



Dengue en un neonato

Kovy Arteaga-Livias, Angela Bonilla-Crispin, Vicky Panduro-Correa,
Carlos Martínez-Enríquez y Bernardo Dámaso-Mata

Facultad de Medicina,
Universidad Nacional Hermilio
Valdizán. Valdizán, Perú.
Hospital II EsSalud. Huánuco,
Perú. (KAL, ABC, CME, BDM).
Hospital Regional Hermilio
Valdizán (VPC).

Conflictos de interés: Los autores
no declaran ningún conflicto de
interés.

Fuente de financiamiento:
Autofinanciado

Recibido: 7 de marzo de 2017

Aceptado: 8 de agosto de 2017

Correspondencia a:

Kovy Arteaga-Livias
hcoper@hotmail.com

Dengue in a newborn

Dengue is the disease transmitted by arthropods of major importance in public health; however its presence in the neonatal stage is poorly studied, with few cases described worldwide. We present the case report of a neonate who started illness at 12 days of age, characterized by fever and irritability. He was hospitalized for suspicion of neonatal sepsis; later he presented thrombocytopenia and due the antecedent of his mother with diagnosis of dengue after childbirth, dengue tests were obtained in the neonate, resulting positive, then support treatment and fluid treatment is performed, with subsequent recovery. Dengue in the neonatal stage should always be suspected in areas where the disease is endemic and management guides should be proposed.

Key words: Dengue; newborn; infectious disease vertical transmission.

Palabras clave: Dengue; recién nacido, transmisión vertical, enfermedad infecciosa.

Introducción

El dengue es la enfermedad viral transmitida por artrópodos de mayor importancia en el mundo; y si bien no se limita a ellos, afecta especialmente a países tropicales. La enfermedad es producida por el virus del dengue (DENV), constituida por cuatro serotipos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4. Pertenecen al género flavivirus, y es transmitido por mosquitos, principalmente por *Aedes aegypti*¹.

Se estima que alrededor del mundo, anualmente existen 390 millones de infectados, principalmente en países en vías de desarrollo. Aunque la mayoría de los casos son asintomáticos o solamente causan un cuadro febril inespecífico, algunos pacientes pueden desarrollar cuadros graves, *shock*, falla orgánica e incluso la muerte².

En Latinoamérica, el dengue continúa siendo un problema de salud pública. Entre los años 2003 y 2013 se quintuplicaron los casos notificados. Entre 2009 y 2012 fueron notificados más de un millón de casos anuales, llegando a alcanzar en el año 2013 más de 2,3 millones de casos³. Situación similar vive el Perú, donde se observa que desde el año 2008 los casos anuales notificados entre probables y confirmados están sobre 10.000, con un máximo en el año 2015, cuando se llegó a un total de 35.816 casos confirmados⁴.

En algunas regiones del mundo, el dengue se ha convertido en una importante causa de morbilidad para la población infantil. En Asia, la enfermedad se encuentra entre las 10 principales causas de hospitalización y muerte⁵. La prevalencia de la enfermedad en la niñez es diferente según el grupo etario; así, por ejemplo, en el

sudeste asiático la incidencia de la enfermedad fue de 0,5 por cada mil niños entre los tres y ocho meses de vida⁶.

Durante la gestación, el dengue se ha asociado a parto prematuro y bajo peso al nacer, observados principalmente cuando la enfermedad ha sido sintomática o grave en la gestante⁷.

El dengue en la etapa neonatal está pobremente estudiado, con escasos reportes de casos y series pequeñas, tanto de transmisión vertical probada o probable o bien vectorial. Se desconoce la fisiopatología de la enfermedad en este grupo etario, así como si la enfermedad tiene mayor gravedad que en la población adulta⁸.

Presentamos el caso de un recién nacido con diagnóstico de dengue.

Caso clínico

Paciente varón, nacido a las 40 semanas de gestación, mediante una cesárea programada, por madre con cesáreas previas y macrosomía fetal, con peso al nacer de 4.200 g. A los 12 días de vida presentó fiebre e irritabilidad, por lo que fue llevado a un hospital en la selva central del Perú, donde llegó con fiebre cuantificada en 38,7 °C, frecuencia cardíaca: 144 por min, 55 respiraciones por min y 95% de saturación según oximetría de pulso. Se realizó una evaluación física completa, donde no se encontró ningún hallazgo significativo, exceptuando que presentaba llanto e irritabilidad, fontanela a tensión normal, sin otra afectación en el examen neurológico.

La madre de 39 años, múltipara, embarazo controlado, sin episodios previos de dengue, tenía el antecedente



de un cuadro febril al cuarto día después del parto, con calofríos, dolor retro-ocular, mialgias, hipersomnolia y un rash generalizado. Por plaquetopenia progresiva se internó con el diagnóstico de dengue con signos de alarma, con prueba rápida e IgM positiva, dándose de alta cuatro días después.

Al RN se le realizó un hemograma que se encontraba dentro de límites normales, con una proteína C reactiva (PCR) cualitativa positiva. Se internó con el diagnóstico de sepsis neonatal, iniciándose terapia con cefotaxima 150 mg/kg/día y ampicilina 200 mg/kg/día, indicándose además continuar con lactancia materna.

Al día siguiente del ingreso, el paciente persistió febril, con plaquetopenia de 60.000 céls/mm³, pero sin mayor afectación del estado general. Dos días después, cursó somnoliento, febril en 38,5 °C, taquicárdico: 188 por min, cianótico y con disminución de saturación de oxígeno hasta 70%. Se realizaron análisis mediante prueba rápida con antígeno NS1 que resultó positivo, además de IgG e IgM para dengue que resultaron negativos. Fue transferido al hospital de referencia en Huánuco, donde por diagnóstico probable de dengue y cultivos negativos se decidió suspender el tratamiento antimicrobiano, iniciándose medidas de soporte e hidratación con solución glucosada.

Durante su estadía hospitalaria, al cuarto día de enfermedad, la plaquetopenia se hizo progresivamente más intensa, llegando hasta 10.000 céls/mm³, y con alteración del perfil de coagulación, por lo que se indicó transfusión de plasma fresco congelado. Además, presentó alteración de electrolitos y del perfil hepático (Tabla 1). Por distensión abdominal se realizó una ecografía, encontrándose líquido libre en la cavidad abdominal y la vesícula biliar edematosa. Se decidió continuar con manejo según las guías clínicas de tratamiento de dengue en pediatría de la OMS: hidratación, infusión de solución salina y uso de antipiréticos. Al sexto día del ingreso, el RN presentó un rash generalizado característico.

El paciente evolucionó con mejoría clínica y de la plaquetopenia, con disminución de las enzimas hepáticas, por lo que fue dado de alta dos días después. Posterior al alta, llegaron resultados confirmatorios de infección por dengue serotipo 2 (DENV-2), que se realizó mediante prueba de RPC en el Instituto Nacional de Salud de Perú.

Discusión

La enfermedad del dengue está muy bien descrita, tanto en la población adulta como pediátrica, con estudios multicéntricos que han sustentado guías y consensos de tratamiento⁹, los que se aplican en muchos países, incluyendo al Perú, a través de las normas técnicas del Ministerio de Salud. A pesar de ello, el dengue en la etapa neonatal aún sigue siendo una enfermedad poco diagnos-

Tabla 1. Evolución de las pruebas de laboratorio en RN con dengue

	D1*	D2	D3	D4	D5	D7	D8
Hemoglobina (g/dl)		16,4	16	15,8	12,8		10,6
Hematocrito (%)		50,4	50,4	50,6	41		
Leucocitos (/mm ³)	6.430	5.310	9.980				
Baciliformes (%)	0	0	0				
Segmentados (%)	69	40	55				
Linfocitos (%)	17	47	31				
Plaquetas (x 1.000/mm ³)	220	60	27	25,5	10	98	98
Tiempo de protrombina					18 seg	14 seg	14 seg
Tiempo de tromboplastina					123seg	68 seg	58 seg
Proteína C reactiva	+**	0,39					
Na (mEq)			130		143		
K (mEq)			6,7		5,07		
LDH (U/l)					2882		2532
GOT (U/l)		87			652		325
GPT (U/l)		28			244		193

*D=Días de enfermedad. **+=Prueba cualitativa reactiva.

ticada e informada y la mayor parte de las publicaciones al respecto son casos clínicos o pequeñas series de casos.

En el Perú, circulan actualmente los cuatro serotipos. La enfermedad del dengue data desde inicios de 1700, cuando se describieron casos febriles compatibles con dengue clásico³, pero no es hasta la epidemia de 1990 que se tipifica la presencia del virus serotipo 1 (DENV-1), siendo éste el primer serotipo identificado en el Perú; luego, en 1995 se identificó la presencia del DENV-2 genotipo americano, aunque la presentación de casos graves e incluso los casos fatales está asociado con el ingreso del DENV-2 genotipo americano/asiático, que sucedió a finales del año 2000¹⁰; en nuestro paciente no se realizó la identificación del genotipo específico de DENV-2.

En el Departamento de Huánuco, el año 2016 se detectaron 263 de un total nacional de 3.864 casos confirmados de dengue, presentando una tasa de incidencia de más de 30 casos por 100 mil habitantes en las provincias de Rupa-Rupa (lugar de donde provenía nuestro paciente), y Luyando, indicando que son zonas de hiperendemia. Además, estas mismas áreas presentan un índice aédico (porcentaje de casas con el mosquito *Aedes aegypti*) de casi 30%, demostrando que es una zona de alto riesgo para la transmisión vectorial de la enfermedad⁴.

La tasa de transmisión vertical de dengue varía según los estudios. Arragain, en un seguimiento prospectivo de 10 mujeres, realizado en Nueva Caledonia¹¹, mostró una tasa de transmisión vertical de 90%; mientras que



Ribeiro¹² en Brasil, al evaluar 35 tejidos ovulares o placentarios de madres con dengue, describió siete casos de transmisión vertical (20%). En una revisión retrospectiva de binomios madre-hijo en Guyana Francesa, Basurko¹³ encontró una tasa de transmisión de 15%.

Se desconoce cuáles son los mecanismos patogénicos implicados en la transmisión vertical; no obstante, algunas hipótesis sugieren que el daño endotelial asociado a la permeabilidad vascular aumentada, los cuales son marcadores característicos de la enfermedad del dengue, podrían facilitar el paso de virus infectantes desde la circulación materna, a través de la barrera placentaria, al feto⁷.

En nuestro caso clínico no fue posible determinar el mecanismo específico de transmisión. Sin embargo, a la luz de los elementos clínicos la transmisión vertical transplacentaria parece ser lo más probable, puesto que la madre empezó el cuadro clínico al cuarto día posterior al parto, lo que está dentro del tiempo de incubación establecido (4-8 días)¹. Es probable que la madre estaba en condición de viremia antes del parto. El RN empezó su cuadro clínico a los 12 días de vida, límite de lo descrito (3-11 días) en que usualmente se inicia la enfermedad en neonatos⁸; si está dentro del límite posterior a la enfermedad materna (0-8 días), cuando la transmisión vertical transplacentaria ha sido comprobada¹¹⁻¹³.

Además, en nuestro paciente la posibilidad de transmisión vertical a través de la lactancia materna tiene que ser considerada. Esta vía de transmisión se planteó experimentalmente cuando se encontraron virus viables infectantes en la leche materna, con cultivo positivo realizado en líneas celulares¹⁴; sin embargo, en otro estudio posterior, pese a que se encontró la presencia del virus, los cultivos celulares de leche materna resultaron negativos¹¹.

La mayoría de los casos clínicos se centran en demostrar la transmisión vertical, pero muy pocos evalúan la posibilidad de una infección primaria a esta edad. Aupribul en Tailandia¹⁵, reportó el caso de una RN de 7 días de vida, que desarrolló un dengue grave con evolución favorable, sin encontrarse signos de enfermedad en la madre, pero con anticuerpos IgG e IgM positivos; mientras que en un estudio en China, Limei y cols. encontraron 12 pacientes

con dengue neonatal. De ellos, las madres tenían dengue confirmado o sospechado en nueve casos, mientras que en tres se descartó la presencia de dengue en la madre, por lo que se confirmó una infección primaria, con un inicio de síntomas hasta los 29 días de vida¹⁶.

Nuestro paciente, según la clasificación de la OMS, fue un dengue grave, por presentar daño grave de órganos, elevación de transaminasas y escape de líquidos, al encontrarse ascitis y vesícula edematosa y principalmente dificultad respiratoria⁹.

Los síntomas respiratorios están ampliamente descritos. Arragain describió hipoxemia en 40% de los casos¹¹. En Brasil, un caso de los siete descritos comenzaron su enfermedad con dificultad respiratoria¹², y en Guadalupe, dos de los cuatro casos descritos se iniciaron así¹⁷. De manera semejante, en el primer caso descrito en Taiwán, la dificultad respiratoria fue el motivo de ingreso a unidad de cuidados intensivos¹⁸.

En relación a los exámenes de laboratorio, todos los casos estudiados mostraron trombocitopenia, haciendo de este hallazgo un marcador de enfermedad; asimismo las alteraciones de coagulación, como en nuestro paciente, se repitieron en varios de los casos clínicos, así como el incremento de enzimas hepáticas que eran algunos de los indicadores de gravedad^{8,11-13,15-19}.

En nuestro caso clínico, el diagnóstico sospechado en el primer hospital fue una sepsis neonatal. Puesto que las definiciones coinciden en ambos casos, este hecho se repite en la mayor parte de los casos clínicos, en los cuales, como en nuestro paciente, se utilizaron antibacterianos^{8,12,16,17,20-26}; incluso se han utilizado aun después de haberse confirmado el diagnóstico de dengue, por la sospecha de una infección bacteriana concomitante¹⁵. Otras arbovirosis, como el virus Chikungunya y Zika, este último ampliamente estudiado por las consecuencias congénitas de la transmisión transplacentaria, siempre tienen que ser sospechadas, puesto que su epidemiología, vector y manifestaciones clínicas son muy semejantes al dengue. Hasta el momento no se han descrito casos de estas arbovirosis en la zona de Huánuco y Tingo María⁴.

El diagnóstico de dengue neonatal varía en los distintos estudios, pero todos se basan en la determinación de pruebas de anticuerpos tipo IgG e IgM, indicándose como confirmatorio si presenta ambos anticuerpos o una IgM positiva, para evitar el sesgo de la positividad de la IgG por atravesar la barrera placentaria, asociado a la presencia de antígeno NS1^{8,15,16,17,19,20,24-27}. Otros estudios además utilizaron prueba confirmatoria molecular mediante RPC^{11-13,18,21-23} e inmunohistoquímica¹². Los tiempos de positividad, junto con algunos datos de evolución, se muestran en la Tabla 2.

El tratamiento que se realizó en nuestro paciente coincide con el utilizado en la mayor parte de los casos estudiados. En una importante proporción de pacientes se

Tabla 2. Evolución y pruebas diagnósticas en dengue neonatal

	Mínimo	Máximo
Inicio de síntomas*	30 min ¹⁶	29 días ¹⁶
Duración de la hospitalización	4 días ^{8,16}	32 días ²⁴
Positividad de NS1**	10 h ¹⁷	8 días ²⁵
Positividad de IgM**	8 h ¹⁷	6 días ¹⁹
Positividad de reacción de polimerasa en cadena (RPC)**	2 días ²²	4 días ¹¹

*Posterior al nacimiento. **Posterior al inicio de enfermedad



realizó transfusión de plasma fresco congelado y plaquetas, los que se indicaron en su mayoría, aun cuando no se conocía el diagnóstico de dengue^{13,15-18,21,23,25,28}. En todas las revisiones se realizó manejo de soporte e hidratación, ya fuese con solución glucosada, y principalmente con solución fisiológica, con una evolución clínica favorable^{8,11-13,15-29}.

La prevención del dengue se sustenta en dos pilares: inmunización, sin estudios ni indicaciones aun en población gestante; y el control vectorial, con eliminación adecuada de los residuos sólidos y la mejora de las prácticas de almacenamiento de agua, para evitar que los mosquitos hembras depositen sus huevos³. Este último es el factor más importante en disminuir la incidencia del dengue y con ello reducir el riesgo de transmisión tanto a mujeres gestantes y a los neonatos.

Además, debe diagnosticarse adecuadamente a toda mujer gestante con sospecha epidemiológica de dengue, con personal de salud capacitado en reconocer los síntomas y brindar una atención oportuna, realizando vigilancia en el neonato, durante las dos primeras semanas de vida^{21,26}.

En conclusión, el dengue en la etapa neonatal debe ser siempre sospechado en áreas donde la enfermedad tiene carácter endémico y más aún en situaciones de epidemias. Además, deben proponerse modelos de actuación y guías de práctica clínica en este grupo de pacientes.

Resumen

El dengue es la enfermedad transmitida por artrópodos de mayor importancia en salud pública; sin embargo, su presencia en la etapa neonatal está pobremente estudiada, con pocos casos descritos en el mundo. Se presenta el caso clínico de un recién nacido de 12 días de vida, con historia de fiebre e irritabilidad, por lo que se sospechó una sepsis neonatal. Por trombocitopenia progresiva y el antecedente de la madre con diagnóstico de dengue posterior al parto, se diagnosticó un dengue en el RN por test rápido y confirmado por biología molecular, con una evolución favorable. El dengue en la etapa neonatal debe ser sospechado en áreas endémicas y proponerse guías de manejo.

Referencias bibliográficas

- 1.- Guzmán M G, Harris E. Dengue. *Lancet* 2015; 385: 453-65.
- 2.- Bhatt S, Gething P W, Brady O J, Messina J P, Farlow A W, Moyes C L, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature* 2013; 496: 504-7.
- 3.- Cabezas C, Fiestas V, García-Mendoza M, Palomino M, Mamani E, Donaires F. Dengue en el Perú: a un cuarto de siglo de su reemergencia. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2015; 32: 146-56.
- 4.- Dirección General de Epidemiología (DGE). Sala Situacional. [Internet] Ministerio de Salud. Lima, Perú. 2017. <http://www.dge.gob.pe/portal/docs/vigilancia/sala/2017/salaSE07.pdf>. [Fecha de acceso: 28 de febrero de 2017].
- 5.- Halstead S B, Lan N T, Myint T T, Shwe T N, Nisalak A, Kalyanarooj S, et al. Dengue hemorrhagic fever in infants: research opportunities ignored. *Emerg Infect Dis* 2002; 8: 1474-9.
- 6.- Jain A, Chaturvedi U C. Dengue in infants: an overview. *FEMS Immunol Med Microbiol* 2010; 59: 119-30.
- 7.- Paixão E S, Teixeira M G, Costa M D C, Rodrigues L C. Dengue during pregnancy and adverse fetal outcomes: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2016; 16: 857-65.
- 8.- Salgado D M, Rodríguez J A, Lozano L del P, Zabaleta T E. Dengue perinatal. *Biomédica* 2013; 33 Supl 1: 14-21.
- 9.- Organización mundial de la salud. Dengue: Guías para el diagnóstico, tratamiento, prevención y control. OMS 2009. <http://www.bvs.hn/Honduras/salud/dengue.guias.para.el.diagnostico.tratamiento.prevencion.y.control.pdf>
- 10.- Mamani E, Álvarez C, García M M, Figueroa D, Gatti M, Guio H, et al. Circulación de un linaje diferente del virus dengue 2 genotipo América/Asia en la región amazónica de Perú, 2010. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2011; 28: 72-7.
- 11.- Arragalin L, Dupont-Rouzeyrol M, O'Connor O, Sigur N, Grangeon J P, Huguenot E, et al. Vertical transmission of dengue virus in the peripartum period and viral kinetics in newborns and breast milk: new data. *J Pediatric Infect Dis Soc* 2016. pii: piw058. Disponible en <https://doi.org/10.1093/jpids/piw058>. [Fecha de acceso: 28 de febrero de 2017].
- 12.- Ribeiro C F, Lopes V G, Brasil P, Coelho J, Muniz A G, Noqueira R M. Perinatal transmission of dengue: a report of 7 cases. *J Pediatr* 2013; 163: 1514-6.
- 13.- Basurko C, Carles G, Youssef M, Guindi W E. Maternal and fetal consequences of dengue fever during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol* 2009; 147: 29-32.
- 14.- Barthel A, Gourinat A C, Cazorla C, Joubert C, Dupont-Rouzeyrol M, Descloux E. Breast milk as a possible route of vertical transmission of dengue virus? *Clin Infect Dis* 2013; 57: 415-7.
- 15.- Aupribul L, Khumlue P, Issaranggoon N, ayuthaya S, Obedorfer P. Dengue shock syndrome in an infant. *BMJ Case Rep* 2014. Jul 29. pii: bcr2014205621. Disponible en <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4120039/pdf/bcr-2014-205621.pdf>. [Fecha de acceso: 28 de febrero de 2017].
- 16.- Tan L, Wang J, Zeng F, Zhang Y, Fang C, Nie C, et al. Analysis of clinical characteristics of the 12 cases of neonatal dengue fever in Guangzhou in 2014 and literatures review. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2015; 53: 943-7.
- 17.- Mazarin N, Rosenthal J M, Devenge J. Mother-infant dengue transmission during the 2009-2010 dengue epidemic: report of four cases. *Arch Pédiatr* 2014; 21: 745-9.
- 18.- Yang S T, Chen H L, Yeh C T, Lee W T. Vertical transmission of dengue fever: First case reported in Taiwan. *J Formos Med Assoc* 2015; 114: 558-9.
- 19.- Ekanayake C D, Padumadasa S, Premaratna R, Rajendrajith S, Samaranayake W W. Transplacental transfer of dengue. *Ceylon Med J* 2014; 59: 145-6.
- 20.- Sinhabahu V P, Sathanathan R, Malavige G N. Perinatal transmission of dengue: a case report. *BMC Res Notes* 2014; 7: 795.
- 21.- Berberian G, Fariña D, Rosanova M T, Hidalgo S, Enría D, Mitchenko A, et al. Perinatal dengue infection. *Arch Argent Pediatr* 2011; 109: 232-6.
- 22.- Silva Delgado H, Ruiz Ríos J C, Vela Barbarán E L, Rengifo Del Aguila D, García M M, Rodríguez Benavides L, et al. Dengue neonatal en el Perú: reporte de un caso. *Rev Peru Med Exp Salud Publica* 2011; 28: 140-4.



- 23.- Maroun S L, Marliere R C, Barcellus R C, Barbosa C N, Ramos J R, Moreira M E. Case report: vertical dengue infection. *J Pediatr (Rio J)* 2008; 84: 556-9.
- 24.- Romero-Santacruz E, Lira-Canul J J, Pacheco-Tugores F, Palma-Chan A G. Dengue neonatal. Presentación de casos clínicos. *Ginecol Obstet Mex* 2015; 83: 308-15.
- 25.- Fajardo-Ochoa F, De la Re-Montaña N, Araiza-Martínez CU. Dengue neonatal, reporte de un caso. *Bol Clin Hosp Infant Edo Son* 2015; 32: 40-3.
- 26.- Balcázar Rincón L E, Ramírez Alcántara Y L. Dengue neonatal: a propósito de un caso. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2016; 18: 217-21.
- 27.- Brítez S, Mir R, Lacarrubba J, Mendieta E, Céspedes E, Genes L. Dengue de transmisión vertical: revisión de una serie de casos. *Pediatr (Asunción)* 2014; 41: 25-31.
- 28.- Fonseca-Becerra C E, Bayona-Ospina M A. Dengue en recién nacidos: presentación de dos casos en Neiva (Huila, Colombia) y revisión de la literatura. *Rev Colomb Obstet Ginecol* 2010; 61: 72-7.
- 29.- Camacho Ramírez R I, Ávila Reyes R, Sánchez Zapata M H, Guerrero Méndez N A, Brusollos Ceballos R, Herrera P M, et al. Dengue neonatal. Reporte de un caso. *Enf Infec Microbiol* 2014; 34: 155-9.