de dengue en la madre y/o el recién nacido se confirma por la presencia de anticuerpos específicos IgM (ELISA), por cultivo del virus o por la detección de ARN viral (PCR).² Se considera que entre mayor sea el tiempo entre la infección materna por dengue y el nacimiento del producto, el recién nacido estará más protegido contra el dengue neonatal grave por los anticuerpos IgG maternos. Además, la infección previa en la madre, por cualquiera de los cuatro virus del dengue, reduce el período de seroconversión. Se presenta un caso de una madre que desarrolló fiebre por dengue no grave con datos de alarma a las 39 semanas de gestación, cuyo producto desarrolló dengue neonatal no grave.

Caso clínico

Femenino de 32 años de edad. Gesta 3, cesáreas 2, con antecedente de importancia de haber padecido fiebre por dengue no grave con datos de alarma confirmados por prueba rápida IgM positiva y NS1 positivo a las 37 semanas de gestación. Curso con cefalea, dolor abdominal y plaquetopenia, se internó en el Hospital General de Cd. Victoria por una semana. Egresó y a la semana siguiente (39 semanas de gestación) con actividad uterina que culmina en cesárea en Hospital Rural del IMSS Oportunidades de Hidalgo Tamaulipas, se obtuvo producto único vivo del sexo masculino, Apgar 8-9, peso de 3 kg, estatura 48 cm y perímetro cefálico 34.5 cm., al cual se le deja en aloja-

miento conjunto y a las 48 horas de vida reporta pruebas para dengue IgM positivo, IgG negativo y NS1 positivo, Hb 16.4g/dL, Hto. 47.9%, leucocitos de 15,300 mmc, plaquetas 80,000 mmc. Ante la plaquetopenia se decide enviar al neonato al Hospital Infantil de Tamaulipas. Ingresa a la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales al cuarto día de vida, sin datos relevantes en su examen físico, se ofrece alimentación y nueva biometría hemática Hb 14gr% Hto. 38.2%, Leucocitos 15.200 mmc, predominio linfocitario 72%, plaquetopenia de 58,000 mmc, se repite IgM e IgG para dengue, resultando el primero positivo y el segundo negativo. Se envía muestra al Laboratorio Estatal de Tamaulipas para realizar Elisa/AgNS1 resultando positivo. El resto de los estudios: electrolitos séricos, pruebas de función hepática, perfil tiroideo, química sanguínea, procalcitonina, con valores normales. Permanece en vigilancia, tolerando incremento en su fórmula láctea, presenta invariablemente en los días subsecuentes polipnea; al sexto día se visualiza en radiografía de tórax zonas apical y medial del pulmón derecho, aumento en la condensación y pequeñas áreas dispersas de opacificaciones, se le considera como neumonía nosocomial por lo que se inicia manejo con cefotaxima, al séptimo día se le escucha soplo en C 2-4 grado VI/VI, hígado en 4-3-2 cm en líneas convencionales, se solicita valoración por Cardiología Pediátrica realizando ecocardiograma el cual reportó: Comunicación interauricular *ostium secundum* de 3.6 mm con corto circuito de izquierda a derecha, Comunicación interventricular muscular de 3.3 mm corto circuito de izquierda a derecha con gradiente trans-CIV 30 mmhg (*sic*). Se hace la referencia de no tener repercusión hemodinámica y se le cita a Cardiología por consulta a su egreso. Se reporta por RT PCR tiempo real positivo para dengue Tipo 1 (DENV - 1). Durante los siguientes días se le monitoriza su nivel de plaquetas, mismo que inició ascenso a 99,000 mmc hasta 237,000 mmc al décimo día de vida, en que egresa con peso de 2,880 g, 51 cm de estatura y se cita por la consulta de neonatología.

Discusión

El dengue es un problema de salud pública en el trópico y zonas subtropicales, con alrededor de 100 millones de casos cada año, y es responsable de 25 000 muertes en todo el mundo. El dengue es causado por cuatro serotipos del virus del dengue del género *Flavivirus* y es transmitido por los mosquitos (*Aedes aegypti*). Los síntomas del dengue en el adulto son múltiples, van desde dolor de cabeza, fiebre, dolor muscular y articular. La fiebre hemorrágica del dengue (FHD), es una de las principales complicaciones.² A pesar de la prevalencia del dengue en ambientes tropicales, pocos son los reportes sobre las consecuencias maternas y fetales durante el embarazo ya que de acuerdo a lo publicado por Mirovsky en 1965,³ el dengue ha tenido una reputación de ser inofensivo durante el embarazo. Sin embargo recientemente se han reportado casos de transmisión materno-fetal del virus a veces con consecuencias graves. Fernandes y

cols., reportan trece casos en los cuales en tres se determinó la transmisión vertical, uno por IgM y dos por aislamiento viral en la placenta. El promedio fue de 33.1 semanas de gestación con peso promedio de 2 334 g. Siete fueron pretérmino. Dos fallecieron, uno *in útero* y el otro por prematuridad extrema, cinco casos fueron asintomáticos, otros reportaron ictericia, vómito y datos inherentes a membrana hialina. En tres casos existió trombocitopenia, no se pudo asociar la muerte al dengue, se atribuyó más a la prematuridad extrema y sus complicaciones como sepsis y membrana hialina grave. Basurko y cols. reportan en una serie de 20 casos de madres gestantes con dengue: prematuridad (20%), muerte fetal *in útero* (3.8%: 2 casos), aborto involuntario (3.8%: 2 casos), sufrimiento fetal durante el parto (7.5%: 4 casos), transmisión materno-fetal (5.6%: 3 casos) y muerte neonatal (1.9%: 1 caso). La detección de la transmisión vertical fue en 2 casos por positividad de IgM y otro por detección del virus (Tipo 2).² En otras casuísticas menores,⁴ reporta un caso de mayor gravedad del recién nacido, manifestando fiebre al quinto día llegando a la hipotensión e hipoperfusión tisular revertido por cargas de cristaloides y desarrollo incluso de derrame pleural, sangrado gástrico y cuenta plaquetaria de 16,000 mmc. Se determinó al noveno día IgM por ELISA para dengue en ambos, madre e hijo, resultando positivo. Otro caso sin manifestaciones graves, el neonato desarrolló fiebre al quinto día y hasta el noveno, plaquetopenia al sexto día de vida y regresando a valores normales la cuenta plaquetaria al treceavo día de edad. Manifestó rash al noveno día. Las titulaciones de IgM por ELISA fueron crecientes del día 8 al 21 tanto en la madre como en el neonato, y por prueba de reacción de cadena de polimerasa dieron positivos a DEN-4 al octavo día. En estos dos casos, llama la atención el inicio al quinto día de vida, es decir se desarrolló el dengue pos parto, Sirinavin y cols.,⁴ hace referencia sobre una casuística de quince casos más los dos que reporta con transmisión vertical de dengue cuyas mujeres embarazadas tuvieron fiebre por dengue indistintamente del primer al tercer trimestres del embarazo y no se encontró ninguna anomalía en sus hijos, pero se observó mayor tasa de muerte fetal en el embarazo dengue infectado, sugiriendo que la infección por dengue podría aumentar el riesgo de mortalidad fetal. Los 17 recién nacidos de dicha revisión tuvieron trombocitopenia y 13 neonatos con recuentos de plaquetas $< 30\,000/\text{mm}^3$; a pesar de esto, no hubo problemas de sangrado excepto sangrado gástrico mínimo en dos neonatos. Por lo que se especula que la trombocitopenia por sí sola no predice la existencia de hemorragia clínicamente importante, pero sí la duración del choque, y que no hay correlación entre la recuento plaquetario y el sangrado o la gravedad del sangrado. La trombocitopenia exclusivamente no es por lo tanto indicación para la administración de la sangre o producto de la sangre en pacientes que tienen infección por dengue. Los riesgos de sangrado e indicaciones para la transfusión de plaquetas en los recién nacidos con infección por dengue y trombocitopenia puede ser diferente a la de los niños y adultos. Un inusual caso con trombocitopenia prolongada en un recién nacido (2 meses) probablemente no era causado por infección de dengue. Se considera que la incubación de la infección por dengue en niños y adultos es generalmente 3-8 días

después de la picadura del mosquito *Aedes aegypti*. Los intervalos de tiempo entre el inicio de la fiebre en las madres y sus recién nacidos van de 5-13 días (media 7), pero el período de incubación de la infección vertical no se puede determinar debido a que el momento de la adquisición del virus en un recién nacido es desconocido. Fonseca-Becerra y cols. reportan dos casos, ambos de término, el primero manifiesta la enfermedad al cuarto día, y el segundo desde el nacimiento, se dio manejo ventilatorio, la trombocitopenia llegó a 15,000 mmc, hubo sangrado digestivo y pulmonar, y a pesar de la gravedad, tuvo resolución favorable; en ambos casos el resultado en binomio de la IgM para dengue fue positiva.⁵ En nuestro medio, durante la epidemia de dengue en 2002, Castellanos-Morfín y cols.⁶ publican un caso de transmisión vertical de dengue cuya manifestación de fiebre en el neonato inició al tercer día de vida (octavo día de dengue hemorrágico en la madre), por cuatro días tuvo el proceso febril, presentó irritabilidad, llanto intenso y reflejos osteotendinosos aumentados, llegando a la sospecha clínica de neuroinfección; desarrolló plaquetopenia y leucopenia, se confirmó la transmisión vertical de dengue por positividad de IgM tanto en la madre como en el neonato, habiendo tomado la serología al sexto día. Egresó a los 12 días de vida sin complicaciones. Concluye el autor en la importancia del diagnóstico materno temprano, fundamentado en la sospecha clínica y epidemiológica y la confirmación mediante pruebas de laboratorio ofreciendo tratamiento adecuado y oportuno. Puntualiza que se debe hacer diagnóstico diferencial con un síndrome séptico del recién nacido. Sobre este punto, en la mayoría de las casuísticas reportan manejo de sepsis previo al establecimiento del diagnóstico de la infección vertical.¹⁻⁶ Por tanto, en general se considera que la mayoría de los neonatos con síntomas desarrollan fiebre entre el 4° y 5° día de vida, en nuestro caso al segundo día, con duración entre 1 y 5 días el proceso febril, puede existir rash petequial y hepatomegalia, desarrollar patología severa similar a sepsis, ictericia, algunos casos con derrame pleural, hemorragia digestiva, pulmonar, datos de hipoperfusión hasta falla circulatoria, hemorragia intracerebral masiva y muerte. La trombocitopenia se desarrolla a distintos niveles, hay alteración en las pruebas de función hepática, prolongación de los tiempos de coagulación en algunos casos, con el consecuente riesgo de hemorragia, aunque algunos no desarrollan hemorragia como se refirió anteriormente. La mayoría de neonatos se recuperan sin complicaciones (1 hasta acabar). Empero los casos de dengue de transmisión vertical en prematuros, el desarrollo de enfermedad de membrana hialina no cambia el curso, por lo que la atención integral del prematuro se debe dar paralelamente, en tales casos, pasado el tiempo crítico de la enfermedad por dengue (5-7 días), si es que existe trombocitopenia prolongada, considerar si puede deberse a otra naturaleza. La transmisión vertical ha sido reportada entre 1.6% (1 hasta el tope). Esto se reporta en una serie de 63 mujeres con IgM positiva al momento del parto y solo un neonato tuvo IgM positiva (1.6%), sin embargo se reporta hasta 5.3% en otras casuísticas.⁷ Pocos casos en todo el mundo son series de casos¹⁻⁷ o casos aislado,^{8,9} aun en periodos de brotes o epidemias, los reportes de transmisión vertical son bajos, lo cual puede indicar que la transmisión

es baja o que el reconocimiento y el reporte son deficientes o bien se cree que la infección vertical por dengue es subdiagnosticada y subreportada.¹⁻⁸ Sin contar que los estudios serológicos en neonatos son en aquellos cuyas madres resultaron con IgM positiva y algunas madres tienen niveles indetectables de IgM al momento del parto, siendo que ya existió la adquisición del dengue *in útero*, pudiendo existir por tanto IgM materna negativa pero con IgM positiva en su hijo. Muchos casos de transmisión vertical se pueden perder, ya sea porque son asintomáticos o tienen una clínica similar a sepsis bacteriana neonatal. De hecho, muchos de los recién nacidos con transmisión vertical de los casos descritos en los informes de casos recibieron antibióticos porque la sepsis bacteriana neonatal no se puede descartar. El serotipo 2 es el que mayormente se ha asociado a la transmisión vertical. Lo anterior se puede explicar por la alta circulación de éste o su facilidad para cruzar la barrera placentaria. Algunos autores reportan que las manifestaciones graves del dengue en neonatos se desarrollan cuando los síntomas maternos ocurren cerca al término o al momento del parto y la madre no tiene tiempo para producir anticuerpos protectores, por lo que estaría claro que la inmunopatogénesis es la causa de la infección congénita por dengue. La presencia de choque y de manifestaciones hemorrágicas vistas durante el período neonatal puede ser atribuida a la transferencia de anticuerpos circulantes desde la madre, explicada con base en la teoría de acrecentamiento (*enhancement*).⁶ De acuerdo con ésta, el desarrollo de dengue grave ocurre como resultado de la replicación aumentada del virus en presencia de anticuerpos preexistentes contra algún otro serotipo. Por tanto el diagnóstico de dengue neonatal recae en la detección de anticuerpos de IgM (Elisa) contra el dengue, el cual es un método adecuado para determinar la infección reciente o aguda porque está presente tempranamente en la infección y puede persistir por más de seis meses. Como la IgM no cruza la placenta la detección en el neonato es considerada como evidencia de transmisión vertical. De igual modo, la prueba de antígeno NS1 para dengue se emplea y la reacción en cadena de polimerasa (PCR) para la detección directa del virus o seroconversión también se usa para detectar la transmisión vertical así como la identificación del serotipo viral en tejido placentario por Inmunohistoquímica.¹⁻⁹ La vida media de los anticuerpos en el neonato es aproximadamente de 42 días, para los 12 meses los

anticuerpos desaparecen por completo en todos los lactantes. La manifestación de la enfermedad en el primer día de vida sugiere una transmisión intrauterina del virus. Se considera que la clave del éxito en el manejo de la transmisión vertical de dengue es tener conciencia de la posibilidad de infección por dengue (especialmente en zonas endémicas), antes o después del parto en la mujer embarazada febril, en conjunto con su recién nacido, y la confirmación mediante pruebas serológicas y virológicas rápidas; así mismo, estar familiarizado con la evolución clínica de la infección vertical por dengue durante el período perinatal tanto en la madre como en el recién nacido, y dar manejo apropiado.⁴ Puesto que el dengue puede dar manifestaciones de infección, impera la necesidad del diagnóstico serológico en nuestra región donde existe una transmisión elevada y permanente de flavivirus del dengue 4; hay que tener en mente esta infección ante la presencia de pacientes con cuadros febriles sugestivos de dengue y con énfasis en las mujeres embarazadas. En el presente caso se obtuvo una evolución satisfactoria, se llegó a la determinación de transmisión vertical por el resultado de IgM positivo y NS1 positivo en ambos, realizado tanto en el sitio donde nació como en el hospital al que se refirió al paciente, siendo confirmatorio por el Laboratorio Estatal. Hay mucha controversia sobre si el virus del dengue es o no de transmisión vertical. Su confirmación requiere la presencia de IgG e IgM específica tanto en la madre como en el RN.¹⁰ En el presente caso resultó positivo en ambos tanto IgG, NS1 y en el neonato resultó positivo en la prueba de neutralización y detección molecular del genoma viral (RT-PCR) a virus Tipo 1 (DENV - 1). Por lo que se consideró la existencia de transmisión vertical, por ser de presentación escasa dio lugar a reportar el caso. Respecto al tipo de identificación viral, en la literatura encontramos que mayormente los casos de transmisión vertical se identifica al DENV-2, seguido del DENV-4, escasamente DEN-1, y ninguno por DENV-3. Siendo el DENV-2 asociado con mayor morbilidad en el neonato.¹⁻¹¹

Concluimos que se debe alertar tanto al obstetra como al pediatra de la existencia de una transmisión vertical por dengue en madres con fiebre antes, durante o posterior al parto, y que se encuentre en alguna zona endémica de dengue. Independientemente del trabajo para sepsis en el neonato, se debe tomar serología para dengue si es alta la sospecha de esta infección en la madre.

Referencias

1. Fernandes-Alvarenga C, Glória Silami V, Brasil P, Herdy Boechat ME, Coelho J, Ribeiro Nogueira RM. "Dengue during Pregnancy: A Study of Thirteen Cases". *Am J Infect Dis* 2009; 5: 288-293
2. Basurko C, Carles G, Youssef M, Guindi W. "Maternal and foetal consequences of dengue fever during pregnancy". *European Journal of Obstetrics & Gynecology and Reproductive Biology* 147 (2009) 29-32
3. Mirosky J, Ga N. "Influence of dengue on pregnancy and the fetus". *Gynecol Obstet* 1965; 64: 673-676.
4. Sirinavin S, Nuntnarumit P, Supapannachart S, Boonkasidecha S, Techasaensiri C, Yoksarn S. "Vertical Dengue Infection. Case Reports and Review". *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 1042-1047.
5. Fonseca-Becerra CE, Bayona-Ospina MA. "Dengue en embarazadas y en recién nacidos: Presentación de dos casos en Neiva (Huila, Colombia) y revisión de la literatura". *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2010; 61: 71-77.
6. Castellanos-Morfin J, Hernández-Pérez P, Arellano-Cortés B, Newton-Sánchez OA, Espinoza-Gómez F. "Reporte de un caso de dengue neonatal". *Bol Med Hosp Infant Mex* 2006; 63: 202-206.
7. Pouliot SH, Xiong X, Harville E, Paz-Soldan V, Tomashek KM, Breart G, Buekens P. "Maternal dengue and

- pregnancy outcomes. A systematic review". *Obstetrical and Gynecological Survey* 2010; 65: 107-118
8. Berberian G, Farina D, Rosanova MT, Hidalgo S, Enría D, Mitchenko A, Moreno J, Sanchez I. "Dengue perinatal. Perinatal dengue infection". *Arch Argent Pediatr* 2001; 109: 232-236.
 9. Petdachai W, Sila'on J, Nimmannitya S, Nisalak A. "Neonatal dengue infection: Report of dengue fever in a 1-Day-Old-Infant". *Southeast Asian J Trop Med Public Health* 2004; 35: 403-407.
 10. Jaroszk ML, Leguizamon CS, Fridich AE, Olivetti FV. "Enfermedad del dengue en el embarazo". *Revista de Posgrado de la Vía Cátedra de Medicina* 2011; 210: 12-18.
 11. Silva-Delgado H, Ruiz-Ríos JC, Vela-Barbarán, Rengifo-Del Aguila D, García-M M, Rodríguez-Benavides L, Mendoza-Ticona A. "Dengue neonatal en el Perú: Reporte de un caso". *Rev Perú Med Exp Salud Pública* 2001; 29: 140-144.