

UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE SANTIAGO DE CUBA

Departamento de Ginecobstetricia de la Facultad No. 2

Hospital General “Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso”

Título: Dengue serotipo 3 y embarazo. Aspectos clínicos y epidemiológicos.
Santiago de Cuba. 2006-2007.

Tesis para optar por el título de Doctor en Ciencias Médicas

Autor: MSc. Reinaldo López Barroso

Santiago de Cuba

2017



UNIVERSIDAD DE CIENCIAS MÉDICAS DE SANTIAGO DE CUBA

Departamento de Ginecobstetricia de la Facultad No. 2

Hospital General “Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso”

Título: Dengue serotipo 3 y embarazo. Aspectos clínicos y epidemiológicos. Santiago de Cuba. 2006-2007.

Hospital General Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso

Tesis para optar por el título de Doctor en Ciencias Médicas

Autor: MSc. Reinaldo López Barroso

Tutor: DCs. Eric Martínez Torres

Santiago de Cuba

2017

PENSAMIENTO

PENSAMIENTO



"Debe hacerse en cada momento lo que en cada momento es necesario."

AGRADECIMIENTOS

AGRADECIMIENTOS

Agradezco a todo el personal que colaboró en esta investigación del colectivo de trabajo del Hospital General Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso y del Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri; ya que sin ellos no hubiera sido posible esta investigación. En especial las horas de análisis del proyecto de investigación con la Dra. Cs María Guadalupe Guzmán Tirado, investigadores del laboratorio de microbiología y el tutor Dr. Cs Eric Martínez Torres.

Al tutor Dr. Cs Eric Martínez Torres, le agradezco su conducción desde el inicio del proyecto de investigación y su estímulo a desarrollar la misma, así como a su revisión y orientación en el informe final de la investigación.

A la comisión científica del Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kouri” constituida para controlar las sugerencias dictaminadas en la predefensa, así como resaltar la ayuda de: Dra. C Marta Castro Peraza y Dr. C Daniel González Rubio junto al tutor Dr. Cs. Eric Martínez Torres; para llegar al final de este informe de tesis.

Agradezco a las amistades que también me dieron el ánimo para continuar con el empeño de terminar esta tarea del doctorado que es la expresión de muchas personas que me dieron su mano para poder lograr lo que hoy tenemos como resultado de la investigación: **Dengue serotipo 3 y embarazo. Aspectos clínicos y epidemiológicos. Santiago de Cuba. 2006-2007.**

Autor

DEDICATORIA

DEDICATORIA

A la memoria de mis padres: Carmen y Reinaldo, así como de mi tía Melba, los que dedicaron mucho a mi educación y preparación para la vida.

A mi familia, a mis cuatro hijos y cuatro nietos; deseando les sirva de ejemplo para hacer el bien a las personas que demanden de su atención en el campo que se desarrollen.

A la Revolución por permitir mi desarrollo, a la cual he dado gran parte de mi tiempo para defender sus conquistas.

A quien me he dedicado con más esfuerzo y tratando de superarme cada día por ellos: mis pacientes.

Autor.

LISTADO DE ABREVIATURAS

LISTADO DE ABREVIATURAS:

ADA: amplificación dependiente de anticuerpos.

ALT: alanin aminotransferasa.

APP: antecedentes patológicos personales.

ARN: ácido ribonucleico.

AST: aspartato aminotransferasa.

CID: coagulación intravascular diseminada.

FD: fiebre del dengue

FHD: fiebre hemorrágica dengue.

FHD/SCD: fiebre hemorrágica de dengue/ síndrome de choque por dengue.

FI: fiebre indiferenciada

g: gramos.

H1N1: hemaglutinina 1, neuraminidasa 1

Hb: hemoglobina.

Hta: hipertensión arterial.

Hto: hematocrito.

IC: intervalo de confianza.

IFI: inmunofluorescencia indirecta.

IgG: inmunoglobulina G.

IgM: inmunoglobulina M.

IL: interleuquina.

LCR: líquido céfalo raquídeo.

L: litro.

MINSAP: Ministerio de Salud Pública de Cuba.

nm: nanómetro.

OMS: Organización Mundial de la Salud.

OPS: Organización Panamericana de la Salud.

PCR: reacción en cadena de polimerasa (siglas en inglés).

RR: riesgo relativo.

SA: signos de alarma.

SCD: síndrome de choque por dengue.

TDR: Programa para el adiestramiento y las investigaciones en enfermedades tropicales (siglas en inglés).

UI: unidades internacionales.

VDEN: virus dengue

SÍNTESIS

SÍNTESIS

El dengue, arbovirosis más frecuente en el humano, con especial connotación en la mujer embarazada al afectar el binomio materno fetal.

Entre abril y noviembre de 2006, se produjo brote de dengue 3, en Santiago de Cuba; diseñándose investigación en gestantes con diagnóstico confirmado de dengue. Con la finalidad de evaluar la expresión clínica la enfermedad en el embarazo y su repercusión sobre el bienestar materno fetal, realizamos cuatro investigaciones donde se describió la evolución clínica en gestante y no gestante; se identificó el efecto de la infección sobre la gestante y el producto de la concepción; se determinó la respuesta inmune humoral de la madre y del niño, y la secuencia de infección materna y finalmente se exploró la evolución de síntomas y signos clínicos reportados por mujeres en seguimiento por un año. Los estudios se desarrollaron en el periodo abril de 2006 a noviembre de 2007.

Predominó cuadro clínico leve (90%) y con un curso sintomático más breve, se identifica la amenaza de parto pretérmino (13,3 %), sufrimiento fetal (10,0%) y restricción del crecimiento fetal intrauterino (10,0 %). Las formas graves se relacionaron con infección terciaria y secuencia DEN/1DEN/2DEN/3. Los hijos no desarrollaron respuesta inmune humoral. Las mujeres examinadas refirieron síntomas hasta un año después de la infección.

TABLA DE CONTENIDO

TABLA DE CONTENIDO

I. INTRODUCCIÓN	1
I.1 Preguntas de investigación.	7
I.2 Hipótesis.	7
I.3 Objetivos de investigación.	8
I.4 Novedad científica y valor teórico.	8
I.5 Valor práctico.	9
II. MARCO TEÓRICO	10
II.1 El dengue como problema de salud.	10
II.1.1 Situación epidemiológica mundial actual.	10
II.1.2 El dengue en Cuba.	12
II.1.3 Manifestaciones clínicas y resultados de laboratorio	13
II.1.4 Formas clínicas.	19
II.1.5 Nueva clasificación del dengue recomendada por OMS, 2009	22
II.2 Patogenia.....	23
II.2.1 Factores asociados a la FHD/SCD o dengue grave	26
II.3 Dengue y embarazo.....	27
II.3.1 Infección por dengue en el recién nacido.	29
II.3.2 Evidencias sobre el dengue en el curso del embarazo en Cuba... 32	
I.3.3 Fisiopatología del dengue en el embarazo.	34
III. METODOLOGÍA GENERAL.	36
III.1 Diseño general de la investigación.....	36
III.2 Selección del área de estudio	36
III.3 Universo de estudio	38
III.4 Marco metodológico y organización de la investigación	38

III.4.1	Definiciones y conceptos principales.	39
III.5	Recolección de la información.	39
III.6	Análisis de la información.	40
III.7	Aspectos éticos.	40
IV.	RESULTADOS Y DISCUSIÓN	42
IV.1.	EVOLUCIÓN CLÍNICA DEL DENGUE SEROTIPO 3 EN MUJERES EMBARAZADAS Y NO EMBARAZADAS.	42
IV.1.1	Descripción de la investigación.....	42
IV.1.2	Métodos	42
IV.1.3	Resultados.	43
IV.1.4	Discusión.....	48
V. 2.	REPERCUSIÓN DEL DENGUE SEROTIPO 3 SOBRE EL EMBARAZO Y PRODUCTO DE LA CONCEPCIÓN.....	51
IV.2.1	Descripción de la investigación.....	51
IV.2.2	Métodos.	51
IV.2.3	Resultados.	52
IV.2.4	Discusión.....	55
IV.3.	RESPUESTA INMUNOLÓGICA HUMORAL DEL NIÑO Y MADRE ANTE LA INFECCIÓN POR DENGUE SEROTIPO 3 EN EL EMBARAZO Y SECUENCIA DE INFECCIÓN.	58
IV.3.1	Descripción de la investigación.....	58
IV.3.2	Métodos.	58
IV.3.3	Resultados.	59
IV.3.4	Discusión.....	61
IV. 4.	Convalecencia de mujeres que sufrieron dengue serotipo 3 durante el embarazo.....	64
IV.4.1	Descripción de la investigación.....	64

IV.4.2	Métodos.	64
IV.4.3	Resultados.	65
IV.4.4	Discusión.....	68
V.	Discusión general.....	71
V.1	Evolución Clínica del dengue en el embarazo	71
V.2	Repercusión de dengue sobre el embarazo y producto de la concepción.....	75
V.3	Respuesta inmune materna y del niño ante la infección por VDEN - 3 en el embarazo.....	80
VI.	Conclusiones.....	87
VII.	Recomendaciones.....	88
	Referencias Bibliográficas.....	89
	Producción científica del autor sobre el tema de la tesis.....	109
	Anexos	

INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

Siempre se ha reconocido la importancia de las infecciones virales durante el embarazo. En los últimos años se han presentado brotes epidémicos que comprometen el binomio madre-hijo, el virus de la influenza A subtipo hemaglutinina 1, neuraminidasa 1 (H1N1) cursa con cuadro clínico grave en la mujer gestante. ¹ El último brote de Ébola y otras epidemias y pandemias virales muestran cómo las mujeres embarazadas sufren peores resultados (como el parto prematuro y los efectos fetales adversos) que la población general y las mujeres no embarazadas. ²

En este mismo sentido, asociado al brote de Zika ocurrido en Brasil se reporta la presencia de malformaciones congénitas como microcefalia y otras anomalías del Sistema Nervioso Central, así como alteraciones en otros aparatos y sistemas que llegan a reconocerse como el síndrome de Zika congénito ^{3, 4}. Por lo que desarrollar nuevos conocimientos clínicos para el manejo y prevención podrá contribuir al control de este devastador problema obstétrico y mejorar los resultados neonatales.⁵

Existe un insuficiente conocimiento de la evolución clínica del dengue en el embarazo y de su repercusión sobre el embarazo y el producto de la concepción, según la literatura médica publicada ^{6, 7} a pesar de que esta enfermedad es uno de los principales problemas de salud en el mundo, ⁶⁻⁹ los casos notificados van en ascenso, así como la mortalidad. ^{8,9}

El dengue es una enfermedad viral de transmisión por artrópodos y una de las de mayor importancia médica en los humanos. Las estimaciones de la

Organización Mundial de la Salud (OMS), de que cada año ocurren entre 50 a 100 millones de infecciones por los virus que producen dengue, incluyendo alrededor de 500 000 casos que requieren atención médica y más de 15 000 muertes.¹⁰ Fueron superadas por nuevas estimaciones cartográficas que permiten calcular que anualmente ocurren a escala mundial 390 millones de infecciones por el VDEN, de las que 96 millones evolucionan en forma sintomática.^{8, 11} En otro estudio sobre la prevalencia del dengue se estima que 3 900 millones de personas, de 128 países, están en riesgo de infección por los virus del dengue.¹²

El dengue es la fiebre hemorrágica viral de mayor extensión geográfica mundial se reporta en las zonas tropicales y subtropicales del planeta, donde viven alrededor de 2500 millones de personas. Su distribución geográfica se relaciona con el hábitat de su principal vector transmisor, el mosquito *Aedes aegypti*.⁸

El agente causal es el virus dengue, que posee cuatro serotipos (VDEN 1, 2, 3 y 4), todos capaces de provocar la enfermedad.⁸ Los cuatro serotipos circulan en las zonas endémicas en forma simultánea.^{8, 9} La infección por virus dengue se manifiesta con un amplio espectro que incluye desde los infectados asintomáticos hasta casos muy severos. Se reconocen varias formas clínicas: la fiebre indiferenciada (FI), la fiebre del dengue (FD) o dengue clásico, la FD con manifestaciones hemorrágicas (FDCH), la fiebre hemorrágica dengue (FHD) y la fiebre hemorrágica del dengue/síndrome de choque por dengue (FHD/SCD).⁹ Estas formas clínicas eran las que se aceptaban internacionalmente hasta el 2009 cuando la OMS emitió nuevas recomendaciones al respecto.

En Cuba el dengue se ha presentado en forma epidémica en los últimos años con una frecuencia entre una y otra que ha fluctuado de 4 a 15 años, provocando gran número de pacientes afectados, por lo que se han establecido estrategias de trabajo multisectoriales con la participación de la comunidad y rectoradas por Salud Pública; con el liderazgo del gobierno desde los niveles locales hasta el nacional para dar solución a estas epidemias y a pequeños brotes locales.¹³

A finales de 1996 se reintrodujo el VDEN-2 (genotipo Jamaica) en la ciudad de Santiago de Cuba y en el verano de 1997 se desarrolla un brote epidémico de dengue, confirmándose 3 012 casos, de los cuales 205 con criterios de FHD/SCD y 12 defunciones.¹³ Todos los casos de FHD se presentaron en adultos, excepto el de un niño de siete años con FHD/SCD a partir de un dengue primario pero con evolución satisfactoria.¹³ La población santiaguera presenta en ese momento una respuesta inmune aumentada debido a la infección por VDEN-1 sufrida en el curso de la epidemia 20 años antes de esta circulación del VDEN-2.¹³ El 98 % de los casos de FHD/SCD y 92 % de los fallecidos sufren una infección secundaria. Las condiciones climáticas y ecológicas, así como las insuficiencias del programa de control del vector en años precedentes, determinan este brote de 1997. Las medidas de control del vector orientadas, la vigilancia y la participación comunitaria permiten dejar circunscrita la epidemia al municipio de Santiago de Cuba. Todos los casos febriles fueron hospitalizados o atendidos en su hogar por los médicos y enfermeras de la familia.¹³ Dentro de los afectados, 268 embarazadas son

atendidas como casos sospechosos de dengue en el Hospital General “Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso”.⁶

Todo lo dicho aumenta la responsabilidad de conocer si la afectación por los virus del dengue durante la gestación se asemeja a las ya mencionadas y cuál debe ser la expectativa y acción del Sistema Nacional de Salud respecto al tema. En ese marco se encuadra este trabajo de tesis doctoral que incluye investigaciones relacionadas con la infección por el dengue en este grupo poblacional tan sensible y priorizado en nuestro país.

En el período de abril a noviembre del 2006 en la ciudad de Santiago de Cuba, con un brote de dengue serotipo 3 (VDEN- 3), se organizan los servicios de salud materno perinatales, en función de atender a las gestantes enfermas con dengue y se proyecta una investigación para evaluar la evolución clínica del dengue en gestantes con diagnóstico confirmado de dengue por VDEN-3.

La repercusión de esta epidemia por dengue es un problema social relevante en la ciudad de Santiago de Cuba y en todo el país, se tensiona a toda la población, sector salud, gobierno y partido para combatir la misma eliminando a su vector, el mosquito *Aedes aegypti*; así como para garantizar la atención de los afectados con la mayor calidad posible y la finalidad de reducir las complicaciones y mortalidad.

Por ser de elevada connotación social la atención a las mujeres embarazadas, en este caso afectadas por una infección viral, específicamente por el VDEN - 3 la atención a las mismas se integra al Programa Nacional de Atención Materno Infantil. Se organizó el servicio de obstetricia en el Hospital General “Dr. Juan

Bruno Zayas Alfonso”, con un protocolo de atención confeccionado por el grupo provincial de obstetricia y ginecología, para garantizar la atención a las gestantes con sospecha de dengue, en un equipo multidisciplinario integrado por ginecobstetras, clínicos, intensivistas, imagenólogos y hematólogos; que logren el diagnóstico y conducta terapéutica oportunamente; se discuten los casos en una comisión de expertos del nivel provincial de salud con la asesoría de expertos nacionales. (Protocolo para atención de dengue y Embarazo aprobado por la Vice dirección de Atención Médica de Santiago de Cuba el 11 de junio de 1997) (Anexo 1). La descripción del cuadro clínico en la mujer embarazada y la repercusión de la enfermedad en el binomio madre–hijo se reporta en MEDISAN.⁶

Esta enfermedad en su fisiopatología presenta la extravasación de plasma por el aumento de la permeabilidad vascular, que puede llegar al choque.¹⁴ La reposición de volumen es la medida que evita las complicaciones más severas y a su vez permite corregir las formas graves y salvar la vida,^{14, 15} por lo que se establece protocolo de atención del dengue en el embarazo. En la epidemia de 1997,⁶ se perfecciona el mismo y se aplican nuevamente en el brote de dengue del 2006.

Desde 1981 hasta el 2006, la población cubana se enfrenta a varias epidemias de dengue, eliminándolas. Esta situación excepcional, permite realizar numerosos estudios y observaciones que contribuyen al conocimiento de diferentes aspectos de la enfermedad, y se crea un laboratorio natural que permite evaluar la evolución de esta infección viral por sus diferentes

serotipos.¹³ Es válido también para la mujer en edad fértil en estado de gravidez con particularidades que precisaremos en esta investigación.

Se han publicado pocos reportes acerca de la repercusión de la infección por dengue en el embarazo y sobre el producto de la concepción, aunque algunos lo relacionan con el aborto, el parto pretérmino y la alteración del bienestar fetal.

6, 7

Hasta el momento, existen pocos estudios de transmisión vertical en la bibliografía mundial y la mayoría corresponde a informes de casos.^{7, 16, 17} Entre las mayores series documentadas de casos con repercusión neonatal está la que incluye 21 neonatos con dengue congénito de Paraguay reportada por Britez y colaboradores.¹⁶

La primera referencia sobre la repercusión del dengue en grávidas cubanas es el reporte de las observaciones de Bernal publicadas por la Oficina del Gobierno y Capitanía general, el cual señala: *“Las recién paridas, y sus tiernos hijos, no tuvieron las consecuencias del segundo periodo; porque abrigadas, y recogidas muchos días, por su estado, se purificaron con el frecuente sudor”*,¹⁸ lo que expresa una evolución satisfactoria del dengue en el embarazo.

El primer informe en Cuba sobre un estudio clínico serológico en madres y neonatos con dengue en el embarazo, es de Cantelar de Francisco y Alberto Molina.¹⁹ En la epidemia de 1981, determinan la presencia de anticuerpos inhibidores de hemaglutinación (IHA) y fijadores del complemento (FC) en el cordón umbilical de los recién nacidos (37 %); atribuyen a la IgG materna el resultado.

Se ha publicado un estudio descriptivo, transversal de 80 gestantes con dengue, atendidas en el Hospital General “Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso” de Santiago de Cuba durante el trimestre de junio-agosto de 1997. La investigación refleja que las manifestaciones clínicas de la enfermedad en las embarazadas, es similar a las del resto de la población y en su forma hemorrágica incrementa la morbilidad y mortalidad materno-perinatal.⁶ Por tales razones el presente trabajo tiene como objetivo proporcionar evidencias científicas para dar respuesta a las interrogantes siguientes:

I.1 Preguntas de investigación.

1. ¿Es el cuadro clínico del dengue en la embarazada diferente o más grave que en la mujer no gestante?
2. ¿Cuál es la repercusión de la infección por virus dengue en las gestantes y el feto?
3. ¿Cuál es la respuesta inmunológica humoral del niño y la madre ante la infección por el VDEN – 3 en el embarazo y la secuencia de infección viral materna?
4. ¿Se refirieron manifestaciones clínicas durante la convalecencia del dengue en las mujeres infectadas en el embarazo?

I.2 Hipótesis.

Durante el embarazo, el curso de la infección viral por VDEN - 3, es diferente al de la mujer no gestante e incrementa algunos eventos perinatales que elevan la morbilidad del binomio materno fetal.

I.3 Objetivos de investigación.

1. Describir la evolución clínica del dengue en mujeres embarazadas y no embarazadas.
2. Identificar el efecto de la infección por el VDEN – 3 como factor de riesgo en gestantes.
3. Determinar la respuesta inmunológica humoral del niño y la madre ante la infección por el VDEN – 3 en el embarazo y la secuencia de infección viral materna.
4. Explorar la evolución de síntomas y signos clínicos reportados por mujeres infectadas por el VDEN – 3 durante el embarazo.

I.4 Novedad científica y valor teórico.

- El brote de dengue por VDEN- 3 nos facilitó caracterizar la evolución clínica del dengue en población femenina y compararla entre embarazadas y no embarazadas, por primera vez en nuestro país. En el período precedente (1977 – 2006) se reportan en Cuba y en Santiago de Cuba, varias epidemias de dengue, sin embargo, no existe transmisión del virus en los períodos inter- epidémicos. Esta excepcional situación permite realizar observaciones epidemiológicas y clínicas bien precisas en relación con un determinado serotipo del virus, las secuencias de los distintos serotipos y la respuesta del huésped.
- Los resultados de esta investigación permiten comprobar el efecto de la infección sobre la mujer embarazada y el producto de la concepción, al no existir notificación en la literatura nacional y ser escasa en la internacional, solo referido con la co-circulación frecuente de otro serotipo presente en la

población de otros países, a diferencia de este estudio donde solo circuló el VDEN - 3.

- Se acumula información que permite ratificar el conocimiento que la infección por virus dengue no se asocia a malformaciones del feto ni a microcefalia, como ocurre con el virus Zika, ni es causa frecuente de cuadros graves en la mujer gestante, como sucede en la infección por influenza A H1N1 en el embarazo.
- Se comprobó que el hijo de madre que padeció dengue por VDEN -3 durante el embarazo no desarrolló inmunidad humoral (inmunoglobulina G).
- Se describe la convalecencia de la mujer que sufre dengue durante el embarazo mediante su seguimiento por un año, no referida con anterioridad en esta población.
- Han sido presentados cinco artículos a revistas científicas, publicándose cuatro.
- Los resultados han sido presentados en once eventos científicos.
- La actual investigación ha dado salida a dos tesis, una de maestría en Atención Integral a la Mujer y otra de Terminación de la Especialidad de Obstetricia y Ginecología.

I.5 Valor práctico.

- Haber validado el uso del Protocolo Asistencial para las gestantes con dengue, que se establece desde 1997, como un instrumento que favorece su evolución.
- Se confirma la utilidad de la ecografía en el seguimiento de la evolución del feto intra-útero, ante la infección por VDEN; y se describen los cambios, solo vistos con este estudio.

II. MARCO TEÓRICO

II. MARCO TEÓRICO

II.1 El dengue como problema de salud.

El dengue es una enfermedad aguda febril, infecciosa, eruptiva, aunque no en todos los casos; aparece después de una incubación de cuatro a siete días y cuyos síntomas son: cefalea, dolor retrocular, mialgias y artralgias, puede presentar fenómenos catarrales nada característicos, y erupción cutánea que puede ser semejante a la urticaria o manifestarse como un exantema fino semejante al de la rubeola o la escarlatina ^{8, 14, 15} y puede parecerse al Zika en cuya enfermedad casi la totalidad de los pacientes que consultan tiene intenso prurito debido al exantema maculo-papular, el cual tiene distribución céfalo-caudal, que no es propia del dengue; ³ también puede apreciarse tumefacción de las partes doloridas pero sin que exista artritis, lo que lo diferencia de otras fiebres virales, como la Chikungunya. ³ Se presenta esporádica y epidémicamente en países de los territorios tropicales y subtropicales, debido a un virus filtrable transmitido de persona a persona por los mosquitos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* ^{8, 9, 14, 15} Es en la actualidad la enfermedad viral de mayor importancia para el ser humano, transmitida por artrópodos, ^{8, 9, 20, 21} especialmente en la mujer en su condición de gravidez, la cual está en riesgo, tanto ella como el producto de la concepción.

II.1.1 *Situación epidemiológica mundial actual.*

Desde el año 2000, el dengue se propaga a nuevas áreas de Asia, y con incremento de casos en las regiones donde existía anteriormente. En América

Latina, durante el 2002 se reportan cercano a 1 millón de casos de FD y 17 000 FDH, con 225 defunciones por dengue. ²¹

La región más afectada de Asia es el Pacífico Occidental, entre 2001 y 2008 se reportan 1 020 333 casos de dengue y 4 798 fallecidos. El dengue en este periodo se incrementa en las islas del Pacífico, donde se destaca: Polinesia Francesa, Nueva Caledonia, Isla Cook. ²¹

Según la OMS, desde hace unos años la carga de la enfermedad ha disminuido en el Sudeste Asiático y Pacífico Occidental; mientras se reporta un incremento significativo en las Américas desde el 2000. Hoy en la región de las Américas y el Caribe existe transmisión de dengue excepto en Uruguay y Chile continental.

²¹

En las Américas se reporta el mayor número de casos de dengue en el 2010 (1 663 276 casos). En el periodo 2001 al 2010, en solo 30 países se reportan 8 038 934 casos de dengue; de ellos con forma grave 215 321 y fallecidos 3 397 para una tasa de letalidad por las formas graves de 1,5 %. ²¹ Los cuatro serotipos del virus dengue circularon simultáneamente durante el decenio 2001 a 2010. Mientras en el Caribe se notifica el 3,9 % de los casos de dengue, siendo los países con mayor reporte de casos en el Caribe Latino: Cuba, Puerto Rico y República Dominicana (presenta la mayor mortalidad con el 77 % de los casos de la región). En esta región circulan entre 2001 a 2010 los cuatro serotipos del virus dengue; predominando el VDEN – 1 y VDEN- 2. ²¹ Similar a la revisión de Torres y colaboradores. ²²

Hoy el dengue clasifica como una enfermedad emergente y re-emergente desde hace 20 años. ²¹ Los estudios de Bhatt y colaboradores, ¹¹y Brady y

colaboradores, ¹² confirman la situación de emergencia y re-emergencia del dengue y el riesgo poblacional de enfermar.

II.1.2 *El dengue en Cuba.*

La primera referencia del dengue en Cuba es en 1782 en el poblado de Remedios (Santa Clara); aunque existen referencias anteriores de cuadro clínico de dengue en los años 1674, 1733 y 1742. La primera descripción documentada de dengue en Cuba data de 1828, lo que coincide con la primera pandemia de dengue en el Caribe. ¹³ Sin embargo, en 1975 un estudio serológico nacional muestra una baja circulación del virus dengue desde el último brote que se había descrito en 1945. ¹³

En 1977 se produce una epidemia por VDEN - 1, la cual se inicio por Santiago de Cuba, a partir de un viajero enfermo llegado desde Jamaica y después se extendió por todo el país. En ella se diagnostican alrededor de medio millón de casos, aunque estudios posteriores demostraron que hubo más de cuatro millones de personas infectadas. La forma clínica se manifiesta como FD. ¹³

En 1981 se produce una epidemia por VDEN – 2, genotipo asiático; se reportan 344 303 casos, de los cuales 10 312 fueron casos graves (9 203) y muy graves (1 109). Hubo 158 fallecidos, de ellos 101 niños. ¹³ Se establece una intensa campaña contra el mosquito *Aedes aegypti*, y un estricto sistema de vigilancia, para que el país se mantuviera libre de circulación de virus del dengue por más de 15 años. ¹³

En 1997 varios factores presentes en el municipio Santiago de Cuba, permiten la re-emergencia del dengue, en este caso con la circulación nuevamente del

VDEN – 2, genotipo americano. En la epidemia se confirmaron 3 012 casos (IgM positivo), de ellos 205 clasificados como FHD y FHD/SCD, todos adultos, incluyendo 12 fallecidos. ¹³

No circuló dengue en el país, hasta que en el año 2000 se confirma un pequeño brote, en 3 áreas de salud de la provincia Ciudad de La Habana, es la primera vez que se demuestra circulación de VDEN - 3 en Cuba; se diagnosticaron 138 casos, todos con la forma FD, aislándose además el serotipo 4. ¹³

Después a un período de control se detecta en la misma ciudad otro de mayor intensidad, en el cual se aisló al VDEN - 3 como agente etiológico. Este brote se extendió por toda la Ciudad de La Habana, se reportan 12 889 casos, y hubo transmisión local en otras cinco provincias del país. En total se diagnosticaron 14 443 casos, con 81 FHD/SCD (todos adultos), entre ellos 3 fallecidos. ¹³

Otros brotes en diferentes localidades afectan al país entre los años 2005 a 2016 (datos no publicados), los que han sido eliminados intensificando la campaña anti-vectorial y educación a la población principalmente. Actualmente el vector solo está parcialmente controlado, aunque el país presenta una baja mortalidad por la aplicación de las Guías para la asistencia integral a pacientes con dengue. ²³

Los virus del dengue son de la familia *Flaviviridae*, género *Flavivirus*, el cual agrupa unos 70 miembros. Existen cuatro serotipos (VDEN 1, 2, 3 y 4). ^{8, 21}

II.1.3 Manifestaciones clínicas y resultados de laboratorio

La infección tiene un espectro clínico que incluye, desde la forma asintomática, hasta los casos fatales. En el intermedio de estas dos formas extremas se

ubican la: FI, FD, FDCH, FHD y FHD/SCD), según la antigua clasificación de la enfermedad.^{9, 11} Un número menor de pacientes se presentan con una afectación particular de algunos órganos, tales como miocarditis, encefalitis y hepatitis aguda, entre otras.¹⁵ La clasificación actual recomendada por la OMS,²⁴ por la Organización Panamericana de la Salud (OPS)²⁵ y el Ministerio de Salud Pública de Cuba (MINSAP)²³ es: dengue y dengue grave.

El dengue puede evolucionar favorablemente sin nunca presentar signos de alarma (dengue sin signos de alarma o DSSA) o expresar signos de alarma (dengue con signos de alarma o DCSA), los cuales anuncian la posibilidad del choque, que –con mucho- es la forma más frecuente del dengue grave.^{23 - 25} Otras formas de gravedad por dengue son las hemorragias y la ya referida afectación de órganos. En las epidemias las formas clínicas graves son las menos frecuentes, su aparición depende de la coincidencia de estos factores en un mismo individuo.^{8, 9, 11, 12, 14, 15}

El curso clínico de la enfermedad se divide en cuatro fases: inicial, crítica, de recuperación y de convalecencia.^{15, 23} Los primeros síntomas aparecen después de un período de incubación de cuatro a siete días como promedio.^{14, 15, 23}

Fase inicial o febril: Se presenta como un síndrome febril agudo sin focalización, o sea, sin evidencia clínica o por complementarios que indican que el proceso infeccioso esté ubicado en algún órgano o zona anatómica. El inicio generalmente es brusco y la manifestación inicial casi siempre es la fiebre, que es elevada y puede estar precedida por escalofríos. Además de la hipertermia,

predominan los síntomas generales como cefalea, artromialgias, dolor retrocular o al movimiento de los ojos, astenia y malestar general. Puede aparecer un eritema generalizado o localizado en algunas zonas de la piel. Las manifestaciones digestivas son muy frecuentes: anorexia, sabor metálico, náuseas, vómitos aislados y diarreas.

En los análisis de laboratorio clínico el hallazgo más frecuente es la leucopenia, seguido de ligera trombocitopenia. ^{15, 23}

Esta etapa es muy similar en cada paciente independiente a la forma clínica que puede presentar después. Suele durar alrededor de 3 días, tras lo cual la fiebre cede y algunos pacientes comienzan a presentar manifestaciones hemorrágicas leves, pero la mayoría tiende a mejorar. Otro grupo menor de pacientes desarrollará alguna forma de dengue grave. Algunos de los llamados signos de alarma para el choque pueden aparecer al final de esta fase. ^{14, 15}

Fase crítica: Comienza habitualmente cuando la fiebre empieza a ceder. No todos los enfermos presentan síntomas en esta etapa, pues la mayoría mejora después del cese del período febril. Transcurre aproximadamente entre el cuarto y octavo día desde el inicio de la fiebre. En ella se evidencia la extravasación de plasma, que es un fenómeno característico del dengue, con expresión en forma de derrames en las cavidades recubiertas por serosas y la elevación del hematocrito, lo que indica hipovolemia que puede evolucionar al choque. También se presentan otras manifestaciones del dengue grave, como son las grandes hemorragias. La trombocitopenia, que es relativamente frecuente en el dengue, alcanza su mayor intensidad en esta fase, aunque no siempre se asocia a los sangrados.

Las manifestaciones hemorrágicas se manifiestan en el espectro desde leves, que solo se hacen evidentes con la prueba del torniquete, o muy severas como un sangrado digestivo alto con compromiso hemodinámico en el enfermo. Las hemorragias más frecuentes son en piel (petequias, equimosis, hematomas) o en algunas mucosas: gingivorragia, epistaxis y metrorragia. Resulta muy rara la presencia de sangrado en un órgano vital del organismo.

La extravasación de plasma es la alteración más grave de esta etapa, pues es el mecanismo que con mayor frecuencia lleva al estado de choque. Se caracteriza fundamentalmente por la extravasación de plasma a cavidades anatómicas (espacio pleural, cavidad peritoneal y pericárdico), aumento del hematocrito o disminución de la albúmina en sangre. La extravasación de plasma, en los períodos iniciales, se traduce clínicamente en una serie de manifestaciones que constituyen los signos de alarma para el choque por dengue.^{14, 15}

Solo un reducido número de pacientes desarrollan el SCD, que es la causa más frecuente de muerte por dengue. El choque produce hipoxia tisular y acidosis metabólica y puede llevar en pocas horas a otras complicaciones graves como son las grandes hemorragias, disfunción respiratoria, la insuficiencia renal aguda y la coagulación intravascular diseminada (CID).

En la fase crítica, además de la trombocitopenia y de la hemoconcentración (evidenciada por aumento del hematocrito), es muy frecuente la elevación de las transaminasas hepáticas aspartato aminotransferasa (AST) y alanin aminotransferasa (ALT). La leucopenia sigue presente en esta etapa, con

conteo normal de leucocitos ya alrededor del séptimo día de la enfermedad a expensas del aumento de linfocitos y monocitos. ^{14, 15}

La extravasación de plasma a cavidades anatómicas, que se puede sospechar por el examen clínico y evidenciarse con más certeza mediante los estudios imagenológicos (ecografía, radiología, tomografía axial computarizada e imagen de resonancia magnética). ^{14, 15}

Fase de recuperación: Se inicia cuando cesa el escape de líquido y las manifestaciones de sangrado comienzan a disminuir, lo que se produce alrededor del séptimo u octavo día de la enfermedad, aunque hay casos en los que la fase crítica tiene una duración mayor y por tanto la recuperación es de comienzo más tardío. Uno de los primeros elementos de recuperación es el retorno del apetito. Puede aparecer un eritema muy pruriginoso. El prurito es típico que afecte las palmas de las manos y plantas de los pies. Pueden aparecer edemas en las manos, principalmente en pacientes que recibieron grandes dosis de líquidos por vía parenteral. Por otra parte, se normaliza el número de plaquetas y se estabiliza el valor del hematocrito.

En esta etapa se presentan algunas complicaciones tales como distrés respiratorio e infecciones sobreañadidas. ^{14, 15}

Fase de convalecencia: Clásicamente se ha descrito el dengue como una enfermedad aguda de corta duración. Sin embargo, algunos casos mantienen una serie de síntomas posterior a la fase aguda de la enfermedad que se prolongan durante varias semanas o meses. ¹⁵

Los síntomas más descritos son: cefalea, cansancio y artromialgias. La aparición de estos síntomas se relaciona la mayoría de las veces con el

ejercicio físico o intelectual. También son referidas otras variedades de manifestaciones que incluye trastornos del sueño, alteraciones de la memoria, dificultad para concentrarse, depresión, caída del cabello y trastornos menstruales. Los síntomas de algunas enfermedades crónicas, como la artrosis o la artritis reumatoide, empeoran en esta fase en algunos casos. ¹⁵

Algunas manifestaciones clínicas y de laboratorio presentes previas al choque alertan al médico para instaurar una terapéutica que evite dicho evento. Los signos de alarma más frecuentes son el dolor abdominal y los vómitos persistentes. El dolor abdominal tiene la característica de ser muy intenso, incluso muchas veces es la manifestación que predomina en el cuadro clínico y, el motivo de consulta del enfermo. Su intensidad es tal que en ocasiones obliga a realizar el diagnóstico diferencial con un síndrome abdominal agudo quirúrgico. ^{14, 15}

También se ha descrito la caída brusca de la fiebre que lleva hasta la hipotermia, acompañada de sensación de malestar en el enfermo. La irritabilidad, somnolencia y otros síntomas neurológicos pueden presentarse, posiblemente como consecuencia del inicio del deterioro de la circulación cerebral. Habitualmente los signos neurológicos se presentan en los casos más graves. Se consideran signos de alarma las lipotimias o desmayos y la astenia extrema, a veces llamada adinamia. Otros autores han incluido a las diarreas y el dolor torácico, las primeras constituyen pérdidas de líquidos adicionales para el paciente y la segunda puede ser expresión de un derrame pleural o del pericardio. ^{14, 15}

La hemoconcentración es una evidencia objetiva de la pérdida de plasma del espacio intravascular, pasando al tercer compartimiento, por tanto, el aumento progresivo del valor del hematocrito es un elemento a tener en cuenta para iniciar la reposición de líquidos y electrolitos al enfermo, este cobra más valor si se acompaña simultáneamente de una disminución progresiva del valor del conteo de plaquetas. ^{14, 15}

El estudio de imágenes como la ecografía constituye en la actualidad un efectivo método para detectar la salida de plasma. La mayoría de los derrames serosos o viscerales bajo la capa serosa, por ejemplo, de asas intestinales y la vesícula biliar que se producen en el dengue son imperceptibles al examen físico realizado por el facultativo. De ahí el valor que cobra el estudio ecográfico, capaz de detectar cantidades mínimas de líquido en las cavidades abdominal o torácica. ¹⁵

II.1.4 Formas clínicas.

Se conoce que el dengue es una enfermedad única que incluye una amplia variedad de formas clínicas. Estudios sero-epidemiológicos han demostrado que la infección asintomática es la forma más frecuente, hecho que hace más complejo el control de las epidemias, ya que estas personas infectadas no desarrollan síntomas, pero sí tienen la capacidad de transmitir el virus al vector que los pique. ^{8, 9, 14,15}

FI: La fiebre aparece como única manifestación. El enfermo no tiene otros elementos clínicos o de laboratorio para focalizar la causa del cuadro febril. El

contexto epidémico es muy importante, o sea, el lugar donde vive el enfermo o los lugares que haya visitado en las dos últimas semanas. ¹⁵

FD: Lleva además síntomas clásicos de la enfermedad, tales como cefalea, dolor retrocular o al movimiento de los ojos, dolores osteo-mioarticulares y eritema en la piel. El enfermo siente gran malestar general. Son frecuentes algunas manifestaciones digestivas: anorexia, sabor metálico, náuseas, vómitos y diarreas. En esta forma clínica pueden aparecer algunas hemorragias ligeras en piel o mucosas. La leucopenia es un hallazgo de laboratorio muy frecuente, mientras algunos casos presentan trombocitopenia. ¹⁵

FHD: Es la que se presenta con manifestaciones que definen la gravedad de la enfermedad: pérdida de líquido plasmático. Esta forma, también conocida como dengue hemorrágico, incluye al SCD. ¹⁵

Las manifestaciones hemorrágicas habitualmente se expresan por el síndrome purpúrico en piel, epistaxis, gingivorragia y metrorragia. Las grandes hemorragias digestivas por lo general ocurren en estadios avanzados como complicación del choque. Algunas condiciones intervienen en la presencia e intensidad de las hemorragias. Ejemplo la úlcera péptica, hemopatías e intervenciones quirúrgicas recientes, entre otras.

Las manifestaciones digestivas son muy frecuentes, hay predominio de vómitos, dolor abdominal y diarreas. El escape de plasma tiene diferentes grados de intensidad en cada enfermo, en ocasiones, solo se hace evidente con la medición del hematocrito o a través de la ecografía, y en otras, induce al choque. ¹⁵

Los hallazgos de laboratorio que caracterizan a la FHD son la trombocitopenia y la hemoconcentración. También aparecen hipoalbuminemia y elevación de las transaminasas hepáticas, así como edema perivesicular y de otras vísceras mediante la ecografía se pueden evidenciar extravasación de plasma a cavidades. ^{14,15}

La definición de caso de FHD/SCD establecida por la OMS, ^{8, 9, 11, 26} incluye cuatro criterios: fiebre, algún tipo de sangrado, trombocitopenia y evidencia objetiva de salida de plasma.

La FHD/SCD es clasificada en cuatro grados. En el grado I el sangrado solo se evidencia mediante la prueba del torniquete, mientras que en el grado II el sangrado es espontáneo. Los grados III y IV corresponden al SCD. ²⁶

Síndrome de choque por dengue: Es la forma clínica más grave del dengue, casi siempre va precedida por una serie de manifestaciones, denominadas signos de alarma. Uno de los primeros indicios del deterioro hemodinámico del enfermo es el estrechamiento de la tensión arterial diferencial. De forma progresiva aparecen los signos típicos del choque (sudoración, piel fría y pegajosa, frialdad distal, hipotensión arterial, taquicardia, disnea, oliguria), hasta que finalmente la tensión y el pulso arterial se hacen imperceptibles. ^{14, 15}

La muerte se produce por las complicaciones propias del choque como la insuficiencia renal aguda, disfunción respiratoria, sangrado digestivo y CID, que provocan finalmente un fallo múltiple de órganos. ^{14, 26}

Un pequeño grupo de pacientes presentan las denominadas manifestaciones inusuales de la enfermedad. Son formas clínicas con disfunción o fallo de

función de algún órgano o sistema. Hoy en día en desuso por la nueva clasificación y se considera un dengue grave.²⁶

II.1.5 Nueva clasificación del dengue recomendada por OMS, 2009

Dengue sin signos de alarma.^{24 - 26}

La descripción clínica coincide con la fase febril expresada en el acápite 1.4.2 del curso clínico. Precisar en paciente que procede de área con dengue, que presenta fiebre y dos o más de las siguientes manifestaciones: náuseas, vómitos, exantema, mialgias y artralgias, petequias prueba del torniquete positiva y leucopenia. Confirmado por estudio de laboratorio (reacción en cadena de la polimerasa, Cultivo viral o serología para dengue).

Cuando se reduce la fiebre, muchos evolucionan a la mejoría, pero otros presentan los signos de alarma.

Dengue con signos de alarma.^{24 - 26}

Estos signos son el resultado del incremento de la permeabilidad capilar lo que marca el inicio de la fase crítica. Los signos de alarma como resultado del estudio DENCO e integrados en la clasificación recomendada por OMS en 2009 son: Dolor abdominal intenso y continuo, vómitos persistentes, acumulación de líquidos en cavidades, sangrado de mucosas, letargia o irritabilidad, hepatomegalia mayor de dos centímetros. Estudios de laboratorio clínico: aumento de hematocrito y plaquetopenia.^{14,15, 23}

Dengue grave

Se define por uno o más de los siguientes criterios:

- Choque por extravasación de plasma, acumulación de líquido con dificultad respiratoria (edema del intersticio pulmonar) o ambas.
- Sangrado profuso que condiciona cambios hemodinámicos.
- Daño orgánico grave: Hepático con enzimas AST y ALT con valores de 1000 UI o más, encefalopatía, miocarditis, encefalitis y otros órganos disfuncionales. ^{14, 15, 23, 26}

II.2 Patogenia

La respuesta inmune a la infección por los virus del dengue está asociada tanto a la recuperación como a la inmuno-patología de la gravedad por dengue. ²⁷

La infección con un serotipo de dengue induce inmunidad homóloga de larga duración, pero solamente hay protección cruzada transitoria contra el resto de los serotipos aproximadamente por seis meses. El desarrollo de la forma severa de la enfermedad, en un alto porcentaje de los casos, está relacionada con la presencia de anticuerpos heterotípicos debido a una infección anterior. ²⁷

La infección secundaria no es el único factor en la patogenia de la FHD/SCD, ya que la misma se puede presentar, en un porcentaje menor, en pacientes con infección primaria. Por otra parte, de los pacientes que sufren una infección secundaria desarrollan dengue grave, por extravasación de plasma un porcentaje entre 2–6%. ^{27, 28}

Existen consecuencias de la respuesta inmune generada contra la infección por virus del dengue: la amplificación dependiente de anticuerpos (ADA), la neutralización, la citotoxicidad celular dependiente de anticuerpos, y la citólisis mediada por complemento.²⁷ La infección primaria por un serotipo determinado,

origina anticuerpos capaces de neutralizar a los virus homólogos y por tanto deben proteger al individuo a largo plazo; pero igualmente origina anticuerpos neutralizantes heterólogos de corta duración, los cuales al perder su capacidad neutralizante pueden inducir al efecto de ADA.²⁷

Los anticuerpos son el mecanismo más importante de protección en la infección por los virus del dengue; y el desarrollo de células de memoria es un evento dependiente de linfocitos T. Ante la infección primaria con un serotipo de los virus del dengue se genera un patrón linfocitario heterogéneo en el que se encuentran tanto los linfocitos T de memoria serotipo-específicos como los de reactividad cruzada. Ambos linfocitos desempeñan un papel importante en el desarrollo del dengue grave y en la inmuno - patogénesis de la enfermedad. La respuesta es mayor al serotipo homólogo; sin embargo, después de una infección secundaria con uno de los virus del dengue los linfocitos T de memoria de reactividad cruzada proliferan rápidamente.²⁷

En la génesis de las principales alteraciones del dengue grave tiene un importante papel la respuesta inmune del huésped. Una mayor destrucción de las plaquetas es la causa de la trombocitopenia. Existe la presencia de anticuerpos de reactividad cruzada contra las plaquetas en los sueros de pacientes con FDH que causan la lisis de estas y por tanto está involucrada en la patogénesis de la enfermedad.²⁷

Además de la producción de anticuerpos antiplaquetarios, otros mecanismos involucrados en la trombocitopenia son la supresión de la médula ósea por la infección viral y la unión del virus a las plaquetas en presencia de anticuerpos específicos contra el dengue.²⁷

La trombocitopenia es una de las explicaciones para las manifestaciones hemorrágicas, sin embargo, se conoce que este no es el único mecanismo.²⁷

Se sugieren otras alteraciones relacionadas con la calidad en las funciones de las propias plaquetas o trastornos de algunos de los factores de la coagulación, estos últimos principalmente en pacientes con daño hepático importante.²⁷

La alteración distintiva del dengue grave es la salida de líquido plasmático del compartimiento intravascular hacia el espacio intersticial, como consecuencia de un aumento de la permeabilidad del endotelio capilar. Este mecanismo se produce por la liberación de una serie de citoquinas y de mediadores químicos, como respuesta a la invasión viral de diferentes células del organismo.^{27, 28}

Otros autores han considerado que las formas graves de la enfermedad son el resultado de la infección por cepas virales muy virulentas. Tales cepas podrían ser originadas en circunstancias de circulación concomitante de múltiples serotipos virales y presentar mutaciones producto de sucesivas replicaciones en hospederos filogenéticamente tan distintos, como el hombre y el artrópodo. Según esta hipótesis no sería necesaria una infección previa para desarrollar dengue grave.

Actualmente, la mayoría de los autores aceptan que existe una vinculación de varios factores de riesgo donde se involucran los dependientes del hospedero, el vector, los factores epidemiológicos y ecológicos. Sin embargo, desde 1987 ya había sido planteada por Kourí y colaboradores la denominada hipótesis integral. En el citado artículo, tomando en cuenta la experiencia cubana en FHD/SCD o dengue grave, así como las observaciones de otros países

afectados por la entidad, se le da un carácter multifactorial al desarrollo de la forma grave de esta enfermedad.²⁷

Poco se conoce aún acerca de qué tipo de hospedero y cuáles factores virus específicos, determinan por qué ciertos individuos solamente desarrollan FD mientras que otros FHD/SCD o dengue grave. Los factores de riesgo individuales como el género, color de la piel, la edad, estado nutricional, antecedentes genéticos, algunas enfermedades crónicas, hacen la enfermedad más frecuente en ciertos grupos poblacionales.^{27, 29, 30}

II.2.1 Factores asociados a la FHD/SCD o dengue grave

Los diferentes factores influyen en la evolución del enfermo, agrupados en factores relacionados con el huésped, epidemiológicos, o dependientes del agente etiológico.^{27, 29, 30}

Es conocido que la presencia de anticuerpos previos, producto de una primera infección por cualquiera de los serotipos del dengue, es uno de los principales factores asociados al huésped, cuando sufre una infección secundaria.²⁹ Este no es el único factor, ya que una minoría de los casos con infección secundaria (2 - 6 %), son los que desarrollan una importante extravasación de plasma que puede llevar al paciente al SCD, por otra parte, se ha descrito dicha variante clínica en algunos enfermos durante la infección primaria.²⁹

La edad es otro factor que se relaciona con la aparición del dengue hemorrágico. La entidad se presenta fundamentalmente en niños en el Sudeste Asiático, donde el intervalo entre la infección primaria y la secundaria es relativamente corto. Esto sucedió en la epidemia cubana de 1981 con la

circulación previa del VDEN - 1 entre 1977 y 1980. Sin embargo, en las siguientes epidemias en la región de Las América se observa una incidencia cada vez mayor del dengue grave en adultos, principalmente en jóvenes.²⁹

Estudios previos han asociado la raza blanca como la de mayor riesgo para desarrollar el dengue hemorrágico, lo cual también se ha evidenciado en algunas epidemias cubanas.²⁹

Otro aspecto importante relacionado con el huésped resulta las comorbilidades,³⁰ como es el asma bronquial, asociada a la gravedad por dengue pudiendo estar vinculada esta a las características de la respuesta inmune de los pacientes asmáticos.^{15, 29} Una entidad asociada de forma reiterada a gravedad por dengue es la anemia de células falciformes.¹⁵ El grupo sanguíneo AB, el déficit de la enzima glucosa 6 fosfato deshidrogenasa y la obesidad también han sido referidos como factores de riesgo para el dengue grave.²⁹

La virulencia del agente etiológico es otro elemento que influye en la forma de presentación de la enfermedad.^{24, 31, 32} El serotipo circulante o sus variantes genéticas se asocian a diferentes grados de severidad.²⁹ Otro elemento importante se refiere a los serotipos que intervienen en la secuencia de la infección secundaria, las formas más graves corresponden a las secuencias 1-2 y 1-3.²⁹

II.3 Dengue y embarazo.

Existen pocos reportes sobre la repercusión de la infección por dengue en el embarazo y en el producto de la concepción. En la literatura mas reciente

revisada se reporta su relación con el aborto, el parto pretérmino y la alteración del bienestar fetal.^{6, 7, 33 - 35}

La infección por virus del dengue como causa del aborto o relacionado con el aborto, lo reportan varios investigadores entre ellos Zavattoni y colaboradores³⁴ presentan un caso con una revisión de la literatura al respecto relacionando la infección por el virus dengue con el aborto. Tan y colaboradores³⁶ en un estudio de casos y controles relacionan la infección reciente de dengue con el aborto para un OR =4.2 95% CI 1.2-14 P= 0.023. Es evidente que ante la infección por el virus del dengue existe un alto riesgo de producirse el aborto, en lo que puede determinar un mejor pronóstico la atención protocolizada para las gestantes con este cuadro, por lo que, en el criterio del autor de este estudio, se puede mejorar la calidad de la atención a la mujer gestante si se cumple con una atención protocolizada con las mejores conductas, donde se resalte el reposo, la adecuada hidratación y medidas antitérmicas.

Adam y colaboradores,³⁷ reportan un elevado porcentaje de partos pretérminos (17,9%), muertes perinatales (8,9%) y de muerte materna (21,7 %) en las pacientes estudiadas, por lo que recomiendan el desarrollo de un programa de prevención, así como la profundización en las investigaciones.

Reportan, Basurko y colaboradores,³⁸ como resultado de su estudio de dengue en el embarazo, que la infección por virus dengue es un factor de riesgo para el nacimiento pretérmino, así como de desarrollo de hemorragia en la madre y el bebé cuando la infección ocurre en las etapas cercanas al término de la gestación.

En una revisión sistemática de 30 estudios de dengue durante el embarazo, realizada por Pouliot y colaboradores,³⁹ observan un elevado índice de cesárea (44.0 %), nacimiento pre término (16.1%) y transmisión vertical la reportan entre el 12.6 % y el 64 %. Los autores concluyen que hay un riesgo de transmisión vertical, pero se necesitan más estudios comparativos de la infección del dengue en las gestantes para valorarlo como causa de resultados adversos maternos y perinatales. Similar planteamiento hacen Berberian y colaboradores,³³ y más reciente Moraes y colaboradores⁷

Todo lo expresado en la atención al dengue y embarazo, requiere de establecer protocolo asistencial para mejorar los resultados de la salud materno perinatal.

II.3.1 *Infección por dengue en el recién nacido.*

Chen y colaboradores,⁴⁰ reportan como vías no vectorial de transmisión del dengue: la transmisión perinatal y a través de la lactancia materna reflejando valores de IgM en el recién nacido, comprobándose en la madre alta carga viral en sangre y leche materna

Argolo y colaboradores,⁴¹ observan en un estudio de 505 embarazadas con dengue y parto al término de la gestación el 99.3% presentan IgG positiva a dengue en las madres y recién nacidos (Kappa=0.96). La infección del neonato por IgM positiva se precisa en el 2,8 % (95% CI 1.4–4.4%). Lo que evidencia la transferencia de anticuerpos IgG anti-dengue que atraviesan la placenta, y baja incidencia de infección del neonato.

En otros estudios se demuestra que por el alto peso molecular la IgM no atraviesa la placenta mientras los anticuerpos IgG si pasan al feto, naciendo

con ellos. ^{42, 43} El virus del dengue, por su pequeño tamaño, es capaz de atravesar la placenta e infectar al feto y por lo tanto, en el recién nacido se evidencia la presencia de IgM a dengue en algunos reportes, siempre con un bajo porcentaje de la población expuesta; ^{44 - 47} estando en contraposición otros estudios donde no se detectan anticuerpos en los recién nacidos estudiados, hijos de madres que sufrieron la infección. ^{33, 48}

Hasta el momento, en la bibliografía mundial existen pocos estudios de transmisión vertical y la mayoría corresponde a informes de casos. ^{7, 33} Entre las mayores series de casos documentadas con repercusión neonatal se encuentra la de Britez y colaboradores. ¹⁶

Según Berberian y colaboradores, ³³ señalan que la transmisión vertical madre-hijo es infrecuente y sus efectos en la mujer embarazada y en los recién nacidos son poco conocidos. En la presentación de un niño de madre con dengue, que desarrolla el cuadro de dengue en forma grave y en el seguimiento persistió con títulos positivos de IgG hasta los 15 meses, lo cual confirma la adquisición vertical de la infección, así como la respuesta inmune propia del producto de la concepción desde su etapa intrauterina estableciendo anticuerpo IgG anti-dengue, este reporte es uno de los pocos que detectan IgG, que por su evolución, es propia del niño iniciado en su vida intrauterina; estando en contradicción con otros reportes en que la IgG materna ha perdurado por más de un año.

En cuanto a la evolución serológica, Watanaveeradej y colaboradores, ⁴⁹ observan la transmisión vertical de anticuerpos de dengue en 250 duplas madre

- niño y reportan que todas las madres seropositivas pasaron los anticuerpos a sus niños. Evolucionando a desaparecer los anticuerpos maternos: 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.⁴⁹

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 observa persistencia de anticuerpos virales más allá del año de vida en los niños infectados por transmisión vertical.⁵⁰

El autor de esta tesis considera, que puede tratarse de la IgG materna en estos niños que presentan Phongsamart y colaboradores,⁵⁰ en el seguimiento de los niños producto de embarazos en los que las madres sufrieron dengue , por lo que el estudio de la persistencia de la IgG en estos niños debe seguirse pasado el año de nacidos, ya que se ha reconocido que puede durar por encima de este tiempo la IgG materna en su hijo, de ahí que, para afirmar que los anticuerpo anti-dengue por IgG en niños con infección perinatal por virus dengue han creado su inmunidad, hay que descartar el paso pasivo de la IgG materna.

Una serie de casos publicada por Britez y colaboradores,¹⁶ de diez neonatos, hijos de madre con fiebre dengue en el peri-parto, desarrollaron la enfermedad, con promedio de 6,6 días. Se confirmaron por antígeno NS1 y algunos por serología IgM específica. El 100% presentó fiebre y el 30% manifestaciones cutáneas. La extravasación capilar presente en la mitad de los casos,

leucopenia (80%), hematocrito promedio en los casos fue 57,4% (con 80% de neonatos con hemoconcentración); plaquetopenia moderada a severa (90%), con un pico mínimo entre el cuarto y sexto día de enfermedad. Todos evolucionan favorablemente con el tratamiento de reposición de volumen y concluye la necesidad de la elaboración de un protocolo para la atención de los casos de dengue en el embarazo y en los recién nacidos.

Jaroszuk y colaboradores, ⁵¹ después de una amplia revisión bibliográfica, afirman la necesidad de seguir investigando los efectos del dengue en el embarazo y en el producto de la concepción, no obstante, existen pocos pobres reportes sobre el dengue de transmisión vertical.

II.3.2 Evidencias sobre el dengue en el curso del embarazo en Cuba.

La primera referencia sobre la repercusión del dengue en grávidas cubanas es el reporte de las observaciones de Bernal, ¹⁸ lo que fue referido en la introducción.

Durante la epidemia por VDEN-1 ocurrida en 1977, en Santiago de Cuba, Tudela y colaboradores ⁵² en 348 recién nacidos de madres con cuadro clínico de dengue durante el embarazo describen el diagnóstico de dengue por cuadro clínico en las madres, no confirmado por laboratorio; y reportan en el 8,6 % de los neonatos las siguientes alteraciones: desnutrición intrauterina (25,3 %), hiperbilirrubinemia (22,9 %), trombocitopenia (17,1 %), lesiones óseas dadas por zonas sin calcificación (14,3 %) y embriopatía (2,9 %), esta última expresada por microcefalia, catarata y cardiopatía. Estos autores, a pesar de no haber podido comprobar con certeza la infección, concluyen que las afecciones

más importantes en los recién nacidos fueron la trombocitopenia, las lesiones óseas y la embriopatía, y le restan validez a su hallazgo más frecuente, la desnutrición intrauterina. Las lesiones óseas y la embriopatía no han sido demostradas en otras investigaciones sobre el tema.

Es criterio de este investigador, que no se puede afirmar que el VDEN-1 sea el responsable de estos resultados en los neonatos por carecer de estudio de laboratorio para la confirmación de la infección por el virus del dengue.

El primer informe en Cuba sobre un estudio clínico serológico efectuado en madres y perinatos que sufrieron dengue, es el estudio de Cantelar de Francisco y Molina.¹⁹ En este trabajo preliminar, sus autores aluden a la poca información pertinente y disponible hasta esa fecha, citan varias comunicaciones: la de Sala Ginebreda, quien en 1962 consideró que el dengue podía ser causa de embriopatía gestativa; la de Thalhammer en 1970, cuando ese autor describe el caso clínico de una niña con retraso mental, afectada por el fenómeno digito-ocular como consecuencia de la infección por dengue en la madre durante la gestación; y la de la OPS en 1974, donde se plantea que no ha sido suficientemente explorada la posibilidad de anomalías congénitas causadas por esos virus. La investigación antes referida es un estudio de casos y controles, y se observa que en el 34 % de los recién nacidos existen anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación (IH) y fijadores de complemento (FC), sugestivos de la infección viral por dengue, según ellos, dependientes de la IgG por transferencia placentaria. Ninguno de los niños y niñas del grupo de estudio presenta malformación congénita evidente ni alteración de la salud, así

como tampoco se observa diferencia significativa al contrastar su peso al nacer con el de los controles.

Por su parte, Fernández y colaboradores⁵³, señalan en un estudio descriptivo sobre determinaciones inmunológicas de dengue, en una muestra aleatoria de 59 gestantes en Ciudad de La Habana, cuyos partos se producen entre los 5 - 9 meses después de la epidemia por VDEN-2 en 1981, identificaron anticuerpos IH y FC en el niño al nacer. En su casuística, 22 % de las madres y 29 % de los recién nacidos presentaron anticuerpos IH para los virus del dengue. Además, en 4 sueros de los neonatos se observa la presencia de anticuerpos IgM a dengue, lo que sugiere la infección reciente por este agente durante su permanencia en el útero.

En un estudio descriptivo, transversal y prospectivo de 80 gestantes con dengue, seleccionadas de un total de 168 presumiblemente afectadas por ese proceso, atendidas en el Hospital General “Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso” de Santiago de Cuba durante el trimestre de junio-agosto de 1997, el diagnóstico se estableció en unos casos mediante la determinación de anticuerpos IgM y en otros sobre la base del cuadro clínico epidemiológico. La investigación refleja que las manifestaciones clínicas de la enfermedad en las embarazadas, son similares a las del resto de la población y que su forma hemorrágica incrementó la morbilidad y mortalidad materno-perinatal. ⁶

1.3.3 Fisiopatología del dengue en el embarazo.

Los cambios fisiopatológicos están mediados por las condiciones de la inmunología en la gestación, donde se presenta un estado de tolerancia y una

especial respuesta inmunológica.^{54, 55} A criterio del autor de esta tesis la existencia de un estado de tolerancia inmunológica permite no rechazar el embarazo como un semi-aloinjerto, sin dejar de activar sus mecanismos de defensa ante una infección, en este caso por el virus del dengue; ésta se produce en una forma atenuada, y por lo tanto los cambios sistémicos de la enfermedad se expresan en un cuadro clínico de forma leve en la mayoría de los casos; por lo que, las formas graves del dengue se observan con menor frecuencia en comparación con el resto de la población enferma con dengue.

III. METODOLOGÍA GENERAL

III. METODOLOGÍA GENERAL.

III.1 Diseño general de la investigación.

El cuerpo de la tesis está formado por cuatro estudios que combinan diferentes diseños metodológicos. Estos constituyen el resultado de la observación y análisis de la evolución del dengue por VDEN – 3 en mujeres gestantes y no gestantes, en ocasión de epidemia de dengue en la Ciudad de Santiago de Cuba entre abril y noviembre de 2006. El marco temporal de la investigación abarcó de abril de 2006 hasta noviembre 2007.

III.2 Selección del área de estudio

Los estudios se realizan en el Municipio de Santiago de Cuba, por ser la población citadina la afectada por dengue y por la connotación social que representa la infección en el embarazo. Durante el periodo de abril a noviembre del 2006, en la ciudad, se observó una tasa de incidencia de la enfermedad en población general de 23,4 por 1000 habitantes, todas al VDEN-3, siendo la tasa de incidencia en mujeres en edad fértil de 27,73 por 1000 habitantes de ese grupo poblacional. Se presentó en las gestantes una tasa de incidencia de 21,1 por 1000 grávidas en el territorio, mientras en las mujeres en edad fértil no gestantes la incidencia alcanzó 27,76 por 1000 mujeres en edad fértil no embarazadas.

El índice de bajo peso al nacer en la población general fue del 5,7 %, y tuvo un ligero incremento porcentual de 6,6% en los nacimientos de las mujeres que padecieron el dengue durante el embarazo. Cuando se analizó la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) según los patrones antropométricos en el recién

nacido de Dueñas y colaboradores,⁵⁶ los nacimientos en población general con RCIU fue de 2,7 % y en los nacimientos de madres que sufrieron dengue por VDEN-3 en el embarazo la RCIU se observó un 10,0%.

Ante estos datos de morbilidad por el dengue en la Ciudad de Santiago de Cuba se organizaron los servicios de Obstetricia para atender a las gestantes con dengue y se desarrolló un proyecto de investigación acerca de la repercusión del dengue sobre el embarazo y el producto de la concepción, sus principales resultados son expuestos a continuación en cuatro artículos publicados que se exponen como capítulos.

Fue seleccionado el Hospital General “Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso”. Porque este centro cuenta con un servicio de obstetricia que tiene los recursos necesarios para la atención integral de los casos desde formas leve a graves y complicadas al ser un hospital general. Para atención a las mujeres embarazadas en la provincia, se organizó un protocolo para atención de dengue y embarazo aprobado por la Vice dirección de Atención Médica de Santiago de Cuba el 11 de junio de 1997, y que se fue actualizando a la luz de los avances del conocimiento. Su confección y actualización fue realizada por el grupo provincial de obstetricia y ginecología, del cual el autor de este trabajo es miembro, para la atención a las gestantes con sospecha de dengue. La atención a las embarazadas con esta patología lo desarrollo un equipo multidisciplinario conformado por especialistas en ginecología y obstetricia, medicina interna, intensivistas, imagenólogos y hematólogos; que garantizaron el diagnóstico y la conducta terapéutica; así como la discusión de todos los

casos en una comisión de expertos del nivel provincial con la asesoría de expertos nacionales.

III.3 Universo de estudio

El universo de estudio estuvo constituido por 1 469 gestantes, del municipio de Santiago de Cuba.

III.4 Marco metodológico y organización de la investigación

Los estudios desarrollados tienen diseños epidemiológicos independientes, pero todos se realizaron con la finalidad de proporcionar un cuerpo de evidencias sobre la infección por los virus del dengue en mujeres gestantes y no gestantes a partir de la ocurrencia de un brote por el VDEN - 3.

Estas evidencias se presentaron en cuatro acápite donde se muestran los resultados y la discusión particular cada uno de los cuales se corresponde con un artículo científico publicado por el autor y están en correspondencia con cada objetivo de investigación planteado, organizados con la siguiente lógica:

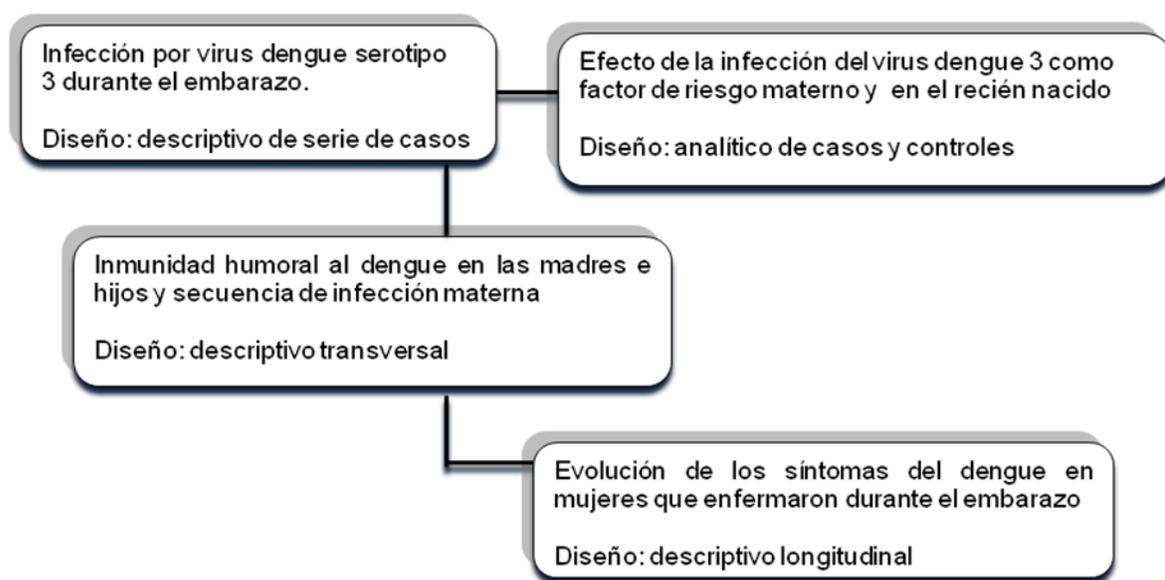


Figura 1. Secuencia de estudios realizados. Epidemia de dengue 3 ocurrida en la Ciudad de Santiago de Cuba entre abril y noviembre de 2006.

III.4.1 Definiciones y conceptos principales.

Diagnóstico de infección por dengue.

El diagnóstico de infección por dengue utilizado en esta investigación se basó en los criterios establecidos por el MINSAP durante la epidemia de dengue. Se realizó mediante los siguientes métodos: Serológico: IgM positiva para dengue mediante la técnica ELISA de captura de anticuerpos IgM. Fueron confirmados por IgG todos los casos. ⁵⁷

Definición de caso con dengue.

Se definió como caso de dengue a toda gestante con cuadro clínico característico o sospechoso de la enfermedad, además del criterio epidemiológico por haber vivido o haber estado en algún lugar con otros casos confirmados en el periodo de 10 días precedentes y tuviera diagnóstico de infección por dengue con IgM positiva y confirmada por IgG. ⁵⁷

III.5 Recolección de la información.

Los procedimientos para la recolección de la información se detallan en los cuatro acápites antes mencionados donde se ofrece una descripción de los aspectos metodológicos de cada estudio.

III.6 Análisis de la información.

Para el análisis de la información de los diferentes estudios se utilizaron medidas descriptivas como frecuencias absolutas y relativas. Se utilizaron diferentes pruebas estadísticas para determinar la significación y se calcularon intervalos de confianza de acuerdo a los objetivos de cada trabajo. La información se procesó en el paquete estadístico SPSS versión 11.5 para Windows.

III.7 Aspectos éticos.

En la presente investigación se tuvieron en cuenta los principios bioéticos y pautas concebidos cuando en ella participan seres humanos, a saber: Código de Núremberg desde 1947, la Declaración de Helsinki, en Finlandia, promulgada desde 1964 aprobada en Tokio, Japón; en octubre de 1975, la 35va en Venecia, Italia; en octubre de 1983; la 41va en Hong Kong, en septiembre de 1989 así como en la 52va Asamblea General de Edimburgo, Escocia, en octubre del 2000; 53 va Asamblea General, Washington, DC, EE.UU., en octubre de 2002; 55 va Asamblea General, Tokio, Japón, en octubre de 2004; 59 va Asamblea General, Seoul, la República de Corea, en octubre de 2008; 64va Asamblea General, Fortaleza, Brasil, en octubre de 2013. ⁵⁸

También se cumplió con lo normado en otros documentos al respecto tales como: las Pautas Internacionales para la Investigación biomédica en seres humanos propuestas en 1982 en el Consejo de Organizaciones Internacionales de las Ciencias Médicas y la OMS. ^{59, 60}

A los pacientes que participaron en la investigación se les informó lo relacionado con la investigación, explicándoles los riesgos que podían tener a partir de algunos procedimientos, en especial al tener que someterse a la venipuntura de la vena yugular, para conocer la presencia de IgG en el hijo entre los 10 y 12 meses de nacidos y se tomó por escrito su consentimiento informado en presencia de un testigo (**Anexos 2 y 3**).

El proyecto de investigación fue aprobado por el Comité de Ética del Hospital General “Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso” y transitó para su aprobación en la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba y por el Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente (CITMA).

Se aseguró que se mantendría la confidencialidad de los datos durante la gestión y el análisis de la información. Nunca se hizo referencia al nombre ni las iniciales de paciente alguna, y la información estuvo siempre protegida mediante *password* en los equipos de computación donde estuvo guardada. De igual modo se garantizó que las participantes fueran informadas sobre los resultados de los estudios y se ofreciera atención especializada o referencia de considerarse necesario.

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

IV. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

IV.1. EVOLUCIÓN CLÍNICA DEL DENGUE SEROTIPO 3 EN MUJERES EMBARAZADAS Y NO EMBARAZADAS.

En: López Barroso R, Deulofeu Betancourt I, Fayad Saeta Y, Macías Navarro MM. Comportamiento del dengue serotipo 3 durante el embarazo Rev. Cub. Obst. Y Ginec.2009; 35 (4) 20 – 29.

IV.1.1 Descripción de la investigación.

La infección por el virus del dengue en la embarazada afecta a la madre y al feto, poniendo en riesgo la vida de ambos, sin embargo, existe un insuficiente conocimiento del comportamiento clínico de la infección por este virus en el embarazo, por lo que se hace necesario investigar y buscar medidas que minimicen el riesgo de muerte por dicha causa.

En el presente estudio se reúnen los hallazgos clínicos y de laboratorio en 31 embarazadas con el diagnóstico clínico confirmado de infección por VDEN - 3 durante la epidemia de 2006.

IV.1.2 Métodos

Se realizó una investigación descriptiva de serie de casos con el fin de caracterizar la evolución clínica de la infección por VDEN - 3 en mujeres en edad fértil, con una valoración según la presencia del embarazo durante un brote de dengue 3 en Santiago de Cuba en 2006. El estudio incluyó el total de 31 gestantes y 69 mujeres no gestantes, con el diagnóstico confirmado de dengue. Se estudiaron todos los casos confirmados por IgM e IgG de las gestantes que sufrieron la enfermedad durante el embarazo (31) y se extrajo una muestra de no gestantes con diagnóstico confirmado de la infección pareada según edad y área

de salud (69). El cálculo del tamaño de la muestra fue de 69, teniendo en cuenta una proporción a priori de manifestación de los síntomas en el 99 %, una diferencia máxima permisible del 2 % y una confiabilidad del 95 %. Los casos se clasificaron según OMS de 1997. ⁶¹

Se estudiaron variables del cuadro clínico, relacionadas con los días de aparición y de evolución; además de resultados del laboratorio y de imagenología. (**Anexos 4, 5 y 6**) Se calcularon medidas de tendencia central como media e intervalos de confianza al 95 % para las variables cuantitativas; las cualitativas se organizaron en distribuciones de frecuencias. Para la comparación entre grupos se utilizó el Test de X^2 de independencia y homogeneidad teniendo en cuenta un nivel de significación de 0,05.

IV.1.3 Resultados.

La edad de las gestantes y no gestantes fluctuó entre 18 y 48 para una media de 28 años. La patogenia de la enfermedad ha sido abordada en relación con diversos factores del huésped como la edad, el sexo y color de la piel; con el control de las dos primeras variables bastaría analizar comportamiento según el color de la piel de estos grupos estudiados, como se observa en **Tabla 1**. El color de la piel no marcó diferencias significativas entre los grupos, con predominio del mestizaje y porcentajes de 54,8 y 65,2 en gestantes y no gestantes respectivamente, similar al dato aportado por el Censo de Población en el municipio de Santiago de Cuba para las mujeres en edad fértil. ⁶² Los valores más bajos de la infección se encontraron en la población de piel negra (9,68 % y 13,04 % en gestantes y no gestantes respectivamente).

Tabla 1. Pacientes según color de la piel y grupos de estudio. Municipio de Santiago de Cuba, 2006.

Color de la piel	Embarazadas con dengue		No embarazadas Con dengue		Población Femenina en edad fértil *	
	No	%	No	%	No.	%
Blanco	11	35,5	15	21,7	36432	26,3
Mestizo	17	54,8	45	65,2	73234	52,9
Negro	3	9,7	9	13,0	28741	20,8
Total	31	100,0	69	100,0	138407	100,0

$X^2= 2,12$ $p= 0,34$

*Según censo de población Municipio de Santiago de Cuba 2002

Los antecedentes patológicos personales se distribuyeron homogéneamente en ambos grupos; específicamente el antecedente de asma bronquial no se observó en las gestantes y fue de un 6% para el otro grupo; la hipertensión crónica se observó en un 3,2% y 4,3% para embarazadas y no embarazadas respectivamente; un 50% en cada grupo presentó anemia y no se reportó ningún caso de anemia falciforme.

En la **Tabla 2** se presenta la clasificación clínica de los casos, se mostró en las embarazadas la forma leve en el 90,3 % y de estas el 3,2 % tuvo manifestaciones hemorrágicas, mientras en las no gestantes la forma leve fue similar con el 91,3 % y las manifestaciones hemorrágicas llegaron al 8,7 %. La forma severa con la fiebre hemorrágica dengue porcentualmente fue de 9,7 % en las gestantes y de 4,3 % en las no gestantes.

Tabla 2. Pacientes según clasificación clínica del dengue serotipo 3 y grupos de estudio. Municipio de Santiago de Cuba, 2006.

Clasificación clínica del dengue	Embarazadas		No embarazadas	
	No	%	No	%
FI	0	0,0	2	2,9
FD	27	87,1	55	79,7
FDCH*	1	3,2	6	8,7
FHD	2	6,5	3	4,3
FHD/SSD	1	3,2	0	0,0
Total	31	100,0	69	100,0

* $\chi^2 = 2,83$

$p = 0,0921$

Prueba exacta de Fisher= 0.0972

Predominaron las formas leves de la enfermedad en ambos grupos, a expensas de la FD con porcentajes de 90,3 y 91,3% para embarazadas y no embarazadas respectivamente. Para la FD con manifestaciones hemorrágicas se muestra un ligero incremento de su valor porcentual en el grupo de no gestantes (8,7 vs 3,2). Por otro lado, los signos de extravasación de plasma y trombocitopenia, que llevaron a la clasificación de FHD y FHD/SSD predominaron en un 9,7 % en las embarazadas y solo se reportó en el 4,3 % en las no gestantes.

La frecuencia de los síntomas del cuadro clínico de las mujeres gestantes y no gestantes con el dengue 3 se observa en la **Tabla 3**. Los síntomas que se observaron además de la fiebre (100 %), con mayor frecuencia fueron: cefalea (93,5 % contra 95,7%), mialgias (80,6% contra 76,9 %), artralgias (80,6 % contra 69,6 %). Así como la prueba del lazo en el 100% de las gestantes contra el 75,0 % de las no gestantes. El cuadro clínico se comportó de manera muy similar en ambos grupos; en las embarazadas fue menos frecuente el dolor

retrocular (61,1 % vs 73,9 %), las náuseas (11,1 vs 15,9) y el sangramiento genital (0 % vs 5,8 %); por otro lado, la prueba del lazo positiva (100 % vs 75,4 %), las artralgias (80,6 % vs 69,6 %), la hemoconcentración (52,8 % vs 43,5 %), el edema perivesicular (22,2 % vs 13,0 %) y las diarreas (13,9 % vs 5,8 %) predominaron en este grupo. Las diferencias encontradas en el edema perivesicular, el derrame pericárdico y la ascitis hacen suponer una mayor permeabilidad capilar durante el embarazo. Solo se encontró diferencia significativa entre los grupos para la prueba del lazo positiva ($p < 0,05$), lo que puede estar relacionado con los cambios del sistema vascular en el embarazo.

Tabla 3. Pacientes según síntomas y signos en grupos de estudio. Municipio de Santiago de Cuba, 2006.

Síntomas y signos	Embarazadas (n=31)		No embarazadas (n=69)		P
	No	%	No	%	
Cefalea	29	93,5	66	95,7	0,64
Dolor retrocular	19	61,3	51	73,9	0,19
Mialgias	25	80,6	53	76,8	0,67
Artralgias	25	80,6	48	69,6	0,25
Nauseas	3	9,7	11	15,9	0,41
Vómitos	7	22,5	11	15,9	0,43
Dolor abdominal	4	12,9	11	15,9	0,69
Diarreas	4	12,9	4	5,8	0,22
Eritema localizado	3	9,7	5	7,2	0,67
Eritema generalizado	4	12,9	5	7,2	0,35
Petequias	1	3,2	3	4,3	0,60
Prueba del lazo (+)	31	100	52	75,4	0,00
Sangrado genital	0	0,0	4	5,8	-
Sangrado de encías	3	9,7	3	4,3	0,30
Epistaxis	1	3,2	1	1,4	0,63
Prurito	3	9,7	5	7,2	0,67
Hemoconcentración	16	51,6	30	43,5	0,45
Plaquetopenia	3	9,7	3	4,3	0,30
Hepatomegalia *	3	9,7	9	13,2	0,62
Ascitis *	3	9,7	4	5,3	0,41
Derrame pericárdico *	1	3,2	2	2,9	0,94
Edema peri-vesicular*	7	22,6	9	13	0,22

* Según ecografía

En la **Tabla 4** se presentan algunos síntomas y signos según el promedio de días de evolución, señalando los síntomas que caracterizan la enfermedad, el promedio de duración fue diferente entre embarazadas y no embarazadas: fiebre (2,83 contra 3,51), cefalea (2,28 contra 3,48), dolor retrocular (1,56 contra 2,62) y mialgias (2,26 contra 2,9).

Tabla 4. Pacientes según días de evolución de algunos síntomas y signos y grupos de estudio. Municipio de Santiago de Cuba, 2006.

Síntomas y signos	Embarazadas n=31		No embarazadas n=69	
	Media	IC (95%)	Media	IC (95%)
Fiebre	2,83	2,45-3,42	3,51	3,17-3,84
Cefalea	2,28	1,83-2,73	3,48	3,13-3,82
Dolor retrocular	1,56	1,02-2,09	2,62	2,15-3,10
Mialgias	2,26	1,73- 2,78	2,9	2,46-3,36
Artralgias	2,26	1,73-2,78	2,7	2,20-3,19
Diarreas	0,46	0,0-1,0	0,1	0,0- 0,23
Sangrado de encías	0,19	0,0-4,2	0	0
Sangrado digestivo	0,03	0,0- 0,09	0,33	0,0-1,19
Prueba del Lazo positiva	2,16	1,91-2,40	1,83	0,0- 4,17
Sangrado genital	0	0	0,5	0,0- 1,79

De manera general se aprecia una evolución más corta de la enfermedad durante el embarazo, excepto para la diarrea, el sangrado de las encías y la prueba del lazo positiva. Los intervalos de confianza obtenidos para la duración de los cuatro síntomas fundamentales que nos describen el cuadro clínico de la enfermedad (fiebre, cefalea, dolor retrocular y las mialgias) expresan diferencias relevantes en la distribución entre ambos grupos. Es importante resaltar que, a pesar de la diferencia encontrada en los porcentajes de prueba del lazo positiva, no fue significativa la duración entre grupos durante la evolución de la enfermedad.

Para ambos grupos el promedio de leucocitos fue superior a 5 000, solo el límite inferior del intervalo de confianza de las no embarazadas se encontró por debajo del punto de corte de la leucopenia. Nótese que en las embarazadas existió una media que supera en 2 000 al otro grupo y que la variabilidad fue menor para ellas (30 vs 31,4)

Se exploraron otros estudios de laboratorio clínico como hemoglobina, hematocrito, conteo de plaquetas y enzimas hepáticas los cuales no arrojaron diferencias entre los grupos. El ultrasonido mostró igual comportamiento.

IV.1.4 Discusión.

Diversas investigaciones en Cuba, África y Haití han intentado comprender la patogenia de la enfermedad en función del color de la piel y se ha encontrado que la multiplicación viral es mucho más intensa en macrófagos de personas de color blanca la piel, en presencia de anticuerpos en comparación con las personas de la raza negra; no se observa en ellas la inmuno-amplificación en presencia de ellos.⁶³ Nuestras estadísticas reportaron un predominio de la enfermedad en las mestizas, que se justifica por estar compuesta por elevada carga genética de las razas europoides y australoides. Nótese que el porcentaje de la población santiaguera femenina en edad fértil con color negro y blanco de piel es muy similar (20,77 % y 26,32 % respectivamente), sin embargo, la incidencia del dengue durante el embarazo fue alrededor de 4 veces más frecuente para los blancos. Este hallazgo corrobora el efecto protector de la raza negroide, descrito por diversos investigadores y además el hecho de que

se presente en menor cuantía en el embarazo sugiere un efecto protector adicional debido a esta condición.

Los cambios hematológicos propios del embarazo, donde predomina la hipercoagulabilidad de la sangre, pueden favorecer el cuadro clínico de la enfermedad al disminuir las manifestaciones hemorrágicas y explicar, por ende, las formas leves que presentaron las gestantes; además de una mayor permeabilidad vascular que se presenta durante él y que puede estar reforzado por la infección. En otros estudios se aborda que puede estar en relación con el incremento de la volemia y la disminución de la presión coloido-osmótica durante el embarazo y también por la terapéutica empleada según el protocolo asistencial.^{6, 64}

Algunos reportes señalan resultados de la prueba del lazo positiva en menor cuantía para ambos grupos. En estudio de publicado en MEDISAN ⁶ (40,0 % de positividad en gestantes) y Díaz y colaboradores ⁶⁵ (43,6 % en población adulta); esto puede estar en relación con la presencia de un daño vascular que se produce durante la infección y que es favorecido por los cambios propios del embarazo. La plaquetopenia aparece reportada en casuística de pacientes con dengue (gestantes y población general), ^{6, 65, 66} mientras en este estudio su presencia fue baja, lo que afirma las diferencias que expresa cada epidemia o brote en particular.

Los días de evolución de los síntomas en ambos grupos se presentaron de modo similar al estudio presentado en VIII Congreso Centroamericano y del Caribe en Ciudad de la Habana en el 2007 ⁶⁷ y avalan investigaciones

anteriores que se pronuncian a favor de que el cuadro clínico del dengue serotipo 3 durante el embarazo evolucione en menos tiempo.

La enfermedad manifiesta habitualmente una leucopenia, como se encuentra en los estudios de Díaz y colaboradores ⁶⁵ (Leucocitos: 3698, IC = 3278 – 4109 con $p < 0,0001$) y se ha establecido la leucopenia como criterio diagnóstico para la Organización Mundial de la Salud. En esta casuística se encontraron resultados que discrepan con tal afirmación y es útil recordar que en los cambios propios del embarazo aparece el incremento de los leucocitos entre 10 000–12 000 y puede llegar a 15 000.

V. 2. REPERCUSIÓN DEL DENGUE SEROTIPO 3 SOBRE EL EMBARAZO Y PRODUCTO DE LA CONCEPCIÓN.

En: López Barroso R, Deulofeu Betancourt I, Fayad Saeta Y, Macías Navarro MM, Delgado Guerra G. Repercusión del dengue serotipo 3 sobre el embarazo y producto de la concepción Rev. Cub. Obst. Y Ginec.2010; 36 (2).

IV.2.1 Descripción de la investigación.

En 2006 se reportó un brote por dengue 3 en Santiago de Cuba, se confirmó la enfermedad en 31 embarazadas. El análisis del cuadro clínico que desarrollaron sugiere una menor severidad, cuando se compara con el cuadro clínico por dengue en mujeres en edad fértil, por lo que nos motivó realizar la presente investigación con el objetivo de Identificar el efecto de la infección por el VDEN – 3 como factor de riesgo en gestantes.

IV.2.2 Métodos.

Se realizó una investigación de casos y controles, con el fin de identificar el efecto de la infección del virus dengue 3 como factor de riesgo en los resultados maternos perinatales de las gestantes que sufrieron la enfermedad durante el embarazo. Periodo de estudio abarcó de abril 2006 a mayo 2007.

El grupo de riesgo estuvo conformado por 30 gestantes que sufrieron el dengue en la provincia de Santiago de Cuba durante el brote de abril a noviembre de 2006 y cuya infección confirmada mediante la detección de anticuerpos a través de IgM por UMELISA y ELISA de captura. Hubo un caso que se trasladó vivir en la Habana de los 31 casos iniciales. El grupo no riesgo se seleccionó a razón 1:2, pareados según la maternidad donde ocurrió el parto. Se realizó un análisis univariado para corroborar la relación entre las patologías asociadas al embarazo, los eventos durante el mismo y el parto y los resultados del recién

nacido. (**Anexo 7**) Para establecer la diferencia entre grupos se utilizó la prueba de X^2 y se tuvo en cuenta un nivel de significación igual a 0,05.

IV.2.3 Resultados.

La casuística estudiada estuvo conformada por 30 gestantes que sufrieron la infección por dengue 3 durante el embarazo y 56 gestantes que no se infectaron con este virus. Los resultados se muestran en las tablas que aparecen a continuación.

La **Tabla 5** muestra que la infección vaginal (60 % vs 51,8 %), la anemia (50 % vs 50 %), la hipertensión arterial crónica (3,3 % vs 5,4 %), la pre-eclampsia (0 % vs 3,6 %) y la hipertensión arterial tardía (0 % vs 3,6 %) fueron en orden de frecuencia las patologías halladas para gestantes con dengue y sin dengue respectivamente. No se observaron diferencias estadísticas significativas.

Tabla 5. Pacientes con enfermedades concomitantes o asociadas al embarazo en presencia o ausencia del dengue. Municipio de Santiago de Cuba, 2006.

Enfermedades concomitantes o asociadas	Gestantes				Estadísticos	
	Con dengue n=30		Sin dengue n=56		X^2	P
	No	%	No	%		
Infección vaginal	18	60,0	29	51,8	0,532	0,466
Anemia	15	50,0	28	50,0	0	0,0
Hipertensión arterial crónica	1	3,3	3	5,4	0,18	0,671
Preclampsia	0	0,0	2	3,6	0	0,0
Hipertensión arterial tardía	0	0,0	2	3,6	0	0,0

En orden de frecuencia la amenaza de parto pretérmino se observó en el 13,3 % del grupo con dengue contra el 3,6 % del que no enfermó, con diferencias altamente significativas entre ambos, seguido del sufrimiento fetal con un porcentaje de 10 para el grupo de riesgo, que está ausente en el otro grupo. La placenta durante el cuadro clínico de la enfermedad mostró aumento de su ecogenicidad y de su grosor (según detección por ecografía) en 2 casos en el grupo de riesgo para el 6,7%(**ver Anexo 8, Figura 2**). El resto de los eventos no mostró diferencias importantes. (**Tabla 6**). Un feto presentó hepatomegalia y ascitis durante el cuadro de dengue (**Ver Anexo 8, Figura 3**)

Tabla 6. Pacientes según complicaciones perinatales y grupos estudio. Municipio de Santiago de Cuba, 2006.

Complicaciones perinatales	Gestantes				Estadísticos	
	Con dengue n=30		Sin dengue n=56			
	No	%	No	%	X ²	P
Amenaza de parto pretérmino	4	13,3	2	3,6	18,89	0,00
Sufrimiento fetal	3	10,0	0	0,0	0	0,0
Morfología placentaria alterada*	2	6,7	0	0,0	0	0,0
Crecimiento fetal afectado*	1	3,3	1	1,8	0,206	0,65
Perfil biofísico alterado*	0	0,0	1	1,8	0	0,0

*Según ecografía

El parto distócico predominó en los casos con dengue con un incremento porcentual de 19 (33,3 % vs 14,3 %); se constató una diferencia significativa con valor de $X^2=4,283$ y una $p=0,039$. El análisis de riesgo mostró que el parto distócico fue alrededor de 3 veces más frecuente en las mujeres que sufrieron el dengue en el embarazo con una oscilación del riesgo entre 1,03 y 8,7 para un 95 % de confiabilidad. (**Tabla 7**)

Tabla 7. Pacientes según tipo de parto y grupos estudio. Municipio de Santiago de Cuba, 2006.

Tipo de Parto	Gestantes				Total	
	Con dengue n=30		Sin dengue n=56		No	%
	No	%	No	%		
Eutócico	20	66,7	48	85,7	68	79,1
Distócico	10	33,3	8	14,3	19	20,9
Total	30	100,0	56	100,0	86	100,0

$X^2= 4,283$ $p=0,039$ $RR=3$ $IC (95\%)$ 1,03- 8,71

Todas las causas de parto distócico tuvieron un comportamiento similar entre ambos grupos, excepto para el sufrimiento fetal que solo se presentó en el grupo de riesgo y con un porcentaje igual a 10. (**Tabla 8**)

Tabla 8. Pacientes según causas de parto distócico y grupos de estudio. Municipio de Santiago de Cuba, 2006.

Causas de Parto Distócico	Con dengue n=30		Sin dengue n=56	
	No	%	No	%
Sufrimiento Fetal Agudo	3	10,0	0	0,0
Cesárea anterior	2	6,7	4	13,3
Situación transversa	2	6,7	0	0,0
Desproporción céfalo pélvica	1	3,3	1	3,3
Inducción fallida	1	3,3	1	3,3
Preclampsia grave	0	0,0	1	3,3
Pelviano	0	0,0	1	3,3
Espátula	1	3,3	0	0,0
Total	10	33,3	8	26,7

El estado de salud de los recién nacidos muestra que la restricción del crecimiento intrauterino (RCIU) fue más frecuente en los hijos de madres que sufrieron la infección del dengue, se obtuvo un incremento para el grupo de riesgo (10,0 % vs 3,6 %) con diferencias altamente significativas. (**Tabla 9**)

Tabla 9. Pacientes con crecimiento intrauterino restringido y grupos de estudio. Municipio de Santiago de Cuba, 2006.

Resultados de RCIU	Con dengue n=30		Sin dengue n=56	
	No	%	No	%
RCIU (Dueñas)	3	10,0	2	3,6
Total	30	100,0	56	100,0

$X^2= 19,86$

$p= 0,000$

IV.2.4 Discusión.

Varios autores reportan la asociación entre la pre-eclampsia y el dengue: Chye y colaboradores la mitad de las gestantes en Malasia,⁷⁰ Buyanvejchevin y colaboradores 1/3 en Bangkok (Tailandia) ,⁷¹ Restrepo y colaboradores 1/12 en Medellín (Colombia)⁷² y otros como Castellanos y colaboradores⁷³ y Chichilla y colaborador.⁷⁴ En esta investigación se mostró la enfermedad solo en el grupo de no riesgo y en un porcentaje acorde al que se espera durante el embarazo. La misma situación se presentó para la hipertensión arterial tardía.

A pesar de que Restrepo y colaboradores publican un 5,1 % de abortos en Colombia durante 2002 en casos con dengue⁷⁵ y este mismo autor y sus colaboradores en otro de sus estudios muestra resultados de un 8,6 % de abortos; ⁷² Cantú y colaboradores presentan en 17 casos confirmados de dengue, 3 abortos con dengue hemorrágico para un 17,6 %.⁷⁶ El parto pretérmino es un evento reportado por la literatura como Restrepo y colaboradores con el 12,5 % de los casos con dengue.⁷² Carles y colaboradores en la Guyana Francesa reporta como el mayor efecto del dengue el parto pretérmino en el 55 % de los casos con dengue durante el embarazo.⁷⁷ Mientras nuestra casuística no muestra el aborto, ni el parto pretérmino,

situación que puede estar explicada por el protocolo de atención diseñado para estos casos en nuestro hospital. En el estudio de Restrepo y colaboradores muestra un 25 % de amenaza de parto pretérmino contra un 16,6 % en su grupo control.⁷²

La etiología del sufrimiento fetal pudiera estar relacionada con la disfunción placentaria que se produce durante la infección del virus del dengue 3, que al igual que en otras infecciones puede producir daño en los tejidos placentarios. Hasta el momento no existe reporte anterior con esta observación e inferimos que la infección por el virus del dengue es capaz de producir daño tisular en la placenta lo que la hace disfuncional y se traduce como sufrimiento fetal en el trabajo de parto. Los trabajos revisados exponen sus estadísticas con el sufrimiento fetal: Restrepo y colaboradores publican un 21,6 % de sufrimiento fetal con diferencia significativa con su grupo de no expuestos al dengue ($p: 0,0026$);⁷⁵ no obstante en otro de sus estudios reporta solo el 3 % de sufrimiento fetal en los casos con dengue durante el embarazo⁷⁸ y Carles y colaboradores el 4 %.⁷⁷

La placenta patológica por ultrasonido se explica por el daño tisular antes mencionado producido por la infección viral. Estas evidencias no han sido reportadas en la literatura revisada.

Como se puede apreciar los elementos que evalúan el estado de la función placentaria, se mostraron hacia una expresión de disfunción en los casos, no aparecieron en los controles, y como expresión final se diagnosticó la presencia del sufrimiento fetal intraparto, lo que está en correspondencia con algunos reportes de la literatura consultada.^{75, 77, 78}

Esto puede deberse a la disfunción placentaria presente en la población de gestantes que sufrió el dengue en el embarazo y se constata a través de las imágenes ultrasonográficas valoradas en la tabla 2. En la literatura revisada encontramos que Restrepo y colaboradores⁷⁵ describen presencia de sufrimiento fetal en los casos con dengue con una prueba exacta de Fisher de 0,002 con relación a las gestantes sin dengue. La presencia de parto distócico con mayor frecuencia entre los casos del grupo de riesgo, por padecer el dengue, está relacionada con la afección placentaria ya descrita anteriormente. El crecimiento intrauterino restringido se presenta en el 4 % de los embarazos, por lo tanto la infección por el virus del dengue condicionó un incremento de este evento; nótese que para el grupo control este porcentaje fue muy similar al previsto según la clasificación de Dueñas y colaboradores.⁵⁶ El papel de la placenta de garantizar el crecimiento fetal está demostrado en toda la literatura revisada; ^{43, 79} por lo tanto el daño que se produce durante la infección por el virus del dengue consideramos es la causa de la manifestación de restricción del crecimiento fetal en los casos que sufrieron dengue.

En busca de la explicación de los resultados anteriores, en las 5 causas encontradas de la distocia del parto, solo marca la diferencia la aparición del sufrimiento fetal. De este análisis se puede inferir que tal diferencia puede estar dada por la disfunción placentaria que se manifiesta como sufrimiento fetal en las gestantes que sufrieron la infección como anteriormente se ha señalado.

IV.3. RESPUESTA INMUNOLÓGICA HUMORAL DEL NIÑO Y MADRE ANTE LA INFECCIÓN POR DENGUE SEROTIPO 3 EN EL EMBARAZO Y SECUENCIA DE INFECCIÓN.

En: López Barroso R, Macias Navarro MM, Guzmán Tirado MG, Álvarez Vera M. Secuencia de infección viral asociada al embarazo durante brote de dengue en Santiago de Cuba, 2006 Revista Cubana de Medicina Tropical. 2011; 63(2)

IV.3.1 Descripción de la investigación.

En La Habana, durante 2001-2002 se produjo otro brote epidémico causado por el serotipo 3. De esta población afectada se investigó el cuadro clínico en el embarazo y se evidenció un comportamiento a formas más leves que la población femenina en edad fértil.⁶⁷ Con este mismo serotipo se produjo un nuevo brote en la Ciudad de Santiago de Cuba, situación que motivó la realización de la presente investigación, con el objetivo de conocer la inmunidad de la madre y el niño, así como determinar las secuencias de infección viral asociadas a la enfermedad en estas gestantes.

IV.3.2 Métodos.

Se realizó un estudio descriptivo transversal con el fin de caracterizar la inmunidad a dengue en las madres e hijos después de 10 a 12 meses de nacidos, así como conocer la influencia de determinadas secuencias de infección virales en las embarazadas que sufrieron la enfermedad durante la epidemia de dengue 3, en Santiago de Cuba, de abril a noviembre de 2006. Se estudiaron las muestras de suero de 25 madres que sufrieron infección confirmada por dengue 3, durante la gestación y la de sus hijos, al cabo de 10 a 12 meses de nacidos. Las muestras tomadas se enviaron al Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí” cumpliendo todos los requisitos de

conservación y transporte para su análisis posterior. Se determinaron los títulos de IgG, las secuencias virales de infección y se analizaron según la clasificación del dengue de acuerdo con el criterio de la OMS. (**Anexo 9**) Se descartaron otras infecciones durante el embarazo como toxoplasmosis, hepatitis, infecciones vaginales en especial candidiasis; que pueden producir hepatomegalia en el producto de la concepción (feto y recién nacido).

Determinación de anticuerpos IgM e IgG a dengue: la determinación de anticuerpos IgM e IgG se realizó según el Libro de Técnicas de Laboratorio de Arbovirus y siguiendo el protocolo de Vázquez y colaboradores.^{80, 81}

Determinación de anticuerpos neutralizantes a dengue de los cuatros serotipos del virus: se prepararon diluciones de los sueros en base 10 (1/10, 1/100 y 1/1 000). Estas diluciones se mezclaron con igual volumen de la dilución de trabajo del virus que consistió en 40 UFP/0,5 mL. Las mezclas de virus más suero o virus más medio se incubaron durante 1 h a 37 °C al 5 % de CO₂. Posteriormente se inocularon 50 µL de esta mezcla y se incubó al 5 % de CO₂ y 37 °C. Al cabo de este tiempo se le añadieron 0,5 mL del medio de recubrimiento u *overlay* y se incubaron por 5 a 9 d y se tiñeron con azul negro de *naftol*, según los protocolos de Morens y colaboradores,⁸² y de Álvarez y colaboradores.⁸³

IV.3.3 Resultados.

De las 30 gestantes que llegaron al final del embarazo y sufrieron el dengue serotipo 3 se estudiaron 25 para 83,3 %, todas con IgM e IgG positiva durante la infección. Al cabo de los 10 a 12 meses de producido el parto se determinan

los títulos de IgG de la madre y el niño, los cuales muestran los siguientes resultados que se ilustran en la **Tabla 10**.

Tabla 10. Pacientes según clasificación del dengue y títulos de Inmunoglobulina G en las madres. Municipio de Santiago de Cuba, 2006.

Clasificación del dengue	Títulos de IgG de las Madres									
	20		80		160		320		Total	
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
F D	1	4,7	7	33,3	4	19,1	9	42,9	21	100,0
F D C H	0	0,0	0	0,0	1	50,0	0	0,0	1	100,0
F D H	0	0,0	0	0,0	0	0,0	2	100,0	2	100,0
F D H/S C D	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	100,0	1	100,0
Total	1	4,0	7	28,0	5	20,0	12	48,0	25	100,0

Predominaron los títulos mayores de 1:320 para todas las madres con formas clínicas severas; solo para las que sufrieron la fiebre dengue se encontraron títulos más bajos, aunque casi la mitad de los títulos resultaron altos. El dengue tuvo aparente repercusión sobre el producto de la concepción, en dependencia del momento del embarazo en que se produjo la infección. Un neonato con hepatomegalia y ascitis, producto de un parto a los siete días del inicio de la infección en la madre, quien había presentado “fiebre hemorrágica del dengue con choque”. Otros 3 neonatos mostraron crecimiento intrauterino restringido en madres con fiebre del dengue (**Tabla 11**).

Tabla 11. Complicaciones de los niños al nacer según clasificación del dengue de la madre. Municipio de Santiago de Cuba, epidemia de 2006. (n= 25)

Complicaciones en los recién nacidos	Fiebre dengue		Fiebre dengue hemorrágico con choque	
	No	%	No	%
RCIU	3	12,0	0	0,0
Hepatomegalia	0	0,0	1	4,0
Ascitis	0	0,0	1	4,0

De las 25 madres estudiadas (**Tabla 12**), se determinó la posible secuencia de infección a 23 para 92 %. Existió un predominio de la infección secundaria (60,87 %) en relación con la infección primaria (3,13 %). Las secuencias encontradas en orden de frecuencia fueron con igual porcentaje el DEN2/DEN3 y DEN1/DEN2/DEN3 con 21,74 % y por último el DEN1/DEN3 con 17,39 %.

Tabla 12. Pacientes según clasificación del dengue y secuencia de infección de las madres. Municipio de Santiago de Cuba, 2006. (n=23)

Clasificación del dengue	DEN 3 primario		Secuencia de infección secundaria				Secuencia de infección terciaria		Total	
			DEN1/DEN3		DEN2/DEN3		DEN1/DEN2/ DEN3			
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
FD	9	47,4	3	15,8	5	26,3	2	10,5	19	100
FDCH	0	0	1	100	0	0	0	0	1	100
FDH	0	0	0	0	0	0	2	100	2	100
FDH/SCD	0	0	0	0	0	0	1	100	1	100
Total	9	39,2	4	17,4	5	21,7	5	21,7	23	100

IV.3.4 Discusión.

En el caso de los niños, contrario al resultado materno y a lo esperado según los reportes internacionales ^{84, 85} ninguno levantó títulos de IgG posterior a los 10 meses de edad. En estudios realizados en Cuba por Cantelar de Francisco y Molina ¹⁹ reportan la presencia de títulos IgG en 34 % de los recién nacidos de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación (IHA) y anticuerpos fijadores del complemento (FC), considerándolos dependientes de la IgG por transferencia placentaria. Mientras, en otra publicación, Molina ⁸⁶ notifica que los recién nacidos de embarazos en los cuales la madre padeció dengue muestran niveles

de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación y fijadores del complemento por virus del dengue; sin que existan indicios para pensar que han sido formados activamente por el feto, porque las cifras de IgM no se elevan por encima del nivel normal, ni muestran diferencias significativas con el grupo control de recién nacidos de embarazos sin dengue. Fernández y colaboradores⁵³ (epidemia de 1981) al estudiar 11 niños recién nacidos encontraron en 4 anticuerpos IgM a los virus del dengue, utilizando para ello la técnica de inmunofluorescencia indirecta (IFI); aunque cuando se intentó el aislamiento del virus los resultados fueron negativos por IFI. Hay autores que refieren la determinación en el recién nacido de IgM como expresión de transmisión vertical de la infección,⁸⁴ reportándose hasta 1,6 % de los recién nacidos de madres que sufrieron dengue en el embarazo. El virus por su pequeño tamaño es capaz de atravesar la placenta^{42, 43} y desarrollar en el feto y en el recién nacido los elementos del cuadro clínico de la enfermedad. No obstante, en otros estudios reportan no haber detectado anticuerpos en los recién nacidos.^{50, 85} Los resultados perinatales en este estudio muestran una relación causal con la restricción del crecimiento fetal, analizado en el acápite IV. 2 de los resultados. El neonato que presentó hepatomegalia y ascitis se comportó como un organismo de la unidad materna fetal, porque sus manifestaciones se iniciaron desde su vida intrauterina de conjunto con la madre, la cual presentó un cuadro de dengue hemorrágico con choque.

Las formas graves que se presentaron se corresponden con los casos que tuvieron una infección terciaria y sus secuencias DEN1/DEN2/ /DEN3; esto está en correspondencia con lo reportado por Álvarez y colaboradores⁸³ en 2006,

quienes encontraron asociación de este tipo de infección con el cuadro clínico severo de la enfermedad. En un estudio seroepidemiológico prospectivo realizado en niños en Yogyakarta, Indonesia, las secuencias virales de dengue observadas fueron DEN-2/DEN-1 y DEN-1/DEN-2; esta última mencionada como altamente patogénica en estudios previos.⁸⁷ La infección secundaria también se observó en un alto porcentaje en una encuesta seroepidemiológica realizada en niños en edad escolar en Río de Janeiro, Brasil,⁸⁸ muy diferente esto a lo obtenido en este estudio, donde en los niños solo se observó la asociación con la infección primaria y en estudios previos realizados en la epidemia cubana de DEN-2 de 1997.⁸⁹

En un estudio prospectivo, de una población infantil, realizado en Rayong, Tailandia, las secuencias virales de infección observadas en la infección secundaria, en relación con el síndrome de choque por dengue, en orden decreciente de magnitud fueron DEN-1/DEN-2, DEN-3/DEN-2 y DEN-4/DEN-2.⁹⁰ En el estudio realizado en el Instituto de Medicina Tropical “Pedro Kourí”⁹¹ sobre secuencias de infección viral asociadas a la fiebre del dengue durante la epidemia de dengue 3 en La Habana, 2001-2002, los resultados confirman que la secuencia de infección DEN-2/DEN-3 estuvo asociada a los casos de fiebre del dengue y no a los de fiebre hemorrágica del dengue, y que un porcentaje elevado de los casos estudiados se correspondió con una infección secundaria. En Nicaragua, en 2005,^{92, 93} es interesante señalar que la infección secundaria no fue significativamente correlacionada con la FHD/SCD, en contraste con estudios previos realizados en el Sudeste asiático. En la literatura revisada disponible no se encontró estudio en gestantes referidas a la secuencia de infección viral.

IV. 4. CONVALECENCIA DE MUJERES QUE SUFRIERON DENGUE SEROTIPO 3 DURANTE EL EMBARAZO.

En: López Barroso R, Deulofeu Betancourt I, Fayad Saeta Y, Macías Navarro MM Convalecencia de mujeres que sufrieron dengue serotipo 3 durante el embarazo Revista Cubana de Medicina Tropical. 2011; 63(3).

IV.4.1 Descripción de la investigación.

Existen algunos reportes del período de convalecencia del dengue en la población general, como el síndrome de fatiga crónico reportado por Raymond y colaboradores,⁹⁴ y los síntomas durante la convalecencia hasta los 6 meses publicados por González y colaboradores,⁹⁵ no encontrándolo para las que sufren la infección en el embarazo. Al igual que se infecta la población general están expuestas las mujeres gestantes, pero con la diferencia de estar en presencia del binomio constituido por la madre-feto donde se introduce el virus con sus características genéticas con condiciones especiales para su desarrollo. De ahí que los autores del presente trabajo se trazaran como objetivo: Explorar la evolución de síntomas y signos clínicos reportados por mujeres infectadas por el VDEN – 3 durante el embarazo.

IV.4.2 Métodos.

Se realizó una investigación descriptiva longitudinal, con el fin de identificar la posible presencia de secuelas con posterioridad a la infección por dengue 3 en mujeres que enfermaron durante su embarazo. Se estudiaron 28 embarazadas que ingresaron en el Hospital General “Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso” durante el brote de dengue de abril a noviembre de 2006, con sospecha clínica de dengue. El diagnóstico se confirmó por la determinación de anticuerpos IgM e

IgG, siguiendo el protocolo de Vázquez y colaboradores.^{80, 81} La edad de las embarazadas fluctuó entre 18 y 48 para una media de 28. De ellas 24 desarrollaron FD, 3 FHD y 1 FHD/SCD. Durante el primer año con posterioridad a la enfermedad se estudiaron variables del cuadro clínico, relacionadas con los días de evolución de los síntomas que perduraron. Con seguimiento a los 15 días, seis meses y a los 12 meses. A los casos que refirieron disminución de memoria se les realizó en el seguimiento estudio de electroencefalograma y potenciales evocados P 300. Los datos se obtuvieron de las historias clínicas a través de una planilla confeccionada para la recolección del dato (**Anexo 10**) y se procesaron con ayuda del programa estadístico SSPS 11,5. Se presentaron los resultados en tablas con frecuencia de los eventos encontrados, con la utilización del porcentaje para su análisis y distribución de frecuencias. Se aplicó la prueba de chi cuadrado de comparación de proporciones, para una significación estadística de $p < 0,005$ en el análisis estadístico de los resultados de la pérdida de memoria, según el trimestre de embarazo en que se produjo la infección viral.

IV.4.3 Resultados.

La mayoría de los casos tuvieron su egreso hospitalario sin síntomas, como puede observarse en la **Tabla 13**; el síntoma referido de mayor relevancia por su importancia, resultó la disminución de memoria que tenían posterior al año del egreso, representada en 25 % de los casos. De los síntomas que caracterizan la enfermedad, la cefalea permaneció en el 25 % de estos a los 15 días del alta hospitalaria, mientras en 1 caso (3,6 %) se observó al año de

convalecencia. La mialgia y la artralgia con 32,1 y 21,4 % presente a los 15 días e igualmente al año se mantenía en 1 caso para 3,6 %; mientras la astenia se encontró en 53,6 % de los casos a los 15 días del egreso, reduciéndose progresivamente, siendo al año de 7,1 %. El rash generalizado se mantuvo hasta los 15 días en 17,9 %; estas mujeres presentaron sangramiento genital anormal hasta 15 días después del alta en 21,4 %, y aún al año 14,3 %.

Tabla 13. Pacientes (n=28) según evolución de los síntomas y signos durante el año posterior al alta hospitalaria. Municipio de Santiago de Cuba. Abril 2006 a noviembre de 2007.

Síntomas y signos	Momento de la observación					
	A los 15 días		A los 6 meses		A los 12 meses	
	No	%	No	%	No	%
Cefalea	6	21,4	1	3,6	1	3,6
Dolor ocular	2	7,1	0	0,0	0	0,0
Artralgia	4	14,3	1	3,6	1	3,6
Mialgia	7	25	1	3,6	1	3,6
Dolor abdominal	2	7,1	0	0,0	0	0,0
Astenia	10	35,7	3	10,7	2	7,1
Mareo	1	3,6	1	3,6	1	3,6
Vómitos	1	3,6	1	3,6	0	0,0
Nauseas	1	3,6	1	3,6	1	3,6
Trastorno digestivo	2	7,1	2	7,1	2	7,1
Petequias	2	7,1	0	0,0	0	0,0
Eritema localizado	1	3,6	0	0,0	0	0,0
Eritema generalizado	5	17,9	0	0,0	0	0,0
Sangrado genital anormal	6	21,4	4	14,3	4	14,3
Insomnio	2	7,1	2	7,1	1	3,6
Disminución de memoria	7	25,0	7	25,0	7	25,0
Anorexia	5	17,9	2	7,1	0	0,0

Al arribar al año de seguimiento de haber padecido la enfermedad, los síntomas presentes se relacionaron con el momento de la infección según el trimestre de gestación, no se hizo referencia al primer trimestre porque ningún caso estuvo

en esa condición (**Tabla 14**). Cuando la infección fue en el segundo trimestre de la gestación, la disminución de memoria referida y los trastornos menstruales resultaron los más frecuentes, para 18,8 %. Cuando la infección fue en el tercer trimestre, la disminución de memoria resultó el síntoma predominante en 57,1 % de los casos.

Tabla 14. Pacientes según síntomas y signos al año del alta hospitalaria por trimestre del embarazo en el que ocurrió la infección. Municipio de Santiago de Cuba. Abril 2006 a noviembre de 2007.

Síntomas y signos	Segundo Trimestre (N=21)		Tercer Trimestre (N= 7)		Total	
	No.	%	No.	%	No	%
Astenia	1	4,8	1	14,3	2	7,1
Nauseas	1	4,8	0	0,0	1	3,6
Trastornos digestivos	2	9,5	0	0,0	2	7,1
Sangrado Genital Anormal	3	14,3	1	14,3	4	14,3
Insomnio	0	0,0	1	14,3	1	3,6
Disminución de la memoria	3	14,3	4	57,1	7	25,0
Mialgias	1	4,8	0	0	1	3,6
Artralgias	1	4,8	0	0	1	3,6

En la **Tabla 15** se describe la disminución de memoria y su relación con la edad gestacional en que se presentó la infección viral; sus resultados son de una diferencia estadística significativa cuando la infección ocurre a las 28 semanas y más en este grupo de casos que sufrieron la enfermedad en el tercer trimestre de la gestación.

El 57,1 % refiere hasta el año de convalecencia esta sintomatología, y se ha encontrado en los estudios de electroencefalografía una mayor presencia de registros anormales, con signos de irritación cortical generalizado. Asimismo, los potenciales evocados han mostrado un retardo en la velocidad de

procesamiento cognitivo de la información en correspondencia con los valores esperados para su edad y sincronía en la activación de los neurogeneradores del P 300 anormal.

Tabla 15. Pacientes con disminución de memoria según semanas de gestación en la que ocurrió la infección por VDEN 3. Municipio de Santiago de Cuba. Abril 2006 a noviembre de 2007.

Disminución de memoria	Momento de la Infección					
	< 28 semanas		28 y más		Total	
	No	%	No	%	No	%
Si	3	14,3	4	57,1	7	25,0
No	18	85,7	3	42,9	21	75,0
Total	21	100,0	7	100,0	28	100

RR= 8,0 (1,35 - 54,61) p=0,037

La disminución de memoria fue referida aun en la forma más leve de la enfermedad: la FD, en 6 casos (24 %) de estos. El otro caso estuvo con la forma grave, la FHD, para un total de 7 casos (25,0%) (**Tabla 16**).

Tabla 16. Pacientes con disminución de memoria según formas clínicas del dengue. Municipio de Santiago de Cuba. Abril 2006 a noviembre de 2007.

Formas clínicas del dengue	Disminución de memoria			
	Si		No	
	No	%	No	%
FD	6	24,0	19	76,0
FDH	0	0	2	100
FDH/SCD	1	100	0	0
Total	7	25,0	21	75,0

IV.4.4 Discusión.

En la literatura revisada, Méndez y colaborador ⁹⁶ reportan al estudiar las formas inusuales en niños con dengue hemorrágico, que las manifestaciones de daño hepático y del sistema nervioso son frecuentes; estas últimas resultan

predominantes en nuestra casuística en 25 %, con disminución de memoria; mientras en el estudio de Méndez y colaborador, ⁹⁶ 5 % presenta alguna afección de encefalopatía y en los que él clasificó como encefalitis (0,3 %), no hace referencia a disminución de memoria. Brito y colaboradores ⁹⁷ en su estudio no investigó la disminución de memoria, pero refiere el primer reporte de encefalomiелitis en el desarrollo del dengue con reportes de casos en 1997 de 71,4 % y 58,8 % en 2002. González y colaboradores ⁹⁵ reportan la presencia de síntomas que prevalecen 6 meses después de la fase aguda del dengue por virus serotipo 3 en pacientes que evolucionaron con el cuadro de FHD, lo cual sugiere que la convalecencia en estos puede durar meses y la pérdida de memoria resultó de 2,8 % en su estudio. Raymond y otros ⁹⁴ reportan un síndrome de fatiga dos meses después de haber sufrido la infección por dengue en casos diagnosticados como FHD y FD, ellos no describen afectación de memoria. En una comunicación de Limonta y colaboradores ⁹⁸ afirma que es posible que la inducción de apoptosis en el cerebro sea debido a la isquemia/hipoxia durante la FHD/SCD. En un estudio de Sierra y colaboradores ⁹⁹ sobre el comportamiento de las citoquinas y quimoquinas en la regulación de la inmunidad innata en la infección por virus dengue, se demuestra una fuerte activación de las células inflamatorias tras 24 h de cultivo con virus dengue infeccioso, lo que está en relación directa con el cuadro clínico. El hallazgo en este trabajo presenta un valor elevado en la disminución de memoria referido, lo que puede estar en relación con el daño encefálico de la infección por el propio virus, que produce la apoptosis celular; así como por los cambios de las citoquinas que pueden dañar el encéfalo, y en las mujeres estudiadas esto ha

quedado como una secuela al cabo de 1 año de haber sufrido la enfermedad. aunque resulta muy interesante este hallazgo, no podemos asegurar que sea un resultado de nuestra investigación pues no se hizo el diseño necesario para afirmarlo y, sobre todo, porque las manifestaciones de la actividad nerviosa superior, como es la función de memoria, son extremadamente complejas y tienen influencias biológicas, psicológicas y también sociales. los estudios de neurofisiología realizados también muestran resultados interesantes pero no concluyentes por cuanto el número de casos estudiados es reducido y sobre todo porque no existe un grupo control. lo que no cabe dudas es que el hallazgo debe constituir un nuevo punto de partida en la investigación de pacientes convalecientes de dengue, tanto embarazadas como no embarazadas, y será una recomendación de esta tesis.

Cuando se analizan los síntomas por trimestre se puede apreciar que la disminución de memoria referida se relaciona más cuando la infección ocurre en el tercer trimestre de la gestación, que es el período en que la placenta va disminuyendo sus capas y queda en el sincitiotrofoblasto y disminuye su producción hormonal ^{42, 43} lo que puede facilitar el paso viral. En el estudio reportado por Limonta y colaboradores ⁹⁸ él hace pensar en la posible causa de este daño encefálico durante le enfermedad del dengue, que puede explicarse por dos mecanismos: el daño celular que puede producir el virus con la apoptosis celular descrita en los estudios anatomopatológicos y por el daño de las citoquinas que se liberan en el cuadro de respuesta inflamatoria sistémica, y demostrada en la infección por dengue. ⁹⁹

V. DISCUSIÓN GENERAL

V. DISCUSIÓN GENERAL.

El dengue continúa siendo un importante problema de salud mundial, cuya carga de enfermedad y económica son alarmantes.^{9, 11, 12, 100} Para algunos, comienza a verse una luz al final del túnel a partir de los primeros resultados de vacunas y también con los renovados esfuerzos para controlar el vector.¹⁰¹ No obstante, persiste el problema de la gran cantidad de enfermos en cada una de las epidemias y su mortalidad, así como la aparición de la enfermedad en grupos vulnerables, como es el caso de la mujer embarazada, aspecto abordado en esta Tesis. En ese contexto, analizaremos de modo integral algunos resultados previamente expuestos.

V.1 Evolución clínica del dengue serotipo 3 en el embarazo

En cuanto a la evolución clínica del dengue en el embarazo, los síntomas y signos más reconocidos de dengue^{8, 14, 15, 20, 28} como fiebre, cefalea, dolor retrocular, mialgias y artralgias estuvieron presentes con semejante frecuencia en mujeres embarazadas y no embarazadas, así como el eritema (rash), las petequias y los síntomas digestivos. Es decir, cualitativamente no hay diferencias en nuestro estudio entre ambos grupos. Sin embargo, la duración promedio en días de los mismos fue inferior en las gestantes, lo cual resultó significativo para: fiebre, cefalea, dolor retrocular y mialgias, al no estar incluido en el intervalo de confianza del otro grupo tal como señalan prestigiosos bioestadísticos.¹⁰² Podemos afirmar, entonces que la expresión clínica de la infección por el VDEN -3 en mujeres embarazadas es esencialmente semejante a las no gestantes. Hubo diferencias significativas en cuanto a la prueba del

lazo positiva (más frecuente en embarazadas) y al sangrado genital (más frecuente en las no embarazadas).

De acuerdo a la Clasificación del dengue que establecía la OMS en el periodo en que fue realizada esta investigación: la forma leve (FI, FD y FDCH se presentó en las embarazadas en el 90,3 % y de estas el 3,2 % tuvo manifestaciones hemorrágicas (FDCH), mientras en las no gestantes la forma leve (FI, FD y FDCH), fue similar con el 91,3 % y las manifestaciones hemorrágicas llegaron al 8,7 %. La forma severa con la Fiebre Hemorrágica dengue porcentualmente fue de 9,7 % en las gestantes y de 8,7 % en las no gestantes.

Lo anterior puede ser explicado por lo siguiente:

Los cambios hematológicos propios del embarazo, donde predomina la hipercoagulabilidad de la sangre, pueden favorecer el cuadro clínico de la enfermedad al disminuir las manifestaciones hemorrágicas y explicar, por ende, las formas leves que presentaron las gestantes; además de una mayor permeabilidad vascular que se presenta durante el mismo y que puede estar reforzado por los efectos de la infección.^{55, 104} En otros estudios se aborda que puede estar en relación con el incremento de la volemia y la disminución de la presión coloidosmótica durante el embarazo y también por la terapéutica empleada según el protocolo asistencial.^{6, 55, 63, 103}

En Brasil, que tiene una elevada tasa de mortalidad materna por dengue, Machado y colaboradores,¹⁰⁴ estudian los resultados de infección por dengue

comparando embarazadas y no embarazadas según el sistema de información de vigilancia oficial de la ciudad de Rio de Janeiro (vigilancia pasiva), y utilizando la clasificación antigua del dengue, y concluyen que el embarazo es un factor de riesgo para presentar dengue grave, que tiene una elevada tasa de mortalidad materna.

Es criterio del autor de esta tesis que este resultado puede tener sesgos de observación y está influenciado por los cambios propios del embarazo ya referidos, tales como aumento de la permeabilidad vascular sobre todo en el último trimestre del mismo.^{55, 103}

Con posterioridad a nuestro estudio, la OMS ha recomendado una nueva clasificación del dengue, la cual es clínicamente más útil: dengue y dengue grave, y sus signos de alarma. En ella están ampliados los criterios de dengue grave, tal como se ha reconocido en el Taller convocado por la OPS en 2013.³¹ (**Anexo 11** Informe al Taller OPS/IPK-Dengue, 2013). Cuando se aplica la misma a los resultados de Machado y colaboradores,¹⁰⁴ se aprecia que el choque por dengue fue de 1,0 % en grávidas contra 5,0 % en las no grávidas, lo que evidencia la utilidad en la práctica clínica de la nueva clasificación. La elevada tasa de mortalidad en ese estudio pudiera ser por no existir un protocolo asistencial acorde con los cambios esperados en el embarazo con dengue.

En nuestro estudio, las diferencias encontradas en el edema peri-vesicular, el derrame pericárdico y la ascitis hacen suponer una mayor permeabilidad capilar

durante el embarazo. Solo se encontró diferencia significativa entre los grupos para la prueba del lazo positiva ($p= 0,00$), lo que puede estar relacionado con los cambios del sistema vascular en el embarazo.^{55, 103}

Algunos informes señalan resultados de la prueba del lazo positiva en cuantía similar para ambos grupos, tanto en gestantes como no gestantes se informa en el estudio publicado en MEDISAN ⁶ (40,0 % de positividad en gestantes) como en población general, según Díaz ⁷⁰ (43,6 % en población adulta) y similar reporte hace Karoli y colaboradores, ¹⁰⁵ para un 40 % de manifestaciones hemorrágicas; esto puede estar en relación con la presencia de un daño vascular que se produce durante la infección y que es favorecido por los cambios propios del embarazo. La plaquetopenia aparece reportada en pacientes con dengue ^{65, 66} (gestantes y población general) como la manifestación hemorrágica más frecuente del dengue, mientras que en nuestro estudio su presencia fue baja, lo que afirma las diferencias que se expresa en cada epidemia o brote en particular.

La enfermedad manifiesta habitualmente una leucopenia, ^{65, 106} que se ha establecido como criterio diagnóstico por la OMS. ⁶¹ En nuestra casuística se encontraron resultados que discrepan con tal afirmación y es útil recordar que en los cambios propios del embarazo aparece el incremento de los leucocitos entre 10000 – 12000 como promedio y puede llegar a 15000. ^{55, 103, 107}

Se puede plantear que el cuadro clínico en el embarazo, a pesar de mostrarse en algunos casos en formas graves, tuvo una evolución preferentemente de forma leve, con menos días de duración los síntomas y signos. Esto es así en

Cuba por el tratamiento adecuado de todas las gestantes, su internamiento oportuno ante la sospecha de infección por dengue y la vigilancia de los signos de alarma.

V.2 Repercusión de dengue serotipo 3 en el embarazo

En nuestro trabajo se constata la repercusión de dengue (VDEN – 3) sobre el embarazo y producto de la concepción. Se describen complicaciones perinatales como la amenaza de parto pretérmino, el sufrimiento fetal y el parto distócico, lo que se ha referido previamente. La restricción del crecimiento intrauterino muestra una estrecha asociación con la infección por VDEN – 3, probablemente debida a daño placentario que afectó el intercambio materno fetal. La morfología de la placenta durante el cuadro clínico de la enfermedad mostró aumento en su ecogenicidad y en su grosor (según detección por ecografía) en 2 casos en el grupo de riesgo para el 6,7%. El resto de las complicaciones perinatales no mostró diferencias importantes entre los grupos del estudio.

No estuvieron asociadas a la infección por dengue de manera significativa algunas de las enfermedades concomitantes o asociadas con el embarazo que son habitualmente las más frecuentes, en presencia o ausencia del dengue: la infección vaginal, la anemia, la hipertensión arterial crónica, la preclampsia y la hipertensión arterial tardía. Estas dos últimas sin presentarse en caso alguno.

Varios autores reportan la asociación entre la preclampsia y el dengue: Chye en la mitad de las gestantes en Malasia⁷⁰, Buyanvejchevin 1/3 en Bangkok

(Thailandia), ⁷¹ Restrepo 1/12 en Medellín (Colombia) ⁷² y otros como Castellanos ⁷³ y Chinchilla; ⁷⁴ mientras que en la presente investigación se mostró tal enfermedad solo en el grupo de no riesgo (embarazadas sin dengue) y en un porcentaje acorde con el que se espera durante el embarazo según estadísticas nacionales e internacionales. La misma situación se presentó para la hipertensión arterial tardía. Por experiencia del autor y su colectivo en el seguimiento de las cohortes de gestantes con dengue se han encontrado casos con los criterios diagnósticos presuntivos de preclampsia, siendo tratados como tal, pero la evolución demostró que se trataba de manifestaciones del dengue, tal como aparecerá en un artículo presentado para publicación, donde se precisa que el diagnóstico de preclampsia durante la infección por dengue es necesario diferenciarlo, de manifestaciones del dengue.

En revisión bibliográfica de Salgado y colaboradores, ⁴⁵ exponen que en la literatura mundial y en especial de Latinoamérica se reporta la repercusión del dengue en el embarazo con: amenaza de aborto y abortos consumados, amenaza de parto pretérmino, hipertensión inducida por el embarazo y choque hipovolémico secundario a sangrado durante el alumbramiento. Alto riesgo de hemorragia grave en la cesárea. Así como el reporte de partos prematuros y retardo en el crecimiento del neonato.

Hanf M y colaboradores, ¹⁰⁷ muestran resultados asociados a epidemia de dengue en Guinea Francesa cuando la infección se produce en el primer trimestre del embarazo e hizo seguimiento hasta el parto, o sea, 6 meses después: para el parto pretérmino OR= 2,39 (1,46 – 3,93) y la hemorragia

postparto OR= 3,06 (2,04 – 4,59), sin diferencias con grupo control de gestantes para la indicación de cesárea, bajo peso al nacer, malformaciones congénitas y preclampsia. Es criterio del autor de esta tesis que algunos de esos resultados no son atribuibles al dengue, sino a otros factores con el embarazo. Tal como ha señalado este autor, el estudio que presentamos contribuye a acumular conocimientos que confirman que el dengue no es causa de malformaciones congénitas.

Sharman y colaboradores,¹⁰⁸ plantea que existe aún escasez de literatura que traten los efectos de infección del dengue en el resultado de embarazo, por lo estudia dieciséis mujeres diagnosticadas con FD y de estas tres presentaron FDH/SCD y ocho FDH; siendo la complicación obstétrica más común observada el oligohidramnio en el 43% de los casos. Las manifestaciones hemorrágicas las reporta en siete mujeres y hubo tres muertes maternas. Las complicaciones perinatales incluyeron tres muertes fetales y una muerte del neonatal. Lo que reporta una relación de muerte materna y perinatal elevada. No plantea como está el sistema de salud organizado para la atención de las embarazadas con dengue.

En la muestra del VDEN – 3 y embarazo no se observó aborto, ni parto pretérmino, situación que puede estar relacionada con el protocolo de atención diseñado para estos casos en el Hospital General Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso de la ciudad de Santiago de Cuba. La referida pauta garantiza el ingreso de toda gestante con síndrome febril para que cumpla el reposo, hidratación vía oral o parenteral según su cuadro clínico, medidas antitérmicas

para evitar el efecto de la fiebre sobre el binomio materno fetal; con una vigilancia estricta de los parámetros vitales y la detección oportuna de los signos de alarma y conducta que garanticen la prevención de formas graves de la enfermedad por su diagnóstico y conducta, dando prioridad al bienestar materno evitando las intervenciones que aumenten el riesgo de morbilidad y mortalidad materna, según se reporta en el estudio de Hariyanto y colaboradores.¹⁰⁹

El sufrimiento fetal pudiera estar relacionado con la disfunción placentaria que se produce durante la infección por el VDENV - 3, que al igual que en otras infecciones puede producir daño en los tejidos placentarios. Hasta el momento no está documentado suficientemente el daño placentario por este virus, por lo que nuestra hipótesis es que la infección por el virus del dengue es capaz de producir daño tisular en la placenta lo que la hace disfuncional y se traduce como sufrimiento fetal en el trabajo de parto. Los trabajos revisados exponen sus estadísticas con el sufrimiento fetal: Restrepo publica un 21,6 % de sufrimiento fetal con diferencia significativa con su grupo de no expuestos al dengue ($p: 0,0026$);⁷² no obstante, en otro de sus estudios reporta solo el 3 % de sufrimiento fetal en los casos con dengue durante el embarazo⁷⁸ y Carles el 4 %.⁷⁷ Mediante la ecografía se observa el edema placentario (*aumento de la ecogenicidad y grosor de la placenta*), probablemente sea el daño tisular que produce la infección viral.

El parto distócico predominó en los casos con dengue. El análisis de riesgo mostró que el mismo fue alrededor de 3 veces más frecuente en las mujeres

que sufrieron el dengue en el embarazo y tuvo una oscilación del riesgo entre 1,03 y 8,7 para un 95% de confiabilidad. Esto también está relacionado con la afección placentaria ya descrita anteriormente. Todas las causas de parto distócico tuvieron un comportamiento similar entre ambos grupos, excepto para el sufrimiento fetal agudo, que solo se presentó en el grupo de riesgo y con un porcentaje igual a 10.

La RCIU fue más frecuente en los hijos de madres que sufrieron la infección del dengue, se obtuvo un incremento para el grupo de riesgo con diferencias significativas. Algunos investigadores dicen “bajo peso al nacer”, ^{35, 37, 77} pero concluyen que la enfermedad dengue produce parto pretérmino donde están incluidos los casos de bajo peso al nacer. El papel de la placenta de garantizar el crecimiento fetal está demostrado en toda la literatura revisada; ^{42, 43} por tanto, el daño que se produce durante la infección por el virus del dengue se considera pudiera ser la causa de la manifestación de RCIU en los casos que sufrieron dengue.

Investigadores como Salgado y colaboradores, ⁴⁵ resaltan la sugerencia del tratamiento del parto en madres con dengue sea conservador, pues la cesárea puede precipitar un aumento de las hemorragias en ellas

El autor de este estudio considera que se obtienen mejores resultados maternos y perinatales si se cuenta con una atención protocolizada que modifique los riesgos maternos que establece la presencia de la infección por dengue durante el embarazo.

V.3 Respuesta inmune humoral materna y del niño, así como secuencia de infección por dengue

Respecto a la respuesta inmune humoral materna y del niño ante la infección por VDEN – 3 en el embarazo, todas las embarazadas tuvieron IgM positiva al VDEN - 3 como criterio de inclusión y todas mostraron elevación de la IgG entre los 10-12 meses después del parto, no así sus hijos. En todas ellas predominó la infección secundaria y terciaria (61,0 %) en relación con la infección primaria (39,0 %). Las formas graves que se presentaron (dos casos) se corresponden con los casos que tuvieron una infección terciaria, y con secuencia DEN1/DEN2/DEN3; esto está en correspondencia con lo reportado por Álvarez y colaboradores,⁹¹ quienes encontraron asociación de este tipo de infección y esta secuencia con el cuadro clínico severo de la enfermedad, como era de esperar según la teoría secuencial que destaca la presencia de anticuerpos pre-existentes como condición favorecedora de la gravedad por dengue. A pesar de esto, agreguemos que estas mujeres refirieron que no habían tenido cuadro clínico de dengue anteriormente. Los mismos autores publican sobre secuencias de infección viral asociadas a la fiebre del dengue durante la epidemia de dengue 3 en la ciudad de La Habana, 2001-2002, y sus resultados confirman que la secuencia de infección DEN-2/DEN-3 estuvo asociada a casos de fiebre del dengue y no a los de fiebre hemorrágica del dengue, que se corresponde con nuestros resultados, en el cual de las mujeres que alcanzaron títulos de IgG altos, el 42,9 % tuvo cuadro clínico de FD, lo cual confirma que el

antecedente de infección previa por dengue no necesariamente conduce a la forma grave de la enfermedad.⁸

En el caso de los niños, contrario al resultado materno y a lo esperado según los reportes internacionales,^{7, 16, 17, 33, 41} ninguno levantó títulos de IgG posterior a los 10 meses de edad, lo cual interpretamos que no fueron infectados intraútero porque a esta edad debían evidenciar una respuesta humoral propia si hubieran tenido contacto con el virus dengue. De igual manera, todos los Ac IgG recibidos pasivamente ya habían sido eliminados a esa edad. La principal observación que arroja esta investigación es que los niños no desarrollaron inmunidad humoral durante el embarazo -aun cuando sus madres sufrieron la infección en la semana final del embarazo- ante la infección materna por dengue. De los recién nacidos producto de las embarazadas con dengue se presentó un caso con hepatomegalia y ascitis, diagnosticado por ecografía desde su vida intrauterina, que se correspondió con un parto producido a los siete días del inicio del cuadro clínico de dengue en la madre que tuvo FDH/SCD, y se manifestó en el neonato también como "Fiebre hemorrágica dengue con choque", evolucionando este satisfactoriamente. A los dos días, las manifestaciones ecográficas no estaban presentes. Este recién nacido tuvo IgM negativa y al año tuvo IgG negativa. Ante esa negatividad humoral a la infección por dengue, nuestra hipótesis es que no fue infectado en el claustro materno y probablemente las citoquinas maternas u otros mediadores hayan pasado la membrana placentaria y fueron las que determinaron los signos de enfermedad, particularmente la extravasación de plasma.

Hay autores que refieren la determinación en el recién nacido de IgM como expresión de transmisión vertical de la infección, ^{7, 16, 17, 33, 41, 44 - 50, 84} reportándose solo el 1,6 % de estos de madres que sufrieron dengue en el embarazo. Sin embargo está demostrado el no paso transplacentario de la IgM, ^{42, 43} además el virus por su pequeño tamaño es capaz de atravesar la placenta ^{8, 16, 17} y algunos mediadores de la reacción inflamatoria y citoquinas en forma pasiva también atraviesan la placenta y pueden desarrollar en el feto y en el recién nacido los elementos del cuadro clínico de la enfermedad. No obstante, otros estudios reportan no haber detectado anticuerpos en los recién nacidos. ^{33,41, 50}

En Nicaragua en 2005, es interesante señalar que la infección secundaria no fue significativamente correlacionada con la FHD/SCD, en contraste con estudios previos realizados en el Sudeste asiático. ^{92, 93} En la literatura revisada disponible no se encontró estudios referidos a la secuencia de infección viral en gestantes.

V.4 Convalecencia de mujeres que sufrieron dengue serotipo 3 durante el embarazo

Las mujeres que tuvieron dengue durante el embarazo presentaron algunos síntomas y signos en frecuencia decreciente en su seguimiento hasta un año. Las manifestaciones fueron la cefalea, dolor retrocular, mialgias, artralgias y dolor abdominal y en su mayoría declinaron a los 15 días hasta desaparecer prácticamente a los seis meses. El rash o eritema había desaparecido a los seis meses. Algunos síntomas digestivos en unas pocas pacientes permanecieron

entre seis meses y un año. Un número reducido de pacientes mantuvo anorexia, insomnio y astenia durante un periodo variable entre seis meses y un año. De alguna manera, estas manifestaciones han sido reconocidas como persistentes en número de pacientes y duración variables en otros estudios de seguimiento de seis meses (González y colaboradores ⁹⁵) y dos años (García y colaboradores ³⁰). Esto evidentemente influye en la calidad de vida de las personas convalecientes de dengue. ¹¹⁰ El sangrado genital anormal fue declarado por las mujeres hasta el año de seguimiento (14,3%), con evidente molestia para ellas. No hemos encontrado una explicación satisfactoria a este fenómeno y constituye una pregunta de investigación, pues pueden influir factores propios del endometrio y función ovárica, hematológica u hormonal.

Un grupo no despreciable de mujeres en seguimiento refirieron que habían quedado con disminución de la memoria. El examen neurológico realizado por especialista en Neurología fue normal en todos los casos. De todas las pacientes en seguimiento, 7 mostraron un trazado EEG anormal, con signos de irritación cortical generalizada. Los Potenciales evocados mostraron un retardo en la velocidad de procesamiento cognitivo de la información en correspondencia con los valores esperados para su edad y sincronía en la activación de los neurogeneradores del P 300 anormal. Se trata de un hallazgo que justifica nuevos estudios ya que la memoria, como expresión de la actividad nerviosa superior es extremadamente compleja, pero que no debe ser soslayado, pues a vez más aumenta el interés del estudio de la afectación del

dengue en el Sistema Nervioso Central (SNC).¹¹¹ Diversos investigadores clínicos han referido alguna manifestación neurológica del dengue ^{112 - 116}

La disminución de memoria se presentó asociada con mayor frecuencia a la forma más leve de la enfermedad, referida la FD, en seis casos. El otro caso estuvo asociado con la forma FHD/SCD. El tercer trimestre del embarazo fue el periodo en el cual la infección por dengue está más relacionada con la disminución de la memoria. Estos datos tal vez sean de utilidad en el estudio causal de esta molestia referida por las mujeres en seguimiento.

Méndez y González reportan, ⁹⁶ al estudiar las afecciones en forma inusuales en niños con dengue hemorrágico, que la manifestaciones de daño hepático y del sistema nervioso son frecuentes, estas últimas son las que predominaron en la casuística en un 25 % de ellas, con disminución de memoria; reporta con alguna afección de encefalopatía (5 %) y los casos que él clasificó como encefalitis alcanzó solo el 0,3 %. Brito ⁹⁷ reporta en su publicación, el primer reporte de encefalomielitis en el curso del dengue, en 1997 en un 71,4 % y 58,8 % en el 2002 de su casuística.

González y colaboradores ⁹⁵ reportan la presencia de síntomas que prevalecen seis meses después de la fase aguda del dengue por VDEN – 3 en pacientes que cursaron con el cuadro de FHD, sugiriendo que la convalecencia en estos puede durar meses, con una disminución de memoria de un 2,8 %. Raymond y colaboradores en el año 2007,⁹⁴ reportan un síndrome de fatiga dos meses después de haber sufrido la infección por dengue en casos diagnosticados como FHD y FD.

Domingues y colaboradores ¹¹⁴ en una muestra de 85 casos de dengue, con afectación del SNC en 18 pacientes (21,2%) el síntoma neurológico más frecuente fue la confusión mental. Sin diferencias entre la infección por dengue primaria y secundaria, y esta afectación del SNC no influyó en el pronóstico de los casos. Confirman por estudio del líquido céfalo raquídeo el virus dengue en el 53,8 % de los casos (13 casos), lo que reafirma el paso activo de la barrera hemato - encefálica por el virus.

Kularatne y colaboradores ¹¹⁵ describen seis pacientes con dengue confirmados por serología positiva, que presentan coma y ondas lentas irregulares y generalizadas en EEG consecutivos, con ausencia de daño cerebral estructural. Cinco pacientes desarrollaron convulsiones generalizadas y dos mostraron descargas paroxísticas generalizadas en el EEG, todos recuperaron la conciencia normal dentro de las 36 horas. En dos pacientes, las ondas lentas en el EEG persistieron durante 6 y 18 meses.

Para precisar mejor el comportamiento de la disminución de memoria se analizó según el momento de la infección, relacionado con el tercer trimestre de embarazo; demostrándose una diferencia estadística significativa cuando la infección ocurre a las 28 semanas y más, (57,1 %) para riesgo relativo de RR= 8.0 (1,35 - 54,61) $p=0,04$.

En una comunicación Limonta y colaboradores, ⁹⁸ afirma que es posible que la inducción de apoptosis en el cerebro sea debido a la isquemia/hipoxia durante la FHD/SCD. En un estudio de Sierra y colaboradores, ⁹⁹ sobre el comportamiento de las citoquinas y quimoquinas en la regulación de la

inmunidad innata en la infección por virus dengue, se demuestra una fuerte activación de las células inflamatorias tras 24 horas de cultivo con virus dengue infectivo, lo que estará en relación directa con el cuadro clínico.

Lo observado en este estudio en cuanto a la disminución de memoria, puede estar en relación con el daño encefálico causado por la infección del propio virus produciendo la apoptosis celular, así como por los cambios de las citoquinas que pueden dañar el encéfalo, y en las mujeres estudiadas por este equipo se ha demostrado que esto ha quedado como una secuela al cabo de un año de haber sufrido la enfermedad y se relaciona más frecuencia cuando la infección ocurre en el tercer trimestre de la gestación, que es el período en que la permeabilidad vascular es mayor como consecuencia de los cambios propios del embarazo, ¹⁰³ lo que probablemente facilita, en la patogenia del dengue, el paso de las citoquinas del torrente circulatoria a los tejidos, en este caso al cerebro

Como consideración final se plantea que haber sufrido la infección por el VDEN - 3 durante el embarazo independientemente del cuadro clínico que desarrolle es posible que influya en algunas mujeres durante el posparto y esa afectación se exprese como disminución de memoria; esta observación deja una brecha en el conocimiento para una futura investigación.

VI. CONCLUSIONES.

VI. CONCLUSIONES.

1. El dengue serotipo 3 en la mujer gestante tiene un curso clínico más breve con predominio de las formas no graves de la enfermedad.
2. La infección por el virus dengue 3 en la mujer gestante es un factor de riesgo para terminar el embarazo por la operación cesárea y para el producto de la concepción, con un incremento del sufrimiento fetal y restricción del crecimiento intrauterino.
3. Predomina el carácter secundario de la infección por dengue 3 en las mujeres gestantes y las secuencias virales reportadas guardan relación con las epidemias previas ocurridas en el Municipio Santiago de Cuba.
4. El estudio serológico de los lactantes no evidencia infección por dengue.
5. En el período de convalecencia se refirieron algunas manifestaciones generales del dengue que fueron desapareciendo paulatinamente antes del año, excepto trastornos menstruales y disminución referida de la memoria.

VII. RECOMENDACIONES

VII. RECOMENDACIONES.

1. Poner a disposición del Programa Materno infantil los resultados del estudio y de la experiencia de la aplicación del protocolo para la atención del dengue en el embarazo aprobado y perfeccionado en la provincia Santiago de Cuba.
2. Investigar la respuesta inmunológica de tipo celular en los niños nacidos de madre que presentaron dengue durante el embarazo. Realizar los estudios de la memoria en el periodo de convalecencia de las mujeres que durante el embarazo tuvieron la infección por el virus del dengue.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Blanton L, Mustaquim D, Alabi N, Kniss K, Kramer N, Budd A. Update: Influenza Activity - United States, October 2, 2016–February 4, 2017. Informe Semanal de Morbilidad y Mortalidad (MMWR) [Internet]. 2017; 66: 159–166. [Citado 10 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://dx.doi.org/10.16/mmwr.mm6606a2>.
2. Silasi M, Cardenas I, Racicot K, Kwon J-Y, Aldo P, Mor G. Viral infections during pregnancy. Am J Reprod Immunol. 2015; 73(3): 199–213.
3. OMS/OPS. Instrumento para el diagnóstico y la atención a pacientes con sospecha de arbovirosis. Washington, DC. Estados Unidos de América. Enero, 2016 p.13.
4. Moore CA, Staples JE, Dobyns WB, Pessoa A, Ventura CV, Fonseca EBD. Characterizing the Pattern of Anomalies in Congenital Zika Syndrome for Pediatric Clinicians. JAMA Pediatr .2016; 171(3): 288-295.
5. Chibueze E C, Tirado V, Lopes K da S, Balogun O O, Takemoto Y, Swa TI. Zika virus infection in pregnancy: a systematic review of disease course and complications. Reproductive Health .2017; 14(1): 28.
6. López Barroso R, Deulofeu Betancourt I, Domínguez Eljaiek CF. Repercusión del dengue sobre el embarazo. MEDISAN. 2002; [Citado 25 de diciembre 2015]. 6(4). Disponible en: http://bvs.sld.cu/revistas/san/vol6_4_02/san03402.htm.

7. Moraes M, Mayans E, Sobrero H, Borbonet D. Dengue en el recién nacido. Arch Pediatric [Internet]. 2016, [Citado 25 de diciembre 2015]. 87(3):269-271
Disponible en: <http://www.scielo.edu.uy/pdf/adp/v87n3/v87n3a11.pdf>.
8. Guzmán MG, Fuentes O, Martínez E, Pérez AB. Dengue. En: International Encyclopedia of Public Health. 2nd ed. Madrid: Elsevier; 2017. 7, p. 1 – 25,
9. Guzmán MG. Historia y emergencia del dengue y dengue hemorrágico como un problema de salud mundial. En: Dengue. La Habana: Editorial Ciencias médicas; 2010.p.1– 8
10. Fang Sh, Wu Y, Wu N, Zhang J. An J: Recent Advances in DENV Receptors. The Scientific World Journal. [Internet]. 2013; [Citado 25 de diciembre de 2015]. 79(4). Disponible en: <http://dx.doi.org/10.1155/2013/684690>.
11. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL. The global distribution and burden of dengue. NATURE. [Internet]. 2013 [Citado 25 de diciembre de 2015]. 496 (7446). Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23563266>.
12. Brady OJ, Gething PW, Bhatt S, Messina JP, Brownstein JS, Hoen AG. Refining the global spatial limits of dengue virus transmission by evidence-based consensus. PLoS Negl Trop Dis. [Internet]. 2012; [Citado 25 de diciembre de 2015]. 6(8) Disponible en: <http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0001760>.

13. Guzmán MG, Valdés García L, Peláez Sánchez O. Dengue en Cuba. En: Dengue. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016. p. 61 – 89.
14. Martínez Torres E, Izquierdo Estevez A. Cuadro clínico del dengue en niños. En: Guzmán MG. Dengue. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016. p. 217 – 228.
15. Castro Peraza O, González Rubio D. Cuadro clínico del dengue en el adulto. En: Guzmán MG. Dengue. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016. p. 230 – 234.
16. Brítez S, Mir R, Lacarrubba J, Mendieta E, Céspedes E, Genes L. Dengue de transmisión vertical: revisión de una serie de casos. *Pediatr.* [Internet]. 2014; [Citado 25 de diciembre de 2015]. 41(1): 25 – 31 Disponible en: <http://scielo.iics.una.py/pdf/ped/v41n1/v41n1a04.pdf>.
17. Romero Angarita LC, Vielma Angarita S, Correa M, Odreman MI. Transmisión perinatal del virus dengue en el binomio madre-hijo. *Archivos Venezolanos de Puericultura y Pediatría* [Internet]. 2013; [Citado 25 de diciembre de 2015]. 76(3):99-106 Disponible en: <http://web.a.ebscohost.com/ehost/pdfviewer/pdfviewer?sid=21845c31-4e2b-4e8b-9622-e32d7d13ddd7%40sessionmgr4010&vid=0&hid=4212>.
18. Bernal Muñoz JA. Memoria sobre la epidemia que ha sufrido esta ciudad, nombrada vulgarmente El dengue. Oficina del Gobierno y Capitanía general. Habana. 13vo Curso Internacional de dengue [CD-ROM Monografía, 2013] [Citado 25 de diciembre de 2015].

19. Cantelar de Francisco NL, Molina A. Dengue. Estudio clínico serológico en madres y recién nacidos. Trabajo preliminar. Rev Cub Med Trop. 1981; 133 (2): 9-12.
20. Guzmán MG, Gubler DJ, Izquierdo A, Martínez E, Halstead SB. Dengue infection Nature reviews. 2016; 2(1) : 16055-16055.
21. Álvarez Valdés AM, Kouri Flores G, Guzmán MG, San Martin Martinez JL. Epidemiología del dengue. En: Guzman MG. Dengue. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016 .p. 15 -16.
22. Torres JR, Orduna TA, Piña-Pozas M, Vázquez-Vega D, Sarti E. Epidemiological Characteristics of Dengue Disease in Latin America and in the Caribbean: A Systematic Review of the Literature. J Trop Med; 2017. p. 18.
23. Estruch Rancaño L, Santín Peña M, Peláez Sánchez O, Molina Águila N, Sierra Pérez D, Muñiz Roque A M. Guías para la asistencia integral a pacientes con dengue. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2012.
24. WHO/TDR. Dengue guidelines for diagnosis, treatment, prevention and control. 3ed. Geneva: WHO Press; 2009:1-146.
25. OPS. Dengue, guías de atención para enfermos en la región de las Américas. Clasificación del dengue. La Paz, Bolivia. OPS/OMS, 2010: 6-10. [En Internet] [Citado 25 de diciembre de 2015]. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_topics&view=rdmore&cid=3272&Itemid=40734&lang=es.

26. Martínez Torres E. Del dengue hemorrágico al dengue grave. En: Guzmán MG. Dengue. La Habana. Editorial Ciencias Médicas; 2016 .p. 253 - 259
27. Pérez Díaz AB, Sierra Vázquez B, García Menéndez G. Patogénesis de la infección por dengue. En: Guzmán MG. Dengue. La Habana. Editorial Ciencias Médicas; 2016 .p. 367 – 375.
28. Yacoub S, Wills B. Predicting outcome from dengue. BMC Medicine. 2014; 12(1):147.
29. Guzmán MC. Factores de riesgo del dengue hemorrágico: hospedero – virus. En: Dengue. La Habana. Editorial Ciencias Médicas; 2016 .p. 175 - 191.
30. García G, González D, Sánchez L, Pérez AB, Sierra B, Guzmán MG. Polimorfismo del receptor Fc RIIa y su posible relación con las manifestaciones clínicas del dengue. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2012; 30(10): 621-623.
31. Horstick O, Martinez E, Guzman MG, San Martin JL, Ranzinger SR. WHO Dengue Case Classification 2009 and its usefulness in practice: an expert consensus in the Americas. Pathogens and Global Health. 2015, 109 (1):19-25.
32. Beatty RP, Puerta-Guardo H, Killimbeck SS, Glasner DR, Hopkins K, Harris E. Dengue virus NS1 triggers endothelial permeability and vascular

- leak that is prevented by NS1 vaccination. *Sci Transl Med.* 2015; 7(304): 304ra141-304ra141.
33. Berberian G, Fariña D, Rosanova MT, Hidalgo S, Enría D, Mitchenko A. Dengue perinatal. *Arch Argent Pediatric.* [En Internet]. 2011; 109 (3). [Citado 25 de diciembre de 2015]. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752011000300008&lng=es&nrm=iso&tlng=es.
34. Zavattoni M, Rovida F, Campanini G, Percivalle E, Sarasini A, Cristini G. Miscarriage following dengue virus 3 infection in the first weeks of pregnancy of a dengue virus-naïve traveler returning from Bali to Italy, April 2016. *Eurosurveillance.* [En Internet]. 2016; 21 (31):30308. [Citado 10 de mayo de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4998508/>.
35. Ribeiro C, Lopes V, Brasil P, da Silva L, Ribeiro P, Ugenti L. Dengue during pregnancy: Association with low birth weight and prematurity. *Rev Ins. Med Trop Sao Paulo.* [En Internet]. 2016; 58. [Citado 10 de mayo de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4793949/pdf/0036-4665-rimtsp-S1678-9946201658008.pdf>.
36. Tan PC, Soe MZ, Si Lay K, Wang SM, Sekaran SD, Omar SZ. Dengue infection and miscarriage: a prospective case control study. *PLoS Negl Trop Dis.* [En Internet]. 2012; 6(5): 1637. [Citado 25 de diciembre de 2015].

Disponible

en:

<http://journals.plos.org/plosntds/article?id=10.1371/journal.pntd.0001637>.

37. Adam I, Jumaa AM, Elbashir HM, Karsany MS. Maternal and perinatal outcomes of dengue in PortSudan, Eastern Sudan. *Virol J.* [En Internet]. 2010; 13; 7(1):153. [Citado 25 de diciembre de 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20626851>.
38. Basurko C, Carles G, Youssef M, Guindi WE. Maternal and fetal consequences of dengue fever during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod. Biol.* [En Internet]. 2009; 147(1):29-32. [Citado 25 de diciembre de 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19632027>.
39. Pouliot SH, Xiong X, Harville E, Paz Soldan V, Tomashek KM, Breart G, Buekens P. Maternal dengue and pregnancy outcomes: a systematic review. *Obstet Gynecol Surv.* [En Internet]. 2010; 65(2):107-118 [Citado 25 de diciembre de 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20100360>.
40. Chen LH, Wilson ME. Update on non-vector transmission of dengue: relevant studies with Zika and other flaviviruses. *Tropical Diseases, Travel Medicine and Vaccines.* 2016; 2(1):15.
41. Argolol A, Féres V, Silveira LA, Oliveira ACM, Pereira LA, Siqueira Júnior JB. Prevalence and incidence of dengue virus and antibody placental transfer during late pregnancy in central Brazil. *BMC Infectious Diseases.* 2013; 13: 254.

42. González Merlo J, González Bosquet E. La placenta, las membranas ovulares, el líquido amniótico y sus funciones. En: Obstetricia. 6ta ed. Madrid: Elsevier, 2013. p. 44 – 59.
43. Gary Cunningham F, Leveno KL, Bloom SL, Rouse DJ, Spong CY. El crecimiento fetal y desarrollo. Papel de la placenta en el crecimiento fetal. En: Williams Obstetricia. 23ed. México: McGraw-Hill; 2010 .p. 843 -853.
44. Romero-Santacruz E, Lira-Canui J, Pacheco-Tugores F, Palma-Chan A. Dengue neonatal. Presentación de casos clínicos. GinecolObstetMex. 2015; 83: 308-315.
45. Salgado DM, Rodríguez JA, Lozano L del P, Zabaleta TE. Dengue perinatal. Biomédica. 2013; 33(Supl1):14-21.
46. Barthel A, Gourinat AC, Cazorla C, Joubert C, Dupont-Rouzeyrol M, Descloux E. Breast milk as a posible route of transmission of dengue virus? Clin Infect Dis. 2013; 57(3):415 – 417.
47. Sinhabahu V P, Sathananthan R, Malavige GN. Perinatal transmission of dengue: a case report. BMC Research Notes .2014; 7:795.
48. Tsai HC, Lin CC, Hong NS, Kuo TN, Huang YY, Lin MY. Dengue virus infection in early gestation with delivery of an unaffected fetus and no vertical transmission. Taiwan J Obstet Gynecol.2010; 49(1): 112-114.
49. Watanaveeradej V, Endy T, Samakoses R, Kerdpanich A, Simasathien S, Polprasert N. Transplacentally transferred maternal-infant antibodies to dengue virus. Am J Trop Med Hyg. 2003; 69 (2): 123-128.

50. Phongsamart W, Yoksan S, Vanaprapa N, Chokephaibulkit K. Dengue virus infection in late pregnancy and transmission to the infants. *Pediatr Infect Dis.* [En Internet]. 2008; 27(6):500-504. [Citado 25 de diciembre 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18434933>.
51. Jaroszuk ML, Leguizamon CS de los M, Fridrich A E, Olivetti F V. Enfermedad del dengue en el embarazo. *Rev de Posgrado de la VI Cátedra de Medicina.* [En Internet]. 2011; 210. [Citado 25 de diciembre de 2015] Disponible en: http://www.google.com.cu/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=1&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwixsKrshc_KAhVJx4MKHUWnDokQFggaMAA&url=http%3A%2F%2Fmed.unne.edu.ar%2Frevista%2Frevista210%2F4_210.pdf&usq=AFQjCNHQ4XSHG7GDLj0wUbSGtXUuOVByFQ&bvm=bv.113034660.d.amc.
52. Tudela Coloma JM, Portuondo Ferrer M, Joa Mesa T, Bello Machado P, Ayra Pérez C, Toirac Lamarquen A. Dengue y embarazo. Consecuencias sobre el producto. Resultados en la Maternidad Norte “Tamara Bunke” *Rev Cub Obst Ginecol.* 1980; 68 (4): 3-9.
53. Fernández R, Rodríguez T, Borbonet F, Vázquez S, Guzmán MG, Kourí G. Estudio de la relación dengue embarazo en un grupo de madres cubanas. *Rev Cubana Med Trop J.* 1994, 46(2):76-8. [Citado 25 de diciembre de 2015]. Disponible en: http://www.unboundmedicine.com/medline/journal/Rev_Cubana_Med_Trop?start=660&next=true.

54. Garcia- Penche Santillan I, Boguica Ponsa JM, Lailla Vicens JM. Modificaciones fisiológicas de la mujer durante el embarazo. En: González Merlo J. Obstetricia. 6ta ed. Madrid: Elsevier, 2013. p. 86– 87.
55. Santiesteban Alba S, Oliv Rodriguez JA. Fisiología y semiología de la gestación. En: Rigol Ricardo O, Santiesteban Alba S. Obstetricia y Ginecología. La Habana: Editorial Ciencias Médicas, 2014. p. 249 – 250.
56. Dueñas E, Sánchez C, Santurio AM. Patrones antropométricos en el recién nacido. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 1990.
57. Vázquez Raimundo S, Rosario Domínguez D, Guzmán MG. Diagnóstico de Laboratorio. En: Guzmán MG. Dengue. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016 .p. 283 – 300.
58. World Medical Association. World Medical Association Declaration of Helsinki Ethical Principles for Medical Research Involving Human. JAMA. [En Internet]. 2013; 310(20). [Citado 25 de diciembre de 2015]. Disponible en: <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=1760318>.
59. Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias Médicas. Pautas Éticas Internacionales para la Investigación Biomédica en Seres Humanos. Santiago de Chile: Programa Regional de Bioética OPS/OMS; 2003.p.85-90.
60. Rodríguez Yunta E. Comité De Evaluación Ética y Científica Para La Investigación En seres Humanos y las Pautas CIOMS. Acta bioeth. 2004; 10(1) [En Internet]. 2004 [Citado 8 de enero de 2016] Disponible en:

http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-569X2004000100005&lng=es.

61. World Health Organization. Dengue Haemorrhagic Fever. Diagnosis, Treatment, Prevention and Control. Geneva; 1997. p. 1-84.
62. Oficina Nacional de Estadísticas. Informe Nacional, Censo de Población, Cuba, 2002. [Citado 25 de diciembre de 2015] Disponible en: <http://www.one.cu/censo2012.htm>.
63. Martínez E. La patogenia. En: Dengue. Rio de Janeiro: Ed. Fiocruz; 2005.p. 50-2.
64. Gary Cunningham F, Leveno K L, Bloom SL, Hauth J C, Gilstrap III LC, Katharine. Wenstrom D Materna Physiology. Section II. Anatomy and Physiology. Williams Obstetrics, 22 ed. EUA: McGraw-Hill Companies; 2004.
65. Díaz Quijano FA, Martínez Vega RA, Villar Centeno L. Criterios clínicos para diagnosticar el dengue en los primeros días de enfermedad. Biomédica. 2006; 26:22-30.
66. Díaz Quijano FA, Villar Centeno LA, Martínez Vega RA. Complicaciones asociadas a la trombocitopenia profunda en pacientes con dengue. Rev Med Chile. 2006; 134:167-73.
67. López Barroso R, González Rubio D, Guzmán Tirado MG, Martínez Torres E. Fiebre dengue en mujeres gestantes y no gestantes por serotipo 3. Habana. 2001-2002. La Habana, Cuba: VIII Congreso Centroamericano y del Caribe de Parasitología y Medicina Tropical 2007. Diciembre, 4-7; 2007.

68. Bellart J, Bosch J, Cabero Roura L, Cabrillo Rodríguez E, Cararach Ramoneda V, Carbonel X. Patología Médica y Gestación. Alteraciones Hematológicas y de la Coagulación. XIII Curso Intensivo de Formación Continuada de Medicina Materno Fetal. Madrid, 2006. [En Internet] [Citado 25 de diciembre del 2015]. Disponible en: https://www.google.com.cu/url?sa=t&rct=j&q=&esrc=s&source=web&cd=3&cad=rja&uact=8&ved=0ahUKEwjf4Mvutc_KAhUjmoMKHV8SAp0QFggkMAI&url=https%3A%2F%2Fwww.menarini.es%2Fimages%2Fdocuments%2Flloret%2Flloret2006.pdf&usq=AFQjCNGyhqvS5YevgkrPRYU88lcfWpl4Ww&bvm=bv.113034660.d.amc.
69. Farnot Cardoso U. Anemia y embarazo. En: Rigol – Santisteban. Obstetricia y Ginecología. La Habana: Editorial Ciencias médicas. 2014; 25:287-88.
70. Chye J, Lim CT, Ng KB, Lim JM, George R, Lam SK. Vertical transmission of dengue. Clin Infect Dis. 1997; 25(6). [En Pubmed]. [Citado 25 de diciembre de 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9431381>.
71. Buyanvejchevin S, Tanawattanacharoen S, Taechakraichana N, Thisyakorn U, Tannirandorn T, Limpaphayorn K. Dengue Hemorrhagic fever during pregnancy: antepartum, intrapartum, and porspartum managment. J Obstet and Gynecol Res. 1997; 23:445-8.
72. Restrepo BN, Isaza DM, Salazar CL, Ramírez JL, Upegui GE, Ospina M. Efectos del virus del dengue durante el embarazo. Medellín Colombia.

- Infection. Rev Asoc Col Infectol .2002; 6(4) :197-203. [En Internet]. [Citado 25 de diciembre de 2015]. Disponible en: <http://revistainfectio.org/site/portals/0/ojs/index.php/infectio/article/view/338>.
73. Castellanos Morfín 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(3):45-7.
74. Chinchilla González A, Fallas Teme K. Dengue durante el embarazo. Rev méd Costa Rica Centroam. 2003; 70(563): 91-3.
75. Restrepo BN, Isaza DM, Salazar CI L, Ramírez JL, Ramírez RE. Dengue y Embarazo en Antioquia. Rev Facult Nacion de Sal Púb. 2004; 22(1). [En Internet]. [Citado 25 de diciembre 2015]. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=12022102>.
76. Cantú Ruíz JA, Maldonado Alvarado J D D, Ureña Frausto J, Montoya Rmz J M. DENGUE Y EMBARAZO. VII Foro Delegacional de Investigación en Salud del IMSS en Nuevo León (México).Revista Salud Pública y Nutrición. [En Internet]. 2003. [Citado 25 de diciembre 2015]. Disponible en: <http://www.respyn@ccr.dsi.uanl.mx>.
77. Carles G, Talarmin A, Peneau Ch, Bertsch M. Dengue fever during pregnancy. A study of 38 cases in French Guiana. J Gynecol Obstet. Biol. Reprod 2000; 29(8). [En Pubmed]. [Citado 25 de diciembre de 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11139712>.

78. Restrepo BN, Isaza DM, Salazar CL, Ramirez JL, Upegui GE, Ospina M. Efectos de la infección por el virus del dengue durante el embarazo, sobre el feto y el recién nacido Medellín Colombia. *Biomédica*. 2003; 23. [En Imbiomed] [Citado 25 de diciembre de 2015]. Disponible en: http://www.imbiomed.com.mx/1/1/articulos.php?method=showDetail&id_articulo=82838&id_seccion=3845&id_ejemplar=8173&id_revista=232.
79. Las Heras J; Dabancens A; Seron-Ferre M: Placenta y anexos embrionarios. Pérez Sánchez. *Tratado de Obstetricia*. 3ed. Santiago de Chile. Publicaciones Técnicas Mediterráneo; 20:123-31.
80. Vázquez S, Sáenz E, Huelva G, González A, Kourí G, Guzmán MG. Detection of IgM against the dengue virus in whale blood absorbed on filter paper. *Rev Panam Salud Pública*. 1998;3(3):178-8.
81. Vázquez S, Bravo JR, Pérez AB, Guzmán MG. Inhibition ELISA. Its utility for classifying a case of dengue. *Rev Cubana Med Trop*. 1997; 49(2):108-12.
82. Morens DM, Halstead SB, Repik PM, Patuatana R, Raybourne N. Simplified plaque reduction neutralization assay for dengue viruses by semimicro methods in BAK-21 cells: comparison of the BHK suspension test with standard plaque reduction neutralization. *J Clin Microbiol*. 1985; 22(2): 250-4.
83. Álvarez M, Rodríguez-Roche R, Bernardo L, Morier L, Guzmán MG. Improved dengue virus plaque formation in BHK-21 and LLCMK2 cells: evaluation of some factors. *Dengue Bulletin*. 2005; 29: 25-31.

84. Tan PCh, Rajasingam G, Devi Sh, Zawiah Omar S.: Dengue infection in pregnancy prevalence, vertical transmission, and pregnancy outcome. *Obstetrics Gynaecology*.2008; 111(5). [En Pubmed]. [Citado 25 de diciembre de 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18448743>.
85. Leon R, Muñoz MR, Soler E, Parissi A, Méndez GF.: Dengue fever during pregnancy. Cases report. *Ginecol Obstet Mex*. 2007; 75(11). [En Pubmed]. [Citado 25 de diciembre de 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18697444>.
86. Molina A. Dengue. Respuesta serológica e inmunológica en recién nacidos. *Rev Cubana Hig Epid*. 1981; 19:4.
87. Graham RR, Juffrie M, Tan R, Hayes CG, Laksono I, Ma'roef C, et al. A prospective seroepidemiologic study on dengue in children four to nine years of age in Yogyakarta, Indonesia I. studies in 1995-1996. *Am J Trop Med Hyg*. 1999; 61(3): 412-9.
88. Da Cunha RV, Dias M, Nogueira RM, Chagas N, Miagostovich MP, Schatzmayr HG. Secondary dengue infection in schoolchildren in a dengue endemic area in the state of Rio de Janeiro, Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo*. 1995; 37(6): 517-21.
89. Guzmán MG, Kourí G. Dengue: an update. *Lancet Infect Dis*. 2002; 2(1): 33-42.
90. Sangkawibha N, Rojanasuphot S, Ahandrik S, Viriyapongse S, Jatanasen S, Salitul V, et al. Risk factors in dengue shock syndrome: a prospective

- epidemiologic study in Rayong, Thailand. I. The 1980 outbreak. *Am J Epidemiol.* 1984; 120(5):653-69.
91. Álvarez M, Pavón-Oro A, Vázquez S, Morier L, Álvarez AM, Guzmán MG. Secuencias de infección viral asociadas a la fiebre del dengue durante la epidemia de dengue 3 en la ciudad de La Habana, 2001-2002 *Rev Cubana Med Trop.* 2008; 60(1): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S03750760200800010003&lng=es&nrm=iso.
92. Balmaseda A, Hammond SN, Tellez Y, Imhoff L, Rodríguez Y, Saborio SI, et al. High seroprevalence of antibodies against dengue virus in a prospective study of schoolchildren in Managua, Nicaragua. *Trop Med Int Health.* 2006; 11(6):935-42.
93. Balmaseda A, Hammond SN, Pérez L, Tellez Y, Saborio SI, Mercado JC, et al. Serotype-specific differences in clinical manifestations of dengue. *Am J Trop Med Hyg.* 2006; 74(3):449-56.
94. Raymond CS, Seet AB, Amy ML, Quek B, Erle CH, Lima B. Post-infectious fatigue syndrome in dengue infection. *J Clinical Virology.* 2007; 38:1-6.
95. González D, Martínez R, Castro O, Serrano T, Portela D, Vázquez S, et al. Evaluation of some clinical, humoral and imagenological parameters in patients of dengue haemorrhagic fever six months after acute illness. *Dengue Bulletin.* 2005; 29:79-83.

96. Méndez A, González G. Manifestaciones clínicas inusuales del dengue hemorrágico en niños. *Biomédica*. 2006; 26:61-70.
97. Brito Ferreira M L, Gomes Cavalcanti C, Alvarenga Coelho C, Dornelas Mesquita S: Manifestaciones neurológicas de dengue: estudio de 41 casos. *Arq Neuro-Psiquiatr*. [En Internet]. Sao Paulo.2005; 63(2). [Citado 25 de diciembre de 2015]. Disponible en: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sciarttext&pid=S0004-282X2005000300023&lng=en>.
98. Limonta D, González D, Torres G, Capó V, Pérez AB, Guzmán MG. Dengue fatal y apoptosis en casos con anemia de células falciformes, La Habana 2001, VIII Congreso Centroamericano y del Caribe de Parasitología y Medicina Tropical; 2007.
99. Sierra B, Pérez AB, Vogt K, García G, Schmolke K, Aguirre E. MCP-1 and MIP-1 α expression in a model resembling early immune response to dengue. *Cytokine*. 2010; 52(3):175-83.
100. Castro MC, Wilson ME, Bloom DE. Dengue 1. Disease and economic burdens of dengue. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: 70–78.
101. Pang T, Mak TK, Gubler DJ. Dengue 2. Prevention and control of dengue—the light at the end of the tunnel. *Lancet Infect Dis* 2017; 17: 79–87.
102. Silva Aycaguer LC. Diseño razonado de muestras y Captación de datos para la Investigación sanitaria. Instituto Superior de Ciencias Médicas de La Habana. La Habana Junio del 2000.

103. García – Penche Santillán I, Bogueña Ponsa JM, Lailla Vincens JM. Modificaciones fisiológicas de la mujer durante el embarazo. En: González Merlo J. Obstetricia. 6ta ed. España: Elsevier, 2013. p. 86 – 87.
104. Machado CR, Machado ES, Rohloff RD, Azevedo M, Campos DP, de Oliveira RB. Is Pregnancy Associated with Severe Dengue? A Review of Data from the Rio de Janeiro Surveillance Information System. PLoS Negl Trop Dis. [En Internet]. 2013; 7(5). [Citado 25 de diciembre de 2015]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23675548>.
105. Karoli R, Fatima J, Siddiqi Z, Kazm K I, Sultania A R. Clinical profile of dengue infection at a teaching hospital in North India. J Infect DevCtries 2012; 6(7):551-554
106. Khamin K, Khamin B, Pengsaa K. Dengue infection in pregnancy. Southeast Asian J Trop Med Public Health. [En Internet]. 2015; 46(suppl1): 153-60. [Citado 10 de mayo de 2017]. Disponible en: https://translate.googleusercontent.com/translate_c?depth=1&hl=es&prev=search&rurl=translate.google.com&sl=en&sp=nmt4&u=http://www.tm.mahidol.ac.th/seameo/2015-46-1-suppl/c6-02p153-160.pdf&usg=ALkJrhjJGjh3aozkuP4J9TYNfPby0oZbpQ.
107. Hanf M , Friedman E , Basurko C , Roger A , Bruncher P , Dussart P .Dengue epidemics and adverse obstetrical outcomes in French Guiana: a semi-ecological study. Tropical Medicine and International Health. [En Internet]. 2014; 19(2). [Citado 10 de mayo de 2017]. Disponible en: <http://europepmc.org/abstract/MED/24341915>.

108. Sharma S, Jain Sandhya, Rajaram S. Spectrum of Materno fetal Outcomes during Dengue Pregnancy: An Insight. Infect DisObstetGynecol. [En Internet]. 2016 [Citado 10 de mayo de 2017]. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27069349>.
109. Hariyanto H, Yahya CQ, Wibowo P, Tampubolon OE. Management of severe dengue hemorrhagic fever and bleeding complications in a primigravida patient: a case report. Journal of Medical Case Reports (2016) 10(1): 357.
110. Guzmán MG, Gubler DJ, Izquierdo A, Martínez E, Halstead SB. Dengue infection Nature Reviews. Disease primers, 2016; 2 (1): 16055-16055.
111. Carod-Artal FJ, Wichmann O, Farrar J, Gascón J. Neurological complications of dengue virus infection. Lancet Neurol 2013; 12: 906–19
112. Castro J, Antunes L, Silva Ravagnani GF, Sobral deMoraes MC, Abrão Pereira E. Dengue neurological disease is most likely due to virus infection. 5th Pan-American Dengue Research Network Meeting. Hotel RIU Plaza, Panama City | April 20 to 23, 2016. Poster Code: R83. Clinical Session.
113. Araujo FMC, Araujo MS, Nogueira RMR, Brilhante RSN, Oliveira DN, Rocha MFG. Central nervous system involvement in dengue A study in fatal cases from a dengue endemic area. Neurology. 2012; 78: 736–742
114. Domingues RB, Kuster GW, Onuki-Castro FL, Souza VA, Levi JE, Pannuti CS. Involvement of the central nervous system in patients with dengue virus infection. J Neurol Sci. [En Internet]. 2008; 267(1-2). [Citado 10

de mayo de 2017]. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17959198>.

115. Kularatne SA, Pathirage MM, Gunasena S.A case series of dengue fever with altered consciousness and electroencephalogram changes in Sri Lanka. Trans R Soc Trop Med Hyg. [En Internet]. 2008; 102(10). [Citado 25 de diciembre de 2015]. Disponible en:
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18617208>.

116. Rajagopala L, Satharasinghe R, Karunarathna M. A rare case of dengue encephalopathy complicating a term pregnancy.BMC Res Notes. [En Internet]. 2017; 10:79. [Citado 10 de mayo de 2017]. Disponible en:
https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5288850/pdf/13104_2017_Article_2391.pdf.

PRODUCCION CIENTÍFICA DEL AUTOR SOBRE EL TEMA DE LA TESIS

Producción científica del autor sobre el tema de la tesis

Título	Fecha	Publicado		Revista, Libro o Institución	Autores
		Si	No		
Comportamiento del dengue serotipo 3 durante el embarazo	Dic/2009	X		Rev. Cub. Obst. Y Ginec.2009 ;35 (4) 20 – 29	Reinaldo López Barroso, Isabel Deulofeu Betancourt, Yamilé Fayad Saeta, Meidys María Macías Navarro,
Repercusión del dengue serotipo 3 sobre el embarazo y producto de la concepción	Abri/2010	X		Rev. Cub. Obst. Y Ginec.2010 ;36 (2)	Reinaldo López Barroso, Isabel Deulofeu Betancourt, Yamilé Fayad Saeta, Meidys María Macías Navarro, Guillermo Delgado Guerra
Secuencia de infección viral asociada al embarazo durante brote de dengue en Santiago de Cuba, 2006	Mayo – Agosto de 2011	X		Revista Cubana de Medicina Tropical. 2011; 63(2)	Reinaldo López Barroso, Meidys María Macías Navarro, María G. Guzmán Tirado, Mayling Álvarez Vera
Convalecencia de mujeres que sufrieron dengue serotipo 3 durante el embarazo	2011	X		Revista Cubana de Medicina Tropical. 2011; 63(3)	Reinaldo López Barroso, Isabel Deulofeu Betancourt, Yamile Fayad Saeta, Meidys María Macías

Producción científica relacionada indirectamente con la tesis

Titulo	Fecha	Publicado		Revista, Libro o Institución	Autores
		Si	No		
Repercusión del Dengue sobre el embarazo	2002	X		Medisan (Revista Electrónica) Volumen 6 (4) 2002	Reinaldo López Barroso. Isabel Deulofeu Betancourt, Carlos F. Domíngue
Dengue y embarazo, Cap.18 pág. 243 - 253	2016	X		Dengue/ María G. Guzmán y otros. La Habana: Editorial Ciencias Medicas, 2016. ISBN: 978-959-212-909-2. http://www.ecimed.sld.cu	Reinaldo López Barroso

Cursos donde el tema del dengue y embarazo ha sido tratado por el autor de la tesis

Curso	Evento	Centro que auspicia	Créditos	Fecha
Curso teórico y práctico de Clínica de dengue	X Curso Internacional de dengue	Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri	5	6 al 17 agosto 2007
Curso teórico y práctico de Clínica de dengue	XI Curso Internacional de dengue	Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri	5	10 – 21 de agosto/2009
Curso teórico y práctico de Clínica de dengue	XII Curso Internacional de dengue	Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri	5	8–19 de agosto/2011

Diplomado de Perinatología	Curso diplomado	Universid ad de Ciencias Medicas	5	Octubre-noviembre
Conferencia: Dengue y embarazo		Santiago de Cuba		2011
Diplomado Nacional de Perinatología Curso Nacional de Actualización en Perinatología. Tema; Complicaciones del binomio madre feto en el parto. Conferencia: Dengue y embarazo	Curso diplomado	Universid ad de Ciencias Medicas Santiago de Cuba	5	Enero/2012
Curso teórico y práctico de Clínica de dengue	XIII Curso Internacional de dengue	Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri	2	12 – 23 de agosto/2013
Curso teórico y práctico de Clínica de dengue	XIV Curso Internacional de dengue	Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri	2	10 – 21 de agosto/2015
Curso teórico y práctico de Clínica de dengue, zika y chikungunya	XV Curso Internacional de dengue, zika y chikungunya	Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri	2	7 – 18 de agosto/2017

Eventos científicos donde el tema del dengue y embarazo ha sido presentado por el autor de la tesis

Título	Evento	Lugar	Créditos	Fecha
Dengue, Generalización de resultados de la Epidemia en Stgo. De Cuba	XIII Forum de Ciencia y técnica	Hosp. Gral Stgo.		10-jul-99
Comportamiento del dengue en el embarazo	Taller de resultados	Taller de resultados de investigación		15-16 Junio 1999
Comportamiento del dengue en gestante RELEVANTE	Evento técnico de base (XVII Fórum de Ciencia y técnica	Hospital General Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso		26-may-07
Fiebre dengue en mujeres gestantes y no gestantes por serotipo 3. Habana. 2001-2002	VIII Congreso Centro Americano y del Caribe de Parasitología y Medicina Tropical	Instituto de Medicina Tropical Pedro Kouri	3	4 al 7 diciembre 2007
Fiebre de dengue en gestantes y no gestantes por serotipo 3, Habana 2001-2002	Jornada Nacional de Obstetricia y Ginecología	Granma	1	27/03/2008
Algunos aspectos sociales en dengue y embarazo. Hospital General Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso	XVII fórum de Ciencia y Técnica.	Hospital General Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso		16-may-08
Convalecencia en mujeres que sufrieron dengue serotipo 3 durante el embarazo Mención	XVII fórum de Ciencia y Técnica.	Hospital General Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso		22-may-08
Repercusión del dengue serotipo 3 en el embarazo y el producto de la concepción	Jornada Nacional de Obstetricia y Ginecología	Ciego de Ávila	2	22-25/ Abril/ 2009

Convalecencia de mujeres que sufrieron dengue serotipo 3 durante el embarazo	Congreso 70 aniversario del IPK	Palacio de Convenciones Ciudad de la Habana	2	1-4/junio/2009
Repercusión del dengue en el embarazo y el producto de la concepción	Simposio Dengue	Palacio de Convenciones Ciudad de la Habana	3	1 al 4/Junio/2009
	Congreso 70 Aniversario del IPK			
Repercusión del dengue serotipo 3 sobre el embarazo y producto de la concepción	Congreso 70 aniversario del IPK	Palacio de Convenciones Ciudad de la Habana	2	1-4/junio/2009
Determinación inmunológica en infección viral por dengue y secuencias de la infección	Congreso 70 aniversario del IPK	Palacio de Convenciones Ciudad de la Habana	2	1-4/junio/2009
Conocimiento, actitudes y práctica sobre el dengue en la población de gestantes que sufrieron la infección	Congreso 70 aniversario del IPK	Palacio de Convenciones Ciudad de la Habana	2	1-4/junio/2009
Convalecencia de mujeres que sufrieron dengue tipo 3 durante el embarazo.	XVI Fórum de Ciencia y Técnica	Dirección Provincial de Salud		05-dic-09
Relevante	VIII Fórum ramal			
Comportamiento de la convalecencia por dengue en mujeres grávidas y no grávidas, según variables genotípicas	Jornada Provincial de Obstetricia y Ginecología Santiago de Cuba	Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba		11 -12/ diciem/ 2009
Secuencia de infección viral asociado al embarazo durante brote de dengue, Santiago de Cuba. 2006	Jornada Provincial de Obstetricia y Ginecología Santiago de Cuba	Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba		11 -12/ diciem/ 2009
Convalecencia de mujeres que sufrieron dengue serotipo 3 durante el embarazo	Jornada Provincial de Obstetricia y Ginecología Santiago de Cuba	Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba		11 -12/ diciem/ 2009
Dengue y embarazo	Jornada Provincial de Obstetricia y Ginecología Santiago de Cuba	Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba		11 -12/ diciem/ 2009

Secuencia de infección viral asociado al embarazo durante brote de dengue. Santiago de Cuba. 2006	XIV congreso de la sociedad Cubana de Obstetricia y Ginecología	Consejo Nacional de Sociedades Científicas de Salud	2	28 – 30 / Abril/ 2010
Evaluación de la enfermedad por dengue por virus Den 3 en embarazadas según clasificación OMS-OPS	FORUM de Ciencia y Técnica	Forum de Ciencia y Técnica de Base		20-jul-13

Tesis relacionadas con dengue y embarazo tutoradas por el autor

1. Comportamiento del cuadro clínico del dengue en el embarazo, según serotipo DEN 2 y DEN 3. Tesis para optar por título de master en atención integral a la mujer. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, 2009. Dra. Isabel Deulofeu Betancourt.
2. Repercusión del dengue serotipo 3 sobre el embarazo y producto de la concepción. Hospital General Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso.

Tesis para optar por el título de especialista de I Grado en Ginecología y Obstetricia. Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba, 2011. Dr. Atilus Vagace.

ANEXOS

Anexo 1

Protocolo de atención a las mujeres durante el embarazo y puerperio (Protocolo Asistencial del Servicio de Obstetricia del Hospital General Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso, en trámites en el Centro Nacional de Derecho de Autor, Cuba).

Atención a la gestante con dengue:

Equipo multidisciplinario constituido por especialistas de Obstetricia y Ginecología, Neonatología, Medicina Interna, Medicina Intensiva, Imagenología, Anestesiología y Reanimación, Laboratorio Clínico, Hematología, licenciado en Enfermería, Técnico de Laboratorio Clínico entre otros.

– **Tipo de institución sanitaria:** Hospital General con Servicio de Obstetricia (preferiblemente) y Hospital Materno

• **Primer trimestre del embarazo**

1. Ingresar en un centro de atención hospitalaria a toda gestante clínicamente sospechosa de dengue para mantener una vigilancia activa de su evolución.
2. Indicar reposo en cama.
3. Restituir el agua perdida con sales de rehidratación oral si no presenta signos de alarma, hemorragia y/o choque. Se proporcionarán 2 000 mL, compartidos en partes iguales entre las mencionadas sales, por una parte, y otros líquidos (jugos de frutas preferentemente), por otra.

4. Vigilancia de signos vitales cada 3-4 horas. Ante la detección de hipotensión arterial, que será interpretada como un signo de alarma, se actuará en consecuencia.
5. Administrar tabletas de multivitaminas cada 8 horas durante el cuadro clínico de la enfermedad y los primeros 15 días de la convalecencia; luego continuar con dos comprimidos diarios por el resto de la gravidez.
6. Prescribir exámenes de laboratorio clínico:
 - Hemograma (hemoglobina, hematocrito y leucocitos con diferencial)
 - Recuento de plaquetas
 - Estudios de la función hepática y renal (según manifestaciones clínicas)
7. Precisar la existencia de extravasación de plasma y visceromegalia mediante ecografía abdominal, realizar las mediciones fetales correspondientes y evaluar el estado de salud del producto de la concepción.
8. Adoptar las medidas de hidratación general parenteral por vía endovenosa con solución salina a 0,9 % o Ringer lactato en dosis de 20 mL/ kg de peso corporal, así como las antitérmicas, ante la aparición de fiebre hemorrágica por dengue o choque. Contraindicar la aspirina para prevenir el agravamiento del cuadro hemorrágico.
9. No interrumpir la gestación a causa de esta enfermedad, pues además de que aún está por demostrarse si la infección es teratógena, tal decisión pondría en peligro la vida de la embarazada por posible sangrado.

10. Calibrar el riesgo de hemorragia durante el primer trimestre gravídico, cuando se ha señalado un incremento del aborto espontáneo, y prever su ocurrencia como sigue:
 - Usar la técnica adecuada para aspirar la cavidad uterina.
 - Administrar ergometrina y oxitocina para provocar la contracción uterina, aunque también pudiera utilizarse misoprostol.
 - Asistirla como “candidata” a sangrar según el Manual de procedimientos de la atención obstétrica y perinatal. Consejo editorial del (MINSAP, 2000).
11. Valorar la interrupción voluntaria del embarazo en determinados casos con criterios sociales, pero siempre después de 15 días o más de haber contraído la infección y con prueba evidente de que la coagulación no ha sufrido alteraciones.
12. Seguir brindando atención prenatal, con énfasis en el desarrollo del feto, pues se ha sugerido que el dengue, sobre todo en su forma hemorrágica, es un factor de riesgo causal de la restricción del crecimiento fetal intrauterino.
13. Evaluar el estado nutricional de la madre y orientar la adición de vitaminoterapia, como suplemento.
14. Catalogar a la gestante como de riesgo obstétrico y garantizar su seguimiento médico con la frecuencia habitual prevista para la atención prenatal; sin embargo, será quincenal si se detecta alguna alteración del desarrollo fetal mediante valoración clínico ecográfica y se aplicará lo

protocolizado a los efectos cuando se diagnostica restricción del crecimiento fetal intrauterino.

15. Evitar por todos los medios posibles que concommiten otros factores de riesgo como anemia, desnutrición materna e infección cervico-vaginal.

16. Recordar siempre la búsqueda rigurosa de malformación congénita, independientemente de que hasta ahora no ha sido atribuido su hallazgo, en caso alguno, a las consecuencias de la infección viral por dengue.

- **Segundo trimestre del embarazo**

1. Cumplir las mismas medidas indicadas para el trimestre anterior.

2. Colocar a la gestante en decúbito lateral izquierdo

3. Evaluar el estado de salud perinatal para prevenir no solo la aparición de oligohidramnios (frecuente cuando se ha padecido dengue hemorrágico), sino también el derrame en el feto, cuya terapéutica es igual que la de la madre.

4. Buscar elementos clínicos de riesgo de prematuridad mediante el examen obstétrico con el uso del patrón contráctil normal y educar a la gestante sobre lo valioso de este método, cómo debe actuar ante cualquier alteración de la normalidad y estar dispuesta a someterse a una ecografía para que puedan explorarse las condiciones del cérvix uterino.

5. Tratar a la grávida con expansión volumétrica ante la amenaza de parto inmaduro e incluso por medio de tocólisis con sulfato de magnesio.

6. No olvidar la posibilidad de hemorragia al producirse el aborto o parto inmaduro en grávidas con dengue, en cuya circunstancia es básico hidratar con solución salina y, de ocurrir sangrado en presencia de plaquetopenia, administrar de 4 a 6 unidades de concentrado de plaquetas ante un cuadro hemorrágico profuso, para lograr su control, aunque también debe calcularse la volemia y disponer de cristaloides, coloide y masa eritrocítica.

- **Tercer trimestre del embarazo**

1. Aplicar las mismas acciones generales que las mencionadas para el primer y segundo trimestre del embarazo.
2. Ingresar preferiblemente en la Sala de Cuidados Perinatales; pero de presentar un cuadro de choque por dengue, valorar su atención en la Unidad de Cuidados Intensivos.
3. Tratar con expansión volumétrica ante la amenaza de parto inmaduro, calculada a razón de 25 mL/ kg de peso materno y utilizando solución salina fisiológica al 0,9 %; pero si no se controla con esta primera medida, realizar tocólisis con sulfato de magnesio: 4g lentamente por vía intravenosa y continuar con 1g por hora; dosis que puede aumentar según respuesta de la gestante, siempre monitoreando la frecuencia respiratoria, los reflejos patelares y la diuresis. Se impone evitar el parto en la fase aguda de la enfermedad, sobre todo cuando la embarazada porta la forma clínica de dengue hemorrágico.

4. Provocar la madurez pulmonar con esteroides ante amenaza de parto pretérmino a las 28-34 semanas de gestación; momento en el cual se prescribirán 24 mg de betametasona, que se administrarán en 500 mL de suero fisiológico (solución salina al 0,9 %). Esta infusión se proporcionará en 4 horas, a 80 gotas por minuto.
5. Definir cuándo interrumpir el embarazo por criterio obstétrico y, siempre que sea posible, tratar de alejarlo de la fase aguda de la enfermedad, en especial cuando se trata de dengue hemorrágico.
6. Inducir la madurez cervical con misoprostol: 25 µg diarios en vagina por tres días; y de lograrse antes la maduración cervical, continuar con oxitocina.
7. Preferir el parto transpelviano, para lo cual es útil el manejo activo del alumbramiento con el uso de oxitocina y ergometrina, así como también con misoprostol en dosis de 600 a 800 µg por vías vaginal, rectal u oral (la primera no resulta muy útil, por el sangrado).
8. Esperar el momento del parto con disponibilidad de concentrado de plaquetas, de presentarse plaquetopenia, y administrar si el número de plaquetas es inferior a 50 000 por $10^9/L$, calculando una unidad por cada 10 kg de peso.
9. Valorar el estado de salud de la madre, pues la lactancia materna no está contraindicada; pero si su condición es grave, diferir la lactancia para cuando se recupere.

10. Disponer de concentrado de plaquetas, además de lo previsto en el cálculo de la volemia y contar con cristaloides, coloides y masa eritrocítica, para administrar ante un cuadro hemorrágico por dengue.
11. Decidir la conducta en favor de la madre si adquiere la forma hemorrágica con signos de alarma o choque, sin conferir valor al producto de la concepción, como ocurre ante un sufrimiento fetal, en cuyo caso se indicaría la cesárea, pero en estas condiciones conviene mucho lograr el parto transpélvico y asistir a un recién nacido asfíctico o inducir la muerte fetal para preservar la salud materna.
12. Sospechar la presencia de esta entidad ante cualquier sangrado anormal por vía genital durante una epidemia de dengue y actuar en consecuencia.

Conducta a seguir durante el ingreso de la gestante o puérpera con sospecha de dengue

1. Ingresar en sala de hospitalización con aislamiento debajo de mosquitero.
2. Adecuar la dieta a su estado nutricional
3. Verificar los signos vitales cada 3 horas.
4. Hidratar por vía oral con sales de rehidratación si no presenta signos de alarma o complicación; pero de existir, se proporcionarán líquidos a 20 mL/kg de peso, por vía endovenosa, a pasar en una hora; dados por solución salina o Ringer lactato.

5. Adoptar una medida antitérmica sin usar el ácido acetil salicílico y preferir el acetaminofeno (500 mg cada 6 horas), además de baños con agua fría o compresas heladas en el cuerpo (frente, axila y abdomen).
6. Administrar vitaminoterapia con multivitaminas (1 tableta 3 veces al día).
7. Indicar estudios de laboratorio clínico, a saber:
 - a. Hemograma completo
 - b. Coagulograma con recuento de plaquetas
 - c. Transaminasas pirúvica y oxalacética
 - d. Deshidrogenasa láctica
 - e. Ácido úrico y creatinina
8. Prescribir ecografías abdominal y obstétrica, la primera para descartar derrames líquidos en abdomen y tórax, así como visceromegalia, especialmente de hígado y bazo y la segunda para evaluar el estado de salud perinatal, realizar las mensuraciones fetales y calcular la edad gestacional.

Seguimiento en sala de hospitalización

1. Cumplir las indicaciones señaladas en el ingreso.
2. Vigilar la aparición de signos de alarma.
3. Pasar visita médica dos veces al día en todos los casos y cada 4 horas a quienes presenten signos de alarma o la forma grave de la enfermedad.

4. Repetir los estudios de laboratorio clínico y ecografía abdominal cada 24 horas en las grávidas con signos de alarma o con la forma grave de la entidad; en las restantes, cada 48 horas.
5. Indicar nuevamente la ecografía obstétrica para evaluar el estado de salud fetal y el crecimiento fetal mensual, cada 24 horas en las grávidas con signos de alarma o forma grave de la entidad; y en las restantes, cada 48 horas.

Seguimiento prenatal posterior a la infección por dengue

1. Realizar controles prenatales según metodología para la atención prenatal.
2. Seguir el crecimiento fetal por medio de la clínica y la ecografía mensual.
3. Pesquisar anomalías congénitas posteriores a la enfermedad, haciendo hincapié en los casos que sufrieron la entidad en el período de organogénesis, lo cual debe concretarse antes de las 26 semanas del embarazo.

Atención a la gestante en trabajo de parto y parto

1. Clasificar a la parturienta como “candidata” a sangrar.
2. Solicitar al servicio de transfusión de hemoderivados, la disponibilidad de masa eritrocítica, concentrado de plaquetas y plasma fresco por si se produce una hemorragia.
3. Garantizar la reposición de volumen mediante:
 - a. Cristaloides

- b. Coloides
- c. Masa eritrocítica
- d. Concentrado de plaquetas
- e. Plasma fresco
- f. Sangre fresca

4. Atender a la gestante durante el parto para preservar el progreso fisiológico de éste y evitar las intervenciones innecesarias.
5. El neonatólogo debe estar presente para asistir al recién nacido.
6. Corregir las pérdidas sanguíneas en cantidad y calidad de producirse algún sangrado, en dependencia del caso.
7. Realizar el alumbramiento activo con 10 unidades de oxitocina y 0,4 mg de ergometrina, ambas por vía endovenosa y disponer de misoprostol como alternativa terapéutica.

Atención materna en el puerperio inmediato

1. Vigilar la presencia de sangrado uterino y la calidad de la contracción del útero.
2. Administrar por vía sublingual o rectal 1 000 µg de misoprostol ante una hemorragia después del alumbramiento por atonía uterina, después de haber utilizado oxitocina y ergometrina.
3. Reponer el volumen de sangre según necesidades en cantidad y calidad.

4. Ser muy cuidadosos al proporcionar líquidos, pues en el puerperio estos se redistribuyen en los compartimientos, como también ocurre en el dengue y puede desequilibrarse esa proporción hasta producir edema pulmonar.

Fig.3.1. Flujograma organizativo de atención a gestantes con dengue



Anexo 2. Consentimiento informado

Información a las gestantes que intervienen en el estudio sobre dengue y embarazo:

Título: Repercusión del dengue serotipo 3 sobre el embarazo y el producto de la concepción

1. El dengue es una enfermedad viral de transmisión por el mosquito *Aedes aegypti* y una de las de mayor importancia médica en los humanos. Según estimaciones de la Organización Mundial de la Salud, cada año ocurren entre 50 a 100 millones de infecciones por los virus que producen dengue, incluyendo alrededor de 500 000 casos que requieren atención médica y más de 15 000 muertes.

Existe un insuficiente conocimiento de la evolución clínica del dengue en el embarazo y de su repercusión sobre el embarazo y el producto de la concepción, según se revisa en la literatura publicada. La Organización Mundial de la Salud propone que se investigue al respecto

2. ¿Por qué se realiza esta investigación?

Esta investigación se realiza para precisar la evolución del dengue durante el embarazo y su repercusión sobre el embarazo y el producto de la concepción. Con la finalidad de aportar nuevos conocimiento a las ciencias médicas de beneficio para elevar la calidad de la atención en la salud materno perinatal.

3. ¿Qué beneficios puede obtener la gestante de la participación en la investigación?

Al tomar la decisión de participar en este estudio tendrá los beneficios de poder identificar la secuencia de infección viral suya así como el estado inmunológico que presenta su hijo al año de vida, manteniéndose en un seguimiento posterior a su alta hospitalaria; donde se seguirá además el periodo de convalecencia de la enfermedad recibiendo la atención médica continuada por un equipo multidisciplinario según el caso.

4. ¿Tengo otras opciones de tratamiento durante el embarazo si no decido participar en la investigación?

De no aceptar su participación tendrá toda la atención protocolizada para las gestantes con dengue hasta su egreso hospitalario, y según el caso seguirá su atención en el médico de familia y recibirá toda la atención prenatal y perinatal según los protocolos asistenciales establecidos nacionalmente.

5. ¿Conlleva riesgo participar en el estudio?

Los riesgos son los propios de una venipuntura para procesar la sangre para los estudios inmunológicos suyo y de su hijo en el caso particular de su hijo la venipuntura se realiza en la vena femoral. En esta venipuntura el riesgo principal es el hematoma de la zona por extravasación de sangre y el de una infección adquirida si no se cumple el protocolo del proceder venipuntura, donde se utiliza material estéril y se desinfecta la zona de la punción para prevenir esta infección.

6. ¿Cuántas gestantes participaran en esta investigación y que requisitos deben cumplir?

Sí usted acepta participara en este estudio, de cumplir los criterios de selección establecidos en el proyecto de investigación, será una de las gestantes incluidas.

Los criterios de selección que debe cumplir son:

- a) Voluntariedad de participar
 - b) Firma del consentimiento informado de participar y cumplir con todas las visitas a consulta médicas durante la atención prenatal y en el seguimiento del periodo de convalecencia hasta el año del alta hospitalaria.
 - c) Tener su atención hospitalaria en el hospital seleccionado.
7. Procedimiento a seguir durante el estudio, exámenes de laboratorio a realizar y frecuencia.

Durante el ingreso con dengue según protocolo se realizar examen médico al ingreso, según método clínico, así como en la evolución diaria y de aparecer signos de alarma puede ser cada 4 a 8 horas. Se realizar diario exámenes de laboratorio clínico por venipuntura, así como estudio ecográfico de abdomen y obstétrico diariamente. En el seguimiento de su convalecencia será atendida en consulta médica en el área externa del hospital; donde se le realizara examen según método clínico, repetir estudios de examen de laboratorio clínico por venipuntura y según se presente afección de algún órgano como hígado, riñón, corazón, encéfalo, etc.

Excepcionales complicaciones:

- a) Hemorragia del sitio puncionado.

- b) Trombosis y producción de émbolos
- c) Laceración de la vena puncionada
- d) Espasmo arterial reflejo
- e) Infección de partes blanda(celulitis y abscedación)

8. Existirá confidencialidad en el manejo de los datos.

Se mantendrá una absoluta confidencialidad sobre los datos personales y de los resultados de la investigación a título personal.

Cuando se publique el estudio no se publicaran los datos personales.

Al firmar el documento consentimiento informado, autoriza a que su historia clínica y carnet de embarazada pueda ser revisada por los investigadores, auditores del estudio en caso de que proceda una auditoria, los miembros del comité de revisión y ética y las autoridades sanitarias para la verificación de los procedimientos y datos del estudio, sin violar la confidencialidad de su identidad y según lo establecido en el proyecto de investigación y las normas vigentes en el país para las investigaciones en seres humanos.

La información que se derive de este estudio podrá ser utilizado en publicaciones o presentaciones en eventos científicos, manteniendo la confidencialidad.

9. ¿Cuáles son mis derechos al decidir participar en esta investigación?

Usted, tiene derecho a que se le explique todas las inquietudes relacionadas con la investigación, con manifestaciones de la enfermedad, con los resultados de los estudios de medios auxiliares diagnósticos, con el tratamiento, con los eventos indeseables o cualquier

aspecto que considere necesario. El médico de asistencia tiene el deber de aclarar cualquier duda o inquietud que usted tenga al respecto.

La aprobación de su participación es voluntaria.

10. Aprobaciones a la que fue sometido el proyecto:

El proyecto de investigación fue revisado y aprobado desde el punto de vista ético, científico y metodológico por un comité de revisión y ética, así por el consejo científico del hospital, por el consejo científico de la Universidad de Ciencias Médicas de Santiago de Cuba y por las autoridades reguladoras del Ministerio de Ciencia, Tecnología y Medio Ambiente (CITMA). Lo cual garantiza que el estudio se efectuó con los requisitos éticos, metodológicos y científicos necesarios para su realización con el objetivo de proteger sus derechos como paciente y como individuo autónomo.

11. Costo

Usted, no recibirá ninguna remuneración económica por su participación, ni tendrá que pagar los medicamentos de su atención hospitalaria. Todos los gastos relacionados con el estudio correrán a cargo de las instituciones participantes.

Anexo 3. Consentimiento informado

Yo, _____, ejerciendo mi libre poder de elección y mi voluntad expresa, por este medio doy mi consentimiento para participar en la investigación:

Repercusión del dengue sobre el embarazo y el producto de la concepción. La misma es ejecutada por el Hospital General Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso e Instituto de Medicina Tropical "Pedro Kouri" El objetivo del estudio es evaluar la repercusión del dengue sobre el embarazo y el producto de la concepción durante el período 2006 – 2008.

Por tanto:

He sido consultada acerca de mi participación y la de mi hijo en dicha investigación, sin sufrir presión alguna y sin temor a represalias en caso de rechazar la propuesta. Inclusive, he sido informado de los posibles beneficios y/o inconvenientes de mi participación, se me ha dado la oportunidad de consultarlo con mi familia y de hacer todo tipo de preguntas, quedando satisfecho con las respuestas. La entrega de cualquier documento se realizó en presencia de un testigo que dará fe de este proceso.

Se me ha explicado que la información es de carácter confidencial; no serán divulgados o publicados, ni mi identidad ni los detalles personales de la información dada por mí, salvo al investigador promotor u otra agencia reguladora que inspeccionarán y/o registrarán los resultados para asegurar la calidad y análisis de los datos.

En caso necesario puedo dirigirme a cualquiera de las siguientes personas:

Dr. Reinaldo López Barroso
Dra. Yamile Fayat Saeta
Hospital General Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso
Carretera del Caney esquina 21 Reparto Pastorita. Santiago de Cuba
Teléfonos: 642016 ext. 5019; 643395
Correo electrónico: barroso@medired.scu.sld.cu ; yamile@medired.scu.sld.cu

Participante

(Nombre manuscrito por el participante) (Firma) (Fecha manuscrita por el participante)

Testigo:

(Nombre manuscrito por el testigo) (Firma) (Fecha manuscrita por el testigo)

Investigador:

(Nombre manuscrito por el (Firma) (Fecha manuscrita por el Investigador)

Anexo 4. Valores de los principales estudios de Laboratorio Clínico:

Tipo de estudio de Laboratorio Clínico	Valores
Hemoglobina	110 – 159 g/L
Hematocrito	38 – 45 L/L
Conteo de leucocitos	5,0 – 10,0 x 10 ⁹ /L
Conteo de plaquetas	150 – 355 x 10 ⁹ /L
Alanin aminotransferasa	0 - 40 UI
Aspartato aminotransferasa	0 – 40 U I
Glucemia	3,89 – 5,83 mmol/L
Creatinina	62- 106µmol/L
Proteinuria	300 g y más en 24 horas

APLICACIÓN DEL TRATAMIENTO CON CRISTALOIDES INTRAVENOSOS SOBRE LOS SIGNOS DE ALARMA

SIGNOS DE ALARMA	24H	48H	NO APLICADO
VÓMITOS REITERADOS			
DOLOR ABDOMINAL			
CAÍDA BRUSCA FIEBRE			
ASTENIA MARCADA			
DESMAYO			
SOMNOLENCIA			
IRRITABILIDAD			
OTROS			

Si se presentó una forma clínica inusual, descríbala:

Otras Observaciones: _____

DIAGNÓSTICO FINAL:

FI

FD

FDCH

FDH

FDH/SCD

NO CLASIFICABLE

Anexo 6. Para evaluar la evolución del cuadro clínico en gestantes y no gestantes:

Nombre y apellidos _____ No. _____
 Edad _____ Historia clínica _____ Área de salud _____
 Color de la piel: Blanca ___ Negra ___ Mestiza ___ Amarilla ___ Gestante ___ No Gestante ___
 Antecedentes patológicos personales:

Síntomas y signos	Evolución	Días de evolución
Fiebre	Defervescencia	
Cefalea	Aparición	
	evolución	
Dolor retrocular	Aparición	
	Evolución	
Mialgia	Aparición	
	Evolución	
Artralgia	Aparición	
	Evolución	
Dolor abdominal	Aparición	
	Evolución	
Dolor lumbar	Aparición	
	Evolución	
Diarrea	Aparición	
	Evolución	
Vómito	Aparición	
	Evolución	
Anorexia	Aparición	
	Evolución	
Epistaxis	Aparición	
	Evolución	
Gingivorragia	Aparición	
	Evolución	
Hematemesis	Aparición	
	Evolución	
Melena	Aparición	
	Evolución	
Sangrado genital	Aparición	
	Evolución	
Exantema local	Aparición	
	Evolución	
Exantema generalizado	Aparición	
	Evolución	
Petequias	Aparición	

	Evolución	
Prueba de Lazo positiva	Aparición	
	Evolución	
Astenia	Aparición	
	Evolución	
Disuria	Aparición	
	Evolución	
Leucopenia	Aparición	
	Evolución	
Plaquetopenia	Aparición	
	Evolución	
Hemoconcentración	Aparición	
	Evolución	
Anemia	Aparición	
	Evolución	
ALT elevada	Aparición	
	Evolución	
AST elevada	Aparición	
	Evolución	
Leucocitaria	Aparición	
	Evolución	
Hematuria	Aparición	
	Evolución	
Proteinuria 300 mg y más en 24 h	Aparición	
	Evolución	
Ascitis	Aparición	
	Evolución	
Derrame pleural	Aparición	
	Evolución	
Derrame pericárdico	Aparición	
	Evolución	
Edema peri vesicular	Aparición	
	Evolución	
	Aparición	
	Evolución	
	Aparición	
	Evolución	
	Aparición	
	Evolución	

Anexo 7. Planilla sobre repercusión materno perinatal del dengue en el embarazo

CASO _____

CONTROL _____

Nombre y apellidos: _____

Hospital de atención al parto: _____ Historia clínica _____

ATENCIÓN PRENATAL:

1. Edad gestacional a la infección _____
2. Crecimiento de altura uterina/ edad gestacional _____
3. Crecimiento fetal por ultrasonido peso/edad gestacional _____
4. Presencia de amenaza de aborto: Si ____ No ____
5. Presencia de amenaza de parto pretérmino: Si ____ No ____
6. Patología asociada: _____
7. Perfil biofísico: _____
8. Placenta por ultrasonido _____
9. Observación: _____

ATENCIÓN AL PARTO:

1. Edad gestacional _____
2. Cardiografía : Normal ____ Anormal ____ Sospechosa _____
3. Tipo de parto: Eutócico _____ Instrumentado ____ cesárea _____
4. Sexo de recién nacido: Femenino ____ Masculino ____
5. Peso al nacer del recién nacido : _____
6. Clasificación de Dueñas: _____
7. Tiempo de trabajo de parto _____
8. Tiempo de rotura de membranas ovulares _____
9. Líquido amniótico _____
10. Cordon Umbilical _____
11. Placenta _____
12. Apgar al 5to minuto _____
13. Recién nacido: talla _____ Circ. cefálica ____ circ. torácica _____
14. Presencia de malformación: Si ____ No ____
15. Tipo de malformación _____
16. Afección del recién nacido _____
17. Evolución materna: satisfactoria ____ Grave ____
18. Presencia en la madre de: hemorragia en el puerperio: Si ____ No ____
Choque hipovolémico: Si ____ No ____
Extravasación de plasma Si ____ No ____

Observación:

Anexo 8. Figuras



Figura 2. Placenta de aspecto hidrópico en el dengue



Figura 3. Ascitis fetal a las 39 semanas de gestación

Anexo 9. Determinación inmunológica en infección viral por dengue serotipo 3 y secuencia de la infección.

Nombre y apellidos _____ No. _____

Historia clínica _____

Nombre y apellidos del hijo _____

Edad del hijo _____

Determinaciones	A la madre	Al hijo
Título de IgG VDEN-1		
Título de IgG VDEN-2		
Título de IgG VDEN-3		
Título de IgG VDEN-4		
Secuencia de infección		

Anexo 10. Encuesta de convalecencia de dengue y embarazo

Nombre y apellidos: _____ No. de orden _____
 Edad _____ Color de la piel: Blanca ___ Negra ___ Mestiza ___ Amarilla ___

Hospital donde parió: _____

Fecha del parto: _____

SINTOMAS Y SIGNOS	SI	NO	HASTA (MESES)
Cefalea			
Mialgia			
Artralgia			
Dolor retrocular			
Dolor Abdominal			
Astenia (Cansancio)			
Anorexia			
Vómito			
Nauseas			
Diarreas			
Trastorno digestivo -¿Cuál alimento? _____			
Petequias			
Eritema Localizado			
Eritema Generalizado			
Sangramiento Genital			
Trastorno menstrual -¿Cuál? _____			
Sangramiento de la encías			
Sangramiento Digestivo ¿Cuál? _____			
Epistaxis			
Insomnio			
Irritabilidad			
Disminución de Memoria			

Otros síntomas:

Resultados de medios diagnósticos	Si	No	Hasta (Meses)
Leucopenia			
Anemia			
Trombopenia			
Hemoconcentración			
Citolisis hepática			
Extravasación de plasma por ecografía			
Electroencefalograma alterado			
Potencial evocado P 300 alterado			

Anexo 11. Taller OPS/ IPK-Dengue 2013



Introducción:

Desde finales del siglo XX, el mundo ha enfrentado la reemergencia de innumerables enfermedades infecciosas, entre las cuales sobresale el dengue en términos de morbilidad y mortalidad. En 2006, la población citadina de Santiago de Cuba se vio afectada por una epidemia atribuible al serotipo DEN 3; hecho que motivó la realización de este estudio, no solo con vistas a incrementar el conocimiento en torno al comportamiento clínico en las mujeres en edad fértil y la evolución del embarazo en gestantes con dengue. La Organización Mundial de la Salud (OMS, en 2009), propuso una nueva clasificación clínica que permite establecer su atención protocolizada facilitando la calidad de la atención.

Lo que nos motivó comparar la clasificación anterior de la OMS con la nueva.

Objetivos

- Comparar las clasificaciones de la Organización Mundial de la Salud para dengue en mujeres en edad fértil embarazadas y no embarazadas.



Método

- **Tipo de estudio:** Observacional y analítico de cohorte
- **Universo:** 150600 mujeres edad fértil y 1 469 embarazadas
 - **Muestra:** 36 gestantes y 69 mujeres en edad fértil con V Den 3 confirmado por IgM. a través de un muestreo estratificado proporcional a las unidades de análisis.
- **Límite espacial:** Hospital General “Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso”. Ciudad de Santiago de Cuba.
- **Límite temporal:** abril a noviembre de 2006
- **Datos procesados** por sistema estadístico SPS 11.5
- **Prueba estadística aplicada:** X^2 de independencia y homogeneidad

RESULTADOS:

Tabla 1. Comportamiento del dengue en el embarazo por Virus Den 3

Embarazo	Clasificación dengue OMS 2009						Total	
	Dengue sin signos de alarma		Dengue con signos de alarma		Dengue grave			
	No	%	No	%	No	%	No	%
Si	26	72.2	8	22.2	2	5.6	36	100
No	56	81.2	12	17.4	1	1.4	69	100

Chi- cuadrado= 1,928 p= 0,381

Tabla 2. Comportamiento del color de la piel, según clasificación dengue OMS en mujeres embarazadas y no por Virus Den 3.

Muestra	Clasificación dengue OMS 2009								
	Dengue sin signos de alarma			Dengue con signos de alarma			Dengue grave		
	Blanco	Mestizo	Negra	Blanco	Mestizo	Negra	Blanco	Mestizo	Negra
	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Embarazada N: 36	25	36.1	11.1	5.5	13.8	2.8	0	2.8	0
No embarazada N: 69	8.7	56.5	15.9	2.8	7.2	7.2	0	1.4	1.4

Tabla 3. Clasificaciones de dengue en mujeres de edad fértil embarazadas o no

Clasificación de dengue OMS, 1997	embarazo	Clasificación de dengue OMS,2009						Total	
		Dengue sin signos de alarma		Dengue con signos de alarma		Dengue grave			
		No	%	No	%	No	%	No	%
Fiebre Dengue	Si	26	86.7	4	13.3	0	0.0	30	100
	No	56	88.9	7	11.1	0	0.0	63	100
Fiebre Hemorrágica Dengue	Si	0	0.0	4	80.0	1	20.0	5	100
	No	0	0.0	5	83.3	1	16.7	6	100
Fiebre Hemorrágica Dengue/ choque por dengue	Si	0		0		1	100	1	100
	No	0		0		0		0	0
Total	Si	26	72.2	8	22.2	2	5.6	36	100
	No	56	81.2	12	17.4	1	1.4	69	100

Tabla 4. Clasificación de dengue en el embarazo según trimestre de gestación

Trimestre de gestación	Clasificación del dengue según OMS,2009						Total	
	Dengue sin signos de alarma		Dengue con signos de alarma		Dengue grave			
	No	%	No	%	No	%	No	%
1er	14	73.7	5	26.3	0	0.0	19	100.0
2do	7	77.8	2	22.2	0	0.0	9	100.0
3er	5	62.5	1	12.5	2	25.0	8	100,0
Total	26	72.2	8	22.2	2	3,17	36	100.0

Tabla 5. Comportamiento del sangramiento genital en mujeres gestantes o no con VDen 3

Clasificación del dengue según OMS,2009	Sangramiento genital								Total	
	Gestante con sangramiento		Gestantes sin sangramiento		No gestante con sangramiento		No gestante sin sangramiento			
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
Dengue sin signos de alarma	0	0	26	72.2	0	0	56	86.2	82	100.0
Dengue con signos de alarma	0	0	8	22.2	3	75	9	13.8	20	100.0
Dengue grave	0	0	2	5.6	1	25	0	0	3	100.0
Total	0	0	36	100	4	100	65	100	105	100.0

Chi-cuadrado: 33,49

p: 0,00000

Tabla 6. Comportamiento del sangramiento de la encía, mujeres gestantes o no con VDen 3

Clasificación del dengue según OMS,2009	Sangramiento de la encía								Total	
	Gestante con sangramiento		Gestantes sin sangramiento		No gestante con sangramiento		No gestante sin sangramiento			
	No	%	No	%	No	%	No	%	No	%
Dengue sin signos de alarma	0	0	26	78.8	0	0	56	84.9	82	100
Dengue con signos de alarma	3	100	5	15.2	3	100	9	13.6	20	100
Dengue grave	0	0	2	6.0	0	0	1	1.5	3	100
Total	3	100	33	100	3	100	66	100	105	100

Chi-cuadrado: 14,89

p: 0,021

Conclusiones:

- La nueva clasificación es útil en la atención del dengue en el embarazo.
- Las formas graves se relacionaron con el tercer trimestre de embarazo
- La hemorragia de la mucosa genital se diferenció en forma significativa, a predominio de las no gestantes

Taller IPK –Dengue 2013

Título: Comportamiento del dengue en el embarazo por Virus Den 3

Autores: Dr. Reinaldo López Barroso

Dra. Yamile Fayad Saeta

Dra. Isabel Carbonell García

Dra. Isabel A. Deulofeu Betancourt

Institución: Hospital General Dr. Juna Bruno Zayas Alfonso

Resumen:

El mundo ha enfrentado la re-emergencia de innumerables enfermedades infecciosas, entre ellas sobresale el dengue en términos de morbilidad y mortalidad. En 2006, la población citadina de Santiago de Cuba se vio afectada por una epidemia al serotipo DEN 3; hecho que motivó la realización de este estudio, con vistas a incrementar el conocimiento en torno al dengue y embarazo, e identificar el comportamiento del cuadro clínico durante el embarazo. Para ello, en los meses de abril a noviembre de 2006 se efectuó una investigación observacional, analítica de cohorte, acerca de 105 mujeres en edad fértil: embarazadas 36 y 69 mujeres en edad fértil con diagnóstico confirmado de la mencionada infección por medio de los valores de IgM, comprobado a través de un muestreo estratificado proporcional a las unidades de análisis, que fue sistemático en el proceso de selección de las grávidas. Evaluándose los resultados por la nueva clasificación clínica del dengue propuesta por la OMS (2009).

Resultados principales de la clasificación (OMS, 2009) el dengue sin signos de alarma se relacionó con fiebre dengue en las gestantes (86,7 %) no gestantes (88.9%). Las formas dengue grave fueron más frecuentes en las embarazadas para el 5.6 %, observándose en el tercer trimestre del embarazo en el 25 %. El sangramiento genital se presentó en las mujeres no grávidas en una forma significativa, mientras no hubo en gestantes.

En conclusión la nueva clasificación de la OMS es útil para la atención de casos de dengue en el embarazo.