

Dengue y embarazo en Antioquia, Colombia*

*Berta Nelly Restrepo¹
Diana María Isaza²
Clara Lina Salazar³
José Luis Ramírez⁴
Ruth Emilia Ramírez⁵
Gloria Edilma Upegui⁶
Marta Ospina⁷*

Resumen

Objetivo: en Antioquia, Colombia, se realizó un estudio de cohorte en 39 gestantes con dengue y 39 gestantes sin la enfermedad entre enero de 2000 y diciembre de 2002 con el fin de determinar los efectos adversos del virus del dengue durante el embarazo y en el recién nacido. **Resultados:** se encontró que en el grupo de embarazadas con dengue se presentaron 7 casos de hemorragia vaginal (17,9%) (P=0,005) y 2 abortos (5,1%); una paciente falleció por dengue y se desencadenó trabajo de parto simultáneamente con la infección en 20,5% de los casos. Se presentaron 8 casos de sufrimiento fetal (21,6%) (P=0,0026) y 11 recién nacidos tuvieron un índice de Apgar menor de 7 (29,7%) (P=0,0002). **Conclusión:** las

mujeres con infección por dengue durante la gestación tienen riesgo de hemorragia vaginal y presentan con mayor frecuencia aumento de la actividad uterina; además la infección por dengue durante el embarazo puede ser un factor desencadenante de sufrimiento fetal.

Palabras clave

Dengue, embarazo, recién nacido, malformación congénita, transmisión vertical de enfermedad

* Investigación distinguida con el primer premio en las jornadas de investigación del III Congreso Internacional de Salud Pública, organizado por la Facultad Nacional de Salud Pública Héctor Abad Gómez de la Universidad de Antioquia, Medellín, entre el 28 y el 30 de octubre de 2003.

- 1 Médica, MSc., investigadora, Instituto Colombiano de Medicina Tropical, CES, Sabaneta, (Colombia). E-mail: brestrepo@ces.edu.co.
- 2 MSc., investigadora, Instituto Colombiano de Medicina Tropical, CES, Sabaneta (Colombia); profesora, Facultad de Odontología, Universidad de Antioquia, Medellín, (Colombia).
- 3 MSc., investigadora, Instituto Colombiano de Medicina Tropical, CES, Sabaneta (Colombia).
- 4 Médico, MSc., profesor, Unidad de Genética Médica, Facultad de Medicina, Universidad de Antioquia, Medellín (Colombia).
- 5 Bacterióloga, BSc., Instituto Colombiano de Medicina Tropical, CES, Sabaneta, (Colombia).
- 6 Epidemióloga, Empresa Social del Estado Metrosalud, Medellín (Colombia).
- 7 Bacterióloga, Dirección Seccional de Salud de Antioquia, Medellín (Colombia).

Recibido: 6 de febrero de 2004. Aceptado: 18 de marzo de 2004.

Introducción

El dengue es una enfermedad febril aguda producida por el virus del dengue, perteneciente al género *Flavivirus*, familia *Flaviridae*, con cuatro serotipos, que son transmitidos por mosquitos del género *Aedes*. Se caracteriza por presentar fiebre, cefalea, dolor retroocular, mialgias, artralgias y erupción, fiebre dengue (FD) o puede evolucionar a fiebre hemorrágica del dengue (FHD) —la forma grave de la enfermedad— o desarrollar el síndrome del choque del dengue, que puede ser fatal.¹ En Colombia, la incidencia de dengue ha aumentado, pasando de 17.389 casos de FD en 1990 a 76.579 en el año 2002. Igualmente la FHD pasó de una tasa de incidencia de 1,4 casos por 100.000 habitantes en 1990 a 14,3 por 100.000 habitantes en 2002, con 5.245 casos.² Los serotipos circulantes han sido 1, 2 y 4 y desde el año 2001 circula el serotipo 3.³ En el departamento de Antioquia, el promedio anual de casos de FD en los últimos 5 años (1998-2002) ha sido de 3.357; en 1998 se presentó una mayor frecuencia, con 9.746 casos de FD y 222 de FHD.⁴ Ante el incremento de esta enfermedad un mayor número de casos de dengue puede ocurrir en la mujer embarazada, sin embargo, las consecuencias sobre el embarazo y los recién nacidos han sido poco estudiadas o en algunos casos los resultados son contradictorios, desde informes de efectos adversos⁵⁻¹⁵ hasta hallazgos completamente negativos.¹⁶⁻¹⁸ Por esta razón se plantea el presente estudio para determinar si las embarazadas con dengue presentan mayor número de efectos adversos en el embarazo y en el recién nacido que las embarazadas sin dengue.

Materiales y métodos

De enero de 2000 a diciembre de 2002 se realizó un estudio de cohorte prospectivo en el departamento de Antioquia, el cual está ubicado en el noroeste de Colombia.

Diseño de la muestra

La muestra se calculó con los siguientes parámetros estadísticos: proporción de muerte fetal asociada a dengue: 13,6% y proporción de muerte fetal en población general: 1,9%, según datos del

estudio de Carles et al en la Guayana Francesa.⁵ Se consideró un nivel de confianza de 60% y un poder del estudio de 75%. Se obtuvo una muestra de 39 personas en cada grupo, con un total de 78 participantes.

La cohorte expuesta (CE) estaba constituida por gestantes con dengue que cumplieran con los criterios clínicos para dengue de la Organización Panamericana de la Salud.¹⁹ La cohorte no expuesta (CNE) estaba constituida por las mujeres que durante el embarazo no habían presentado síndrome febril. Los criterios de exclusión fueron la presencia de toxoplasmosis, rubéola, sífilis, citomegalovirus y malaria.

La CE se captó de los registros existentes en el Laboratorio Departamental de Salud Pública de Antioquia, centro de referencia diagnóstica. La CNE se seleccionó del listado de mujeres en control prenatal de instituciones de salud del mismo municipio de procedencia de la paciente con dengue, con más o menos un año de diferencia de edad. La selección se hizo por muestreo consecutivo hasta completar la muestra.

El diagnóstico de dengue se realizó en muestras de sangre periférica, que fueron tomadas a la madre durante la fase aguda y convaleciente y al feto en los dos primeros días después del nacimiento, como se describe a continuación: la detección de anticuerpos IgM contra el virus del dengue, se hizo mediante un ensayo inmunoenzimático de captura (ELISA) disponible comercialmente (UMELISA® Dengue IgM, Centro de Inmunoensayo, Instituto Pedro Kouri, La Habana, Cuba). Para el aislamiento del virus del dengue se utilizó la línea de células de mosquito C6/36 obtenida de *Aedes albopictus* como está descrito.^{20,21} Para la detección de RNA viral se utilizó la técnica de Reverse Transcriptase-Polymerase Chain Reaction (RT-PCR) según la técnica desarrollada por Lanciotti et al en 1992.²² La extracción de RNA se hizo utilizando RNAGents total y la transcripción reversa con Access RT-PCR System (Promega, Madison, EE. UU).

Las medidas de los resultados fueron: aborto, parto prematuro, hemorragia vaginal, preeclampsia, sufrimiento fetal, índice de apgar a los 5 minutos, malformación congénita, retardo en el crecimiento

intrauterino, bajo peso al nacer y muerte fetal y materna.

El seguimiento de las gestantes se hizo a lo largo del embarazo, con un corte en cada trimestre y en el momento del parto. Los datos se obtuvieron de las historias clínicas y por interrogatorio a las participantes. El seguimiento de los recién nacidos se realizó mediante evaluación del crecimiento y desarrollo a los 3, 6, 9 y 12 meses de edad; además, se les practicó una evaluación por médico genetista. A los recién nacidos de la CE se les realizó análisis cromosómico^{23, 24} en el laboratorio de la Unidad de Genética Médica de la Facultad de Medicina de la Universidad de Antioquia. Se obtuvo consentimiento informado y por escrito de todos los participantes.

Análisis estadístico

Los datos fueron procesados en Epi-Info versión 6.04c²⁵ y Microsoft Excel 97. En las variables cuantitativas se calculó la media y la desviación estándar y en las variables cualitativas, medidas de frecuencia absoluta y relativa. Las variables categóricas se compararon mediante las pruebas de chi cuadrado y exacta de Fisher.² Las variables cuantitativas se compararon usando la t de Student, para muestras pareadas. Se aceptó un nivel de significación, $p < 0,05$.

Resultados

Las cohortes estudiadas fueron semejantes en cuanto al promedio de la edad ($P=0,631$) y el número de partos ($P=0,647$). El 30,8% de los casos de dengue ocurrió en el primer trimestre del embarazo, 33,3% en el segundo trimestre y 35,9% en el último trimestre. Se encontraron 14 pacientes (35,9%) con FHD y 25 (64,1%) con FD, 16 de los cuales presentaron manifestaciones hemorrágicas.

Efectos del virus del dengue en el embarazo

Los efectos del virus del dengue en el embarazo se presentan en la tabla 1. En la CE se presentaron 7 casos de pacientes con hemorragia vaginal (17,9%), aparentemente como manifestación hemorrágica de la infección por dengue. Además se presentaron dos abortos (5,1%), tres partos prematuros (7,7%) y tres casos de preeclampsia (7,7%).

Hubo diferencia estadísticamente significativa con respecto a la presencia de hemorragia vaginal ($P=0,005$). El 20,5% (8/39) de las pacientes desencadenaron trabajo de parto simultáneamente con la infección por dengue. Una paciente de 21 años de edad con diagnóstico de FHD en el tercer trimestre del embarazo falleció.

Efectos sobre el recién nacido

El total de los recién nacidos estudiados en la CE fueron 37 (dos madres presentaron aborto) y en la CNE fueron 39. Los efectos del virus del dengue sobre el recién nacido se describen en la tabla 2. En la CE, 8 niños (21,6%) tuvieron sufrimiento fetal agudo; 11 niños (29,7%) presentaron un índice de apgar menor de 7 a los 5 minutos de nacer y tres niños (8,1%) fueron prematuros. Se detectaron 3 recién nacidos con anomalías congénitas en la CE de 34 que fueron evaluados por genetista. En un niño se observaron anomalías menores: foveolas preauriculares, hemangiomas frontal y occipital y línea simiana unilateral. Otro niño presentó micrognasia, nevus frontal y notable arqueamiento de cejas. Un tercer niño presentó ectrodactilia de la mano derecha, considerada como anomalía mayor. Las madres sufrieron dengue en las semanas 20, 17 y 12 respectivamente. Los análisis cromosómicos de 33 niños de la CE fueron informados como normales. Hubo diferencias estadísticamente significativas para sufrimiento fetal ($P=0,023$) y para el índice de apgar menor de 7 a los 5 minutos ($P=0,002$). No se presentaron problemas de crecimiento y desarrollo; en ambas cohortes 97,4% de los niños quedaron clasificados con un nivel de desarrollo medio y medio alto ($\chi^2=1,49$; $P=0,339$). Ninguno de los recién nacidos de la CE presentó retardo en el crecimiento intrauterino. Se detectaron anticuerpos IgM contra el virus del dengue en dos recién nacidos. La RT-PCR y el aislamiento viral fueron negativos. Ninguno presentó síntomas de la enfermedad.

Discusión y conclusiones

La infección por el virus del dengue es actualmente una enfermedad reemergente en las Américas. La entrada del serotipo 3 a Colombia es un re-

flejo de la dinámica de la enfermedad en este continente. La presencia de infección por dengue durante el embarazo adquiere mayor importancia cuando se considera que son dos los individuos expuestos a sufrir los efectos de la infección. La presente investigación mostró que las mujeres gestantes que sufren dengue tienen un riesgo estadísticamente significativo de hemorragia vaginal. Este riesgo también había sido informado por Thaythumyanon et al;⁷ Boussebart et al¹⁵ y Carles et al.⁶ El aborto se presentó en dos pacientes de la cohorte expuesta. Este hallazgo también fue informado por Restrepo et al¹¹ en 2/24 pacientes en Medellín, Colombia. El hallazgo de parto prematuro coincide con lo descrito por Carles et al⁶ en la Guyana Francesa, los cuales destacaron el parto prematuro como el principal efecto del dengue sobre el embarazo: 55% (21/38). Poli et al⁸ en Tahití describieron 5 embarazadas con dengue, una de las cuales presentó parto prematuro. Restrepo et al¹¹ informaron 3 partos prematuros en su serie. Por el contrario, Figueiredo et al¹⁶ describen edad gestacional adecuada en 10 gestantes con dengue en Brasil.

En nuestro estudio se encontraron tres embarazadas con preeclampsia, hallazgo que también ha sido reportado por Chye et al⁹ en 1/2 mujeres gestantes con dengue en Malasia; por Bunyavejchevin et al¹⁰ en 1/3 en Bangkok, Tailandia, y Restrepo et al¹¹ en 2/24 embarazadas.

En 20,5% de las pacientes se desencadenó el trabajo de parto simultáneamente con la infección por dengue. A este respecto, Thaythumyanon et al⁷ describen este hallazgo en una paciente y Restrepo et al¹¹ lo describen en 4 pacientes. Todos los efectos adversos descritos se presentaron en pacientes con FHD y FD con manifestaciones hemorrágicas, con la excepción de un parto prematuro que ocurrió en una paciente con FD. Estos efectos fueron en su mayoría concomitantes con la infección por dengue o a un mes posterior a la infección.

Con respecto a los recién nacidos de la CE, los resultados se mostraron más contradictorios cuando se compararon con otras series reportadas en la literatura. El hallazgo de sufrimiento fetal también ha sido descrito por Carles et al⁶ y Restrepo et al¹²

con frecuencias de 4 y 3 respectivamente. Por otra parte Cantelar y Molina¹⁷ y Fernández et al,¹⁸ en 35 y 59 gestantes con dengue respectivamente, no encontraron casos de sufrimiento fetal relacionado con esta infección y el 100% de los recién nacidos obtuvieron un índice de apgar adecuado a los 5 minutos de vida extrauterina. Figueiredo et al¹⁶ también informan índices de apgar normales. En el presente estudio un índice de apgar por debajo de 7 a los 5 minutos en los recién nacidos, fue más frecuente en la CE (P=0,0002). En 62,5% de los niños con sufrimiento fetal y en el 54,5% de los niños con apgar menor de 7, la madre había presentado DH.

Se encontró que 3 de los 37 recién nacidos fueron prematuros. En el estudio de Carles et al,⁶ se informaron 8 partos prematuros como consecuencia de la infección por dengue, Poli et al⁸ describieron un caso y Restrepo et al¹² informaron de 3 casos.

Los defectos congénitos de tipo malformativo se presentaron en 8,1% de los recién nacidos de la CE, los que pueden considerarse como variaciones del desarrollo, aparentemente sin relación con la infección por dengue. Por otra parte, los análisis cromosómicos no revelaron daños estructurales que pudieran ser atribuibles al virus. Varios autores^{8 y 9, 13, 16, 18} afirman que no existe evidencia que pruebe que el virus del dengue cause teratogenicidad; sin embargo, Sharma y Gulati¹⁴ en la India describieron un aumento de recién nacidos con defecto del tubo neural, evento que estuvo precedido de una epidemia de dengue, razón por la cual los autores sugieren que dicho aumento pudo haberse debido a infección por el virus. El crecimiento y desarrollo de los niños fue adecuado, coincidiendo con los datos de Fernández et al.¹⁸ En este estudio no se presentaron muertes fetales in utero, hallazgo que difiere del estudio de Carles et al⁶ que informó 5 casos.

Existen virus que pueden transmitirse de forma vertical de la madre al hijo, como rubéola, citomegalovirus, y el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV),²⁶ pero el virus del dengue no se ha reconocido como de transmisión vertical. Sin embargo, algunos autores^{6-8, 15} reportan pocos casos que lo confirman. En el presente estudio no fue posible

determinar la transmisión vertical porque los dos recién nacidos que tuvieron IgM positiva, no presentaron síntomas. No se puede afirmar si este resultado fue una prueba falsa positiva o si los niños sufrieron una infección asintomática.

En conclusión, los hallazgos anteriores sugieren que las gestantes que desarrollan infección por dengue tienen riesgo evidente de hemorragia vaginal, presentan con mayor frecuencia actividad uterina desencadenada por la infección en cualquier trimestre del embarazo y por lo tanto pueden aumentar el riesgo de parto prematuro y de aborto; además el proceso infeccioso puede ser una causa de muerte materna y es un posible factor predisponente de preeclampsia y de sufrimiento fetal.

Es difícil explicar las discrepancias en cuanto a los efectos del virus del dengue en el embarazo y el recién nacido que existen en los estudios, pero podría plantearse que la diferencia en los efectos puede ser el reflejo de la severidad variable de las formas clínicas de la enfermedad, determinadas a su vez por factores como la infección secuencial, la virulencia de la cepa, las características individuales de las personas y otros factores epidemiológicos,²⁷ que pueden tener influencia en la presentación y la severidad de los efectos mórbidos durante la gestación.

Reconocimientos

Este proyecto fue financiado por el Instituto Colombiano para el Desarrollo de la Ciencia y la Tecnología Francisco José de Caldas, Colciencias (Project No.3256.04-10174). Los autores expresan su gratitud a la Dirección Seccional de Salud de Antioquia por su colaboración. A los doctores Luis Carlos Ochoa del Centro de Atención Médica Especializada y Mónica Campuzano del Hospital Antonio Roldán Betancur de Apartadó por la evaluación pediátrica de los niños. A las bacteriólogas Nora Durango y Claudia Cristancho por la realización del estudio citogenético de los recién nacidos y a Margarita Arboleda por la captación de pacientes.

Referencias

1. Gubler DJ. Dengue and dengue hemorrhagic fever. *Clin Mic Rev.* 1998;11:480-496.

2. SIVIGILA. Sistema de Vigilancia en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud. Ministerio de Salud de Colombia 2002; 52:3-4.
3. SIVIGILA. Sistema de Vigilancia en Salud Pública. Instituto Nacional de Salud. Ministerio de Salud. Enero 06 a 12 2002:2
4. Sierra ML, Vélez LM, Castañeda AM, Galeano LA, Molina AL, Tabares Z et al. Análisis de la morbimortalidad. Diagnóstico de la situación de salud en Antioquia. *Rev Epidemiol Antioquia.* 2000; 25:83-205.
5. Carles G, Peiffer H, Talarmin A. Effects of dengue fever during pregnancy in French Guiana. *Clin Infect Dis* 1999;28:637-640.
6. Carles G, Talarmin A, Peneau Ch, Bertsch M. Dengue fever and pregnancy. A study of 38 cases in French Guiana. *J Gynecol Obstet Biol Reprod* 2000;29:758-762 .
7. Thaithumyanon P, Thisyakorn U, Deerojnawong J, Innis BL. Dengue infection 5complicated by several hemorrhage and vertical transmission in a parturient woman. *Clin Infect Dis* 1994;18:248-249.
8. Poli L, Chungue E, Soullignac O, Gestas P, Kuo P, Papouin-Rauzy M. Materno-fetal dengue. Apropos o 5 cases observed during the epidemics in Tahiti (1989). *Bull Soc Pathol Exot* 1991;84:513-521.
9. Chye JK, Lim CT, Ng KB, Lim JM, George R, Lam SK. Vertical transmission of dengue. *Clin Infect Dis* 1997;25:1374-1377.
10. Bunyavejchevin S, Tanawattanacharoen S, Taechakraichana N, Thisyakorn U, Tannirandorn T, Limpaphayom K. Dengue hemorrhagic fever during pregnancy: antepartum, intrapartum and postpartum management. *J Obstet Gynaecol Res* 1997;23:445-448.
11. Restrepo BN, Isaza DM, Salazar CL, Upegui GE, Ospina M, Ramírez JL et al. Efectos del virus del dengue durante el embarazo. Medellín. Colombia. *Infectio* 2002;6:197-203.
12. Restrepo BN, Isaza DM, Salazar CL, Ramírez JL, Upegui GE, Ospina M, et al. Efectos de la infección por el virus del dengue durante el embarazo, sobre el feto y el recién nacido. Medellín. Colombia. *Biomédica* 2003;23:416-419.

13. Chong KY, Lin KC. A preliminary report of the fetal effects of dengue infection in pregnancy. *Gaoxiong Yi Xue Ke Xue Za Zhi* 1989; 5:31-34.
14. Sharma JB, Gulati N. Potential relationship between dengue fever and neural tube defects in a northern district of India. *Int J Gynecol Obstet* 1992;39:291-295.
15. Boussemart T, Babe P, Sibille G, Neyret C, Berchel C. Prenatal transmission of dengue : two new cases. *J Perinatol* 2001; 21:255-257.
16. Figueiredo LT, Carlucci RH, Duarte G. Estudo prospectivo com lactantes cujas maes tiveram dengue durante a gravidez. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo* 1994; 36:417-421.
17. Cantelar N, Molina LA. Dengue. Estudio clínico serológico en madres y recién nacidos. Trabajo preliminar. *Rev Cubana Med Trop* 1981; 33:96-105.
18. Fernández R, Rodríguez T, Borbonet F, Vázquez S, Guzmán MG, Kouri G. Estudio de la relación dengue-embarazo en un grupo de madres cubanas. *Rev Cubana Med Trop* 1994; 46:76-78.
19. Organización Panamericana de la Salud. Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: guías para su prevención y control. Washington: OPS / OMS; 1995. (Publicación Científica y Técnica, 548).
20. Gubler DJ, Kuno G, Sather GE, Vélez M, Oliver A. Use of mosquito cell cultures and specific monoclonal antibodies for routine surveillance of dengue viruses. *Am J Trop Med Hyg* 1984;33:158-165.
21. Guzmán MG, Kouri G. Advances in dengue diagnosis. *Clin Diagn Lab Immunol* 1996;3:621-627.
22. Lanciotti RS, Calisher CH, Gubler DJ, Chang GJ, Vomdam AV. Rapid detection and typing of dengue viruses from clinical samples by using reverse transcriptase-polymerase chain reaction. *J Clin Microbiol* 1992;30:545-551.
23. Fisher AM, Cockwell AE, Moore KJ, Gregson NM, Campell PL, Campell CM et al. Rapid in situ harvesting and cytogenetic analysis of perinatal tissues samples. *Prenat Diagn* 1996;16: 615-621.
24. Seabringht MA. Rapid banding technique for human chromosomes. *Lancet* 1971;2:971-972.
25. Dean AG, Dean JA, Coulombier D, Brendel K, Smith DC, Burton AH, Dicker RC, Sullivan K, Fagan RF, Arner TG. Epi Info Version 6: a Word processing, database, and statistics program for epidemiology on microcomputers. Atlanta, Georgia: Centers for Disease Control and Prevention; 1994.
26. Mims C, PlayFair J, Roitt I, Wakelin D, Williams R. *Medical microbiology*. 2a ed. London: Mosby;1998.
27. Bravo JR, Guzmán MG, Kouri G. Why dengue haemorrhagic fever in Cuba?1. Individual risk factors for dengue haemorrhage fever/dengue shock syndrome (FHD/DSS). *Trans R Soc Trop Med Hyg* 1987;81:816-820.