

**COMPORTAMIENTO DEL DENGUE EN EL EMBARAZO: REVISIÓN DE LA
LITERATURA**

Autores:

Lozano García Lizeth Dayana

Rojas Velandia Gellen Mariana

Solano Vega Daniela Isabel

Tutor metodológico:

Dr. Germán Wilches

Universidad de Pamplona

Norte de Santander

Cúcuta

2021

ÍNDICE

1. RESUMEN Y PALABRAS CLAVES	
2. INTRODUCCIÓN	
3. PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN.....	
4. OBJETIVOS.....	
5. METODOLOGÍA.....	
6. MARCO TEÓRICO.....	
6.1 EPIDEMIOLOGÍA.....	
6.2 AGENTE ETIOLÓGICO.....	
6.3 INFECCIÓN POR EL VIRUS DENGUE.....	
6.4 PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD.....	
6.5 DENGUE Y EMBARAZO.....	
6.6 FISIOPATOLOGÍA DEL DENGUE EN EL EMBARAZO.....	
6.7 TRATAMIENTO DEL DENGUE EN EL EMBARAZO.....	
6.8 DIAGNÓSTICO.....	
7. DISCUSIÓN.	
8. CONCLUSIONES	
9. ASPECTOS ÉTICOS	
10. REFERENCIAS	

RESUMEN

En Colombia el dengue es una enfermedad endémica que representa un gran impacto epidemiológico. Es una enfermedad dinámica, que se puede clasificar en 3 escenarios: dengue sin signos de alarma, con signos de alarma y grave; siendo este último, el escenario más común en mujeres gestantes. Su comportamiento y consecuencias sobre el embarazo han sido poco estudiadas, y aunque el mecanismo para la asociación entre el dengue y complicaciones maternas no está claro, algunos estudios reportan que los cambios fisiológicos durante el embarazo, como la hemoconcentración y la dificultad para distinguir entre el dengue grave y las afecciones obstétricas comunes, pueden obstaculizar el oportuno diagnóstico y manejo de la enfermedad, deteriorando el estado de las pacientes y causando graves consecuencias. El objetivo de la presente monografía es realizar una documentación teórica que sustenta el comportamiento del dengue en el embarazo, a través de siete capítulos en los que se hace referencia a las características fisiopatológicas y clínicas de esta infección durante la gestación.

Palabras Clave: Dengue, embarazo, fisiopatología, placenta, complicaciones.

ABSTRACT

In Colombia, dengue is an endemic disease that represents a major epidemiological impact. It is a dynamic disease, which can be classified into 3 scenarios: Dengue without warning signs, with warning signs and severe; the latter being the most common scenario in pregnant women. Their behavior and consequences on pregnancy have been poorly studied, and although the mechanism for the association between dengue fever and maternal complications is unclear, some studies report that physiological changes during pregnancy, such as blood concentration and difficulty distinguishing between severe dengue and

common obstetric conditions, may hinder the timely diagnosis and management of the disease, deteriorating the condition of patients and causing serious consequences. The objective of this monograph is to make a theoretical documentation that supports the behavior of dengue in pregnancy, through seven chapters in which reference is made to the pathophysiological and clinical characteristics of this infection during pregnancy.

Keywords: Dengue, pregnancy, pathophysiology, placenta, complications.

INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad transmisible por vectores con gran impacto epidemiológico, social y económico, por lo cual se considera una enfermedad de interés para la salud pública a nivel mundial; en los últimos años se ha observado un aumento en la incidencia a nivel global, se estima que son 128 países endémicos los que están afectados y aproximadamente 2.500 millones de personas están en alto riesgo de infección.

En Colombia las condiciones climáticas contribuyen a la aparición y propagación del dengue, hasta junio de 2021 se han reportado 16.373 casos en el país, siendo Norte de Santander uno de los departamentos con más incidencia y prevalencia de casos.

En cuanto al comportamiento del dengue en pacientes en estado de embarazo, se ha demostrado que la gestación no incrementa el riesgo de contraer dengue, pero la enfermedad puede llegar a ser severa en estado de gravidez y aunque los síntomas son similares a los presentados en las mujeres no gestantes, la infección por el virus dengue puede desencadenar una serie de complicaciones en maternas, ya que los cambios fisiológicos propios del embarazo pueden enmascarar la presentación de la enfermedad dificultando así su oportuno diagnóstico y tratamiento. .

Algunos estudios han reportado complicaciones obstétricas asociadas a casos de dengue grave como hemorragia vaginal, aborto espontáneo, mayor actividad uterina, partos prematuros, hematoma retroplacentario y muerte materna; sin embargo, el comportamiento del dengue en la gestación ha sido poco estudiado y se encuentran escasos registros sobre el tema. Es por esta razón que la presente monografía, tiene como finalidad dar a conocer el comportamiento del dengue durante el embarazo, identificando características clínicas, epidemiológicas, fisiopatológicas, así como las posibles complicaciones durante la gestación y el abordaje terapéutico de esta enfermedad en maternas.

PREGUNTA DE INVESTIGACIÓN

¿Cuál es el comportamiento del dengue en el embarazo?

OBJETIVOS

- General: Realizar una revisión bibliográfica sobre el comportamiento del virus dengue durante el embarazo.

- Específicos:
 - Describir las generalidades del dengue (epidemiología, mecanismos de transmisión, patogenia, cuadro clínico, diagnóstico).
 - Describir la fisiopatología del dengue en embarazadas.
 - Dar a conocer las complicaciones del dengue durante la gestación.
 - Describir el manejo recomendado para los casos de dengue en mujeres gestantes.

METODOLOGÍA

La investigación es de tipo documental o bibliográfica, en la cual se realizó una revisión de documentos de sociedades científicas dedicadas a ginecología, infectología y epidemiología.

Con base en las palabras clave: embarazo y dengue, dengue con signos de alarma, dengue grave, fisiopatología del dengue en el embarazo, complicaciones del dengue en la gestación, se realizó una búsqueda bibliográfica electrónica desde buscadores médicos y bases de datos científicas como: Medline, Google Scholar, PubMed, Science Direct, Scielo, LILACs, Cochrane. Se seleccionaron los reportes de casos, las series de casos, artículos de revisión bibliográfica, con especial énfasis en aquellos que reportan cómo el dengue afecta al embarazo.

Se utilizó la siguiente estrategia de análisis: búsqueda, recopilación, selección, organización y valoración crítica.

Criterios de selección: fecha de publicación 2010-2021, reportes de casos, series de casos, artículos de revisión, tesis de grado que reporten el comportamiento del dengue en el embarazo, idiomas inglés y español.

Criterios de exclusión: Idiomas diferentes al inglés y español, publicaciones antes del 2010, artículos que no incluyan información teórica sobre dengue y embarazo o que reporten solo dengue perinatal.

Tras la búsqueda inicial se localizaron un aproximado de 75 artículos y estudios, excluyendo 35 que no fueron relevantes para el objetivo de esta revisión. Finalmente se seleccionaron 46 documentos.

COMPORTAMIENTO DEL DENGUE EN EL EMBARAZO: REVISIÓN DE LA LITERATURA

CAPÍTULO I: GENERALIDADES DEL DENGUE

1. EPIDEMIOLOGÍA

La incidencia y epidemias de dengue han aumentado exponencialmente en los últimos 50 años a escala mundial. Se estima que de los 2500 millones de personas que viven en áreas endémicas, 50 millones se infectan anualmente y más de 500.000 contraen su forma más grave (OMS, 2009). Actualmente, el DENV es endémico en más de 100 países del Sudeste Asiático, el Pacífico Occidental, América, África y el Medio Oriente.

En 2019 se registró el mayor número de casos de dengue jamás notificado en todo el mundo. Todas las regiones se vieron afectadas y por primera vez se registró transmisión de dengue en Afganistán.[1]

En Colombia el Dengue es una enfermedad endémica, desde el 2008 se observa un comportamiento fluctuante de dengue con ciclos epidémicos aproximadamente cada tres años iniciando en 2010, seguido por el 2013, 2016 y 2019[1]. A nivel nacional, la incidencia de dengue es de 71,3 casos por 100.000 habitantes y según su clasificación la incidencia es de 36,4 casos por 100.000 habitantes para dengue sin signos de alarma, 33,7 casos por 100.000 habitantes para dengue con signos de alarma y 1,2 casos por 100.000 habitantes para dengue grave.[2]

Para los departamentos de Amazonas, Meta, Casanare, Huila, Tolima, Guainía, Putumayo, Vaupés, Arauca, Sucre, Vichada, Cesar, Guaviare, Boyacá, Cundinamarca, Norte de

Santander, Santander y Magdalena, se estiman tasas de incidencia superiores a 600 casos por 100.000 habitantes. Para el 2019 se notificaron 127.553 casos confirmados, 61.431 (48,2 %) sin signos de alarma, 64.716 (50,7 %) con signos de alarma y 1.406 (1,1%) de dengue grave. Entre los casos reportados el 2,4 % (526) pertenecen a mujeres en edad fértil que se encontraban en gestación. Cúcuta reportó 2,9 % (3 568) casos de dengue en el 2019, de los que 2,2 % (31) fueron dengue grave. [2]

Para la semana epidemiológica 25 de 2021 se reportaron 16.373 casos, 8.620 (52,6 %) sin signos de alarma, 7.517 (45,9 %) con signos de alarma y 236 (1,4 %) de dengue grave. El 62,7 % (10 274) de los casos de dengue se reportó en 43 municipios, con mayor frecuencia en: Cali, con 19,5 % (3.192); Cartagena, con el 4,4 % (713); Cúcuta, con el 3,1 % (513); Barranquilla, con 2,3 % (380). [3]

Debido a la reemergencia e intensa transmisión con tendencia creciente de la enfermedad, los ciclos epidémicos cada dos o tres años, el aumento en la frecuencia de brotes de dengue grave, la circulación simultánea de los cuatro serotipos, la infestación por *Aedes aegypti* en más del 90% del territorio nacional situado por debajo de los 2.200 msnm, la introducción del vector *Aedes albopictus*; y la urbanización de la población, entre otros macro y micro-determinantes, el dengue en Colombia constituye un problema prioritario para la salud pública del país. [4]

2. AGENTE ETIOLÓGICO Y VECTOR

El virus del dengue es un virus icosaedro de 50 nm, aproximadamente, conformado por una membrana lipídica (obtenida de las células del huésped), sobre la cual se insertan las proteínas de membrana y de envoltura. [5] El interior del virus contiene el complejo riboproteico conformado por la proteína de la cápside y el genoma viral que consiste en una única hebra de ARN de sentido positivo que codifica para un polipéptido único, que contiene tanto las proteínas estructurales (proteína C, proteína precursora de membrana (prM), proteína de membrana (M) y proteína de envoltura E-principal inmunogeno, es la única proteína viral que interactúa con las moléculas receptoras de la membrana plasmática de las células vulnerables que favorecen la endocitosis del virus, que harán parte de la partícula viral, como las proteínas no estructurales (NS1, NS2A, NS2B, NS3, NS4A, NS4B y NS5), que intervienen durante los procesos de ensamblaje y replicación del ARN genómico, entre otras. [6,7]

El virus del dengue pertenece al género *Flavivirus* y a la familia *Flaviviridae*. Tiene cuatro serotipos (DENV1, DENV2, DENV3, DENV4). Sin embargo desde octubre del 2013, se menciona en la literatura el serotipo 5 (DENV 5), sin relevancia epidemiológica por el momento [8]. En Colombia los 4 serotipos están en circulación. Los serotipos no desencadenan inmunidad cruzada, lo cual significa que una persona puede infectarse y enfermar hasta cuatro veces.

En cuanto a su modo de propagación, este virus es transmitido a través de la picadura de mosquitos hematófagos hembras infectados, principalmente el *Aedes aegypti*. Su presencia fue detectada en la mayor parte de zonas tropicales y subtropicales, comprendidas entre 45° de latitud norte y 35° de latitud sur, en las zonas isotermales intermedias a los 20°C. Estos

vectores ponen sus huevos (de 100 - 200 huevos por postura) preferiblemente en aguas limpias y estancadas, ya sea en depósitos naturales o artificiales, el ciclo desde la postura a la eclosión en condiciones óptimas de humedad y temperatura dura 48 horas, pero puede prolongarse hasta 5 días. Las hembras se distinguen de los anofelinos por tener palpos más cortos y por adoptar una posición horizontal durante el reposo. Se caracteriza por tener un abdomen agudo, de color negro con manchas blancas y plateadas en diferentes partes del cuerpo. En el tórax (mesonoto) tiene un dibujo característico con franjas claras a manera de "lira". [7]

Otro vector implicado en la transmisión del DENV es el *Aedes albopictus*, que en Colombia ha sido registrado en 10 departamentos del país, distribuidos en tres regiones geográficas (Pacífica, Andina y en el sur de la región Amazónica), de las seis que tiene Colombia.[9]

Recientemente, se ha reportado la existencia de transmisión vertical y por vía transfusional; siendo estas infrecuentes, poco documentadas y muy raras.[6,10]

CAPÍTULO II: PATOGENIA DE LA ENFERMEDAD

La infección por el virus del dengue se transmite por la picadura de un mosquito a través de la epidermis y la dermis, donde se infectan las células inmaduras de Langerhans (células dendríticas epidermales y los queratinocitos). La entrada del virus a la célula está mediada por la unión del virión a receptores específicos expresados en las células como los receptores de manosa, los receptores DC-SIGN, CD14, receptores de heparan sulfato, etc. Las células infectadas migran del sitio de la infección hacia los nódulos linfáticos, se reclutan los macrófagos y los monocitos, que se convierten en células blancas de la infección, y el virus se disemina a través del sistema linfático.[5,6,11]

La proteína viral NS1 es reconocida por los receptores tipo toll TLR2 y TLR6 los cuales contribuyen con la expresión de citocinas proinflamatorias, en especial los macrófagos se convierten en uno de los principales productores de citoquinas como IL-1 β , IL-2, IL-6, IL-8 y TNF- α , estimulando lisis mediada por el complemento y dependiente de anticuerpos, tanto en células infectadas como no infectadas. Este último fenómeno podría explicar, los daños funcionales del endotelio, que conducen al sangrado y a la extravasación plasmática.

Las células dendríticas presentan los antígenos a los linfocitos TCD4 los cuales se activan y cooperan con los linfocitos B produciendo respuesta de anticuerpos; estos no son neutralizantes sino que favorecen la entrada de los virus a las células mononucleares con lo cual se amplifica la infección. Adicionalmente se activa el complemento por la vía clásica con el aumento de anafilotoxinas (C3a y C5a) que constituyen un importante aumento de la permeabilidad vascular.[11]

Por otra parte, los anticuerpos están implicados en la aparición de los fenómenos hemorrágicos por reactividad cruzada contra las plaquetas, células endoteliales y proteínas

plasmáticas relacionadas con la cascada de la coagulación. El virus puede infectar las células progenitoras en la médula ósea, de esta manera suprimir la hematopoyesis lo que también contribuye con la aparición de hemorragias. Finalmente, durante la infección por el virus del dengue ocurre necrosis de los hepatocitos secundaria a la infiltración por LTC y NK, las cuales destruyen los hepatocitos infectados. Como consecuencia de este hecho en los pacientes se elevan las aminotransferasas y el hígado disminuye su capacidad de producir factores de la coagulación y proteínas plasmáticas lo cual contribuye de manera decisiva a la aparición de fenómenos hemorrágicos. [11]

Otra teoría propuesta sobre la patogénesis de la fiebre del dengue grave es la activación de los linfocitos T y la producción de citoquinas, como factores importantes en la patogenia del dengue grave. Se conoce que después de una infección primaria se producen clones de células TCD4+ y CD8+ efectoras y con memoria que son específicos para el serotipo infectante, aunque capaces de reconocer los otros serotipos. En el curso de una segunda infección se activan los clones con memoria frente al nuevo serotipo y así se desencadena la respuesta inmunitaria. En los casos de Dengue grave se exagera la activación de células T produciendo citoquinas como: IFN γ , IL-2 y TNF α , que ocasionan lisis de monocitos infectados con el virus del dengue y la activación de proteínas del complemento desencadenando mayor fuga capilar.[5,11] En pacientes con diagnóstico de dengue sin signos de alarma, se detectan citocinas de tipo Th1 como IFN γ e interleucina 2 (IL-2), mientras que, en los pacientes con dengue grave, se detectan citocinas de tipo Th2, como las IL-4, IL-6, IL-8 e IL-10.[5, 6]

CAPÍTULO III: MANIFESTACIONES CLÍNICAS

Se reconoce un espectro de manifestaciones de la enfermedad, la presentación clásica se caracteriza por presentar fiebre, cefalea, dolor retroocular, mialgias, artralgias y exantema; también puede transcurrir de forma asintomática hasta cuadros severos. Debe ser vista como una sola enfermedad que puede evolucionar de múltiples formas. A partir de 2009, la OMS clasifica el dengue según la complejidad del caso en dengue: [12]

Grupo A	Grupo B	Grupo C
Sin signos de alarma	Con signos de Alarma	Dengue Grave
<p>-Primera manifestación clínica: fiebre de intensidad variable.</p> <p>Se asocia a cefalea, dolor retroocular, artralgias y mialgias, puede haber exantema.</p>	<p>*Dolor abdominal intenso y continuo</p> <p>*Vómitos frecuentes</p> <p>*Somnolencia y/o irritabilidad</p> <p>*Caída brusca de la temperatura que conduce a hipotermia a veces asociada a lipotimia.</p> <p>*Disminución de la diuresis</p> <p>*Aumento del hematocrito y caída abrupta de plaquetas</p>	<p>Signos de inestabilidad hemodinámica secundaria a extravasación severa de plasma: taquicardia, frialdad, llenado capilar lento, entre otros.</p> <p>Complicaciones:</p> <p>*Hemorragias masivas.</p> <p>*Coagulación intravascular diseminada.</p> <p>*Edema pulmonar no cardiogénico.</p> <p>*Fallo múltiple de órganos (síndrome de hipoperfusión reperusión).</p>

Tabla 1. Clasificación del dengue. Fuente: elaborada por las autoras.

El curso de la enfermedad del dengue tiene tres etapas clínicas:

- **Etapas febril:** Es la única etapa por la que pasan la mayoría de los enfermos; tiene variable duración (generalmente de 2 a 7 días), se asocia a la presencia del virus en sangre (viremia). El enfermo va a tener fiebre alta repentina que puede estar asociada con exantema, sudoración, astenia, mialgias, artralgias, dolor de cabeza, de garganta,

retroorbital, anorexia, náuseas y vómitos, toda esta sintomatología es transitoria. La caída de la fiebre también conocida como “defervescencia” (transición de la etapa febril a la etapa afebril), anuncia el inicio de la etapa crítica de la enfermedad. [10,13]

- **Etapa crítica:** Inicia entre el 3er al 7mo día de evolución de la enfermedad; coincide con la extravasación de plasma, el hematocrito se eleva en esta etapa y las plaquetas que ya venían descendiendo alcanzan sus valores más bajos. Su manifestación más grave es el choque, durante la etapa inicial del choque, los mecanismos compensatorios que mantienen normal la presión sanguínea sistólica, también producen taquicardia y vasoconstricción periférica con reducción de perfusión cutánea. La presión diastólica aumenta hacia la sistólica con pulso débil y rápido (pulso filiforme). Finalmente, existe una descompensación y ambas presiones desaparecen abruptamente. La hipotensión prolongada y la hipoxia pueden conducir a la falla de órganos y un curso clínico extremadamente difícil. Los pacientes son considerados que presentan choque si la presión de pulso (es decir la diferencia entre sistólica y diastólica) es de ≤ 20 mm Hg o si la persona presenta signos de mala perfusión capilar (extremidades frías, llenado capilar lento o pulso rápido). Los pacientes presentan alteraciones de la coagulación y en combinación con trombocitopenia, hipoxia y acidosis, pueden conducir a la falla orgánica múltiple y a la coagulación intravascular diseminada avanzada (CID). [10,13]
- **Etapa de recuperación:** En la etapa de recuperación generalmente se hace evidente la mejoría del paciente, pero en ocasiones existe un estado de sobrecarga líquida. Debe vigilarse también una posible coinfección bacteriana, casi siempre pulmonar, así como la aparición del llamado exantema tardío (10 días y después). Algunos pacientes adultos se mantienen muchos días con astenia y algunos refieren bradicardia. El

hematocrito comienza a estabilizarse y continúa el aumento de leucocitos y de plaquetas.[10,13]

Etapas de evolución del dengue

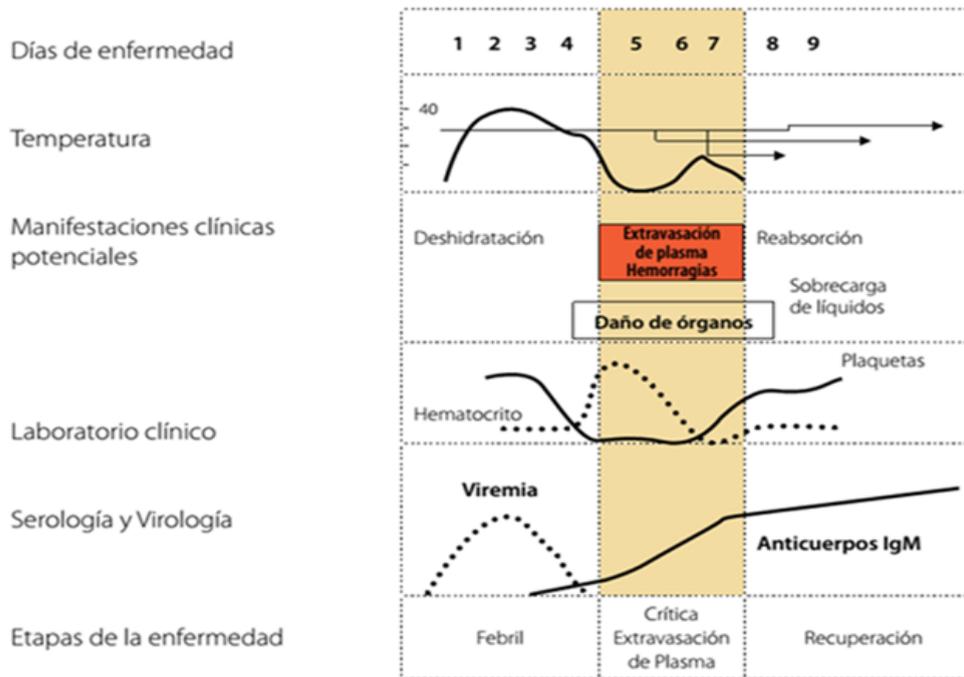


Figura 1: Etapas de evolución del dengue. Tomado de: Guía de manejo en Atención Primaria de pacientes con Dengue, Chikungunya y Zika. Linares, M. 2016.[14]



Figura 2: Etapas de evolución del dengue. Tomado de: Guía de manejo en Atención Primaria de pacientes con Dengue, Chikungunya y Zika. Linares, M. 2016.[14]

CAPÍTULO IV: DIAGNÓSTICO DE LABORATORIO

Los métodos de diagnóstico para dengue están clasificados en diagnóstico virológico o directo y diagnóstico serológico o indirecto.

- Métodos directos: Debe realizarse con muestras tomadas durante el período de viremia (antes del día 5) sin embargo, el día óptimo es el 3. El virus puede recuperarse de muestras de suero, plasma y células mononucleares (CMN) de sangre periférica. Las técnicas que pueden utilizarse son:
 - Aislamiento del virus
 - Detección del genoma viral (TR-PCR)
 - Detección de NS1, por medio de técnicas rápidas o ELISA. [15]
- Métodos indirectos: El diagnóstico serológico o indirecto es utilizado para la detección de anticuerpos antidengue y debe solicitarse a partir del sexto día después del inicio de síntomas. La respuesta de anticuerpos a la infección por DENV varía según el estado inmunológico del paciente.
 - Serología IgM: aparecen en el suero aproximadamente al quinto día del inicio del cuadro febril. Persisten 2 o 3 meses.
 - Serología IgG: Son detectables a títulos bajos al final de la primera semana de la enfermedad, aumentando lentamente hacia el séptimo a décimo día, se mantienen detectables por varios meses e incluso de por vida. En reinfecciones los títulos de anticuerpos aumentan rápidamente y pueden detectarse títulos a partir del segundo día. [15]

CAPÍTULO V: GENERALIDADES Y COMPLICACIONES DEL DENGUE EN EL EMBARAZO

En términos generales, la presentación clínica del dengue en embarazadas es semejante a la población general, sin embargo, el dengue puede complicar el curso del embarazo o agravar eventos mórbidos presentes en el período gestacional. Según un estudio realizado en Medellín, Colombia, se halló que las manifestaciones clínicas del dengue más frecuentes en las embarazadas fueron fiebre, mialgias, artralgias, cefalea y dolor retroocular.[16] Estas manifestaciones, asociados a leucopenia y trombocitopenia, deben hacer pensar en el dengue como diagnóstico diferencial de otras enfermedades que cursan con los mismos síntomas, para evitar así complicaciones fatales. [17] En el dengue grave, al cuadro general se añade el sangrado y las petequias, que aparecen desde el primer día, siendo muy evidentes a partir del segundo día de evolución, a diferencia de la población general, donde aparece esta sintomatología a partir del quinto día. La mitad de casos de dengue grave en mujeres embarazadas presenta la prueba de lazo positiva junto con trombocitopenia.[17,18] Llama la atención la alta frecuencia de epigastralgia 62.5% y vómito 58.3%. [19] Estos síntomas frecuentemente se han descrito en las formas severas del dengue; sin embargo, su elevada frecuencia podría explicarse en parte por la dificultad de demostrar la extravasación en posibles casos de dengue grave en estas pacientes. En el estudio realizado en Antioquia, Colombia, se halló que el parto prematuro es el principal efecto del dengue sobre el embarazo (55%). En el 16.6% de los casos de dengue se informa ruptura prematura de membranas, posterior a la infección por dengue. En el 8.3% de los casos de dengue se informa hipertensión inducida por el embarazo.[16] También se puede producir empeoramiento de los casos de hipertensión inducida por el embarazo, y condiciones obstétricas como el síndrome de HELLP puede confundirse con las manifestaciones clínicas en la madre [20]. Las mujeres

gestantes que sufren de dengue tienen un riesgo estadísticamente significativo de hemorragia vaginal, lo cual puede explicarse por su condición de género y estado gestacional, concomitante y posterior a la infección. Una complicación importante en el periparto, en las mujeres infectadas por dengue, es el sangrado uterino. En otros estudios se han hallado casos de tendencia al sangrado por heridas quirúrgicas, y sangrado posquirúrgico.[21]

La transmisión vertical ha sido reportada entre 1,6% y 64% de las mujeres en estudios descriptivos. Sin embargo, se han identificado pocos casos en todo el mundo, lo cual puede indicar que la transmisión es rara o que el reconocimiento y el reporte son deficientes; dentro de los serotipos del dengue, el serotipo 2 se ha asociado predominantemente con una transmisión vertical. Lo anterior se puede explicar por la alta circulación de éste o su habilidad para cruzar la barrera placentaria. [22,23,24]

Dentro de las particularidades del dengue en el embarazo se han identificado:

- Las razones por las cuales el inicio de la enfermedad generalmente ocurre a mediados o fines del embarazo no están claras, pero podría deberse a que el dengue no se diagnostica tan fácilmente al comienzo del embarazo porque los cambios fisiológicos o inmunológicos que ocurren a mediados o fines del embarazo provocan un aumento en susceptibilidad al virus del dengue. Otra explicación es que las pacientes pueden ser menos propensas a informar o buscar atención médica por una enfermedad febril al comienzo del embarazo en comparación con aquellas con embarazos más avanzados.[25,26]

- En el primer trimestre del embarazo un sangrado transvaginal en el contexto del dengue, puede llevar erróneamente al diagnóstico de aborto. Por lo tanto, en toda mujer embarazada con sangrados se debe indagar la presencia de fiebre o antecedentes de fiebre durante los últimos 7 días. [23,16]

- En algunas de las gestantes puede haber amenaza de aborto o aborto, siendo concomitantes con la infección por dengue, o un mes posterior a esta. También puede ocurrir amenaza de parto prematuro, en el curso de la infección por dengue o posterior a la infección.[16]

- El mecanismo para la asociación entre el dengue y las muertes maternas no está claro, una posible explicación es que los aspectos clínicos de la enfermedad pueden ser diferentes durante el embarazo de una manera que aumenta la susceptibilidad al dengue hemorrágico[27, 28]

- Algunos cambios fisiológicos durante el embarazo, como la hemoconcentración y la dificultad para distinguir entre el dengue grave y las afecciones obstétricas comunes, pueden haber llevado a un diagnóstico erróneo y un retraso en el tratamiento de la enfermedad (pueden enmascarar la trombocitopenia, la leucopenia o la hemoconcentración asociada con el dengue), que a su vez puede progresar a shock hipovolémico y muerte.[28]

- Los síntomas de la infección por dengue en la madre tienen un efecto directo sobre el feto y la presencia de cambios hemodinámicos durante el embarazo podrían afectar la placenta y causar hipoxia fetal, o el efecto directo de la infección en el feto. Estas afecciones en el feto se han evidenciado mediante cambios histopatológicos observados en la placenta, asociados y/o causados por respuestas inflamatorias y la hipoxia: edema del estroma veloso, áreas previas al infarto, corangiosis y áreas infartadas. Estos hallazgos subrayan la importancia de los cambios hemodinámicos experimentados por las mujeres embarazadas durante la infección por el virus del dengue, los cuales pueden explicar el crecimiento intrauterino retardado, el cual está presente en un porcentaje variable (de 4 a 17%) de los casos de dengue durante la gestación. [24,25,29,30,31]

- La infección placentaria resulta en una disminución de la transmisión de oxígeno y nutrientes, enfermedad materna con fiebre y una mayor producción de citocinas y quimiocinas, mayor riesgo de anomalías estructurales (como enfermedades cardíacas congénitas) y estimulación del parto prematuro.[30,31]
- Los cambios hemodinámicos experimentados por la madre debido al síndrome de fuga capilar, así como la transmisión vertical del virus, serían responsables de una mayor morbilidad neonatal y fetal. La placenta demostró ser un órgano que refleja bien la respuesta inflamatoria, la presencia de virus y las alteraciones hemodinámicas maternas.[30,31]
- Las embarazadas con dengue sin signos de alarma por lo general presentan un parto y puerperio normales, de lo que se infiere que la enfermedad no parece afectar la evolución satisfactoria del binomio madre-hijo durante la gravidez. [27]
- Las imágenes de la ecografía abdominal han sido interpretadas predominantemente como normales en las mujeres grávidas con dengue sin signos de alarma. El engrosamiento de la pared de la vesícula biliar, con o sin líquido perivesicular ha sido hallazgo frecuente en aquellas que presentaron dengue con signos de alarma y dengue grave. Otras alteraciones encontradas (hepatomegalia, esplenomegalia, y líquido en las cavidades serosas) son las mismas que presentaron los demás enfermos de dengue grave[26]
- La embarazada puede continuar el curso normal de su embarazo, vigilando la salud fetal. Está indicada la evaluación ultrasonográfica fetal para vigilancia del volumen del líquido amniótico, ya que algunos casos podrían cursar con oligohidramnios. Puede identificarse la presencia de ascitis en el feto.[23,24,27]
- En algunas ocasiones el dolor abdominal que se presenta como uno de los signos de alarma en el dengue puede simular contracciones uterinas o un diagnóstico erróneo de colecistitis y

precipitar al médico tratante a tomar la decisión de una intervención quirúrgica innecesaria que puede ocasionar complicaciones que pueden ser fatales.[26]

- Entre los diagnósticos diferenciales, están la eclampsia y la pre-eclampsia, así como el síndrome HELLP (el síndrome de hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y bajo recuento plaquetario) que puede también incluir dolor abdominal y sangrados, en este caso por una coagulación intravascular diseminada, y cuyo manejo médico es diferente al que se utiliza en el paciente con dengue grave por extravasación. Otros diagnósticos a descartar son la neumonía, el embolismo pulmonar, diversas causas de sangrado vaginal y otras causas infecciosas [28]
- Una complicación importante en el periparto de las embarazadas infectadas por dengue es el sangrado uterino, particularmente si se aplican procedimientos quirúrgicos, que pueden asociarse a hemorragias graves.[28]

CAPÍTULO VI: FISIOPATOLOGÍA DEL DENGUE EN EL EMBARAZO

Para resumir y exponer de forma mucho más clara la fisiopatología, se presenta a continuación un esquema que resume los eventos más importantes que tienen lugar durante el curso de la enfermedad causada por el virus del dengue durante el estado de embarazo (Figura 3).

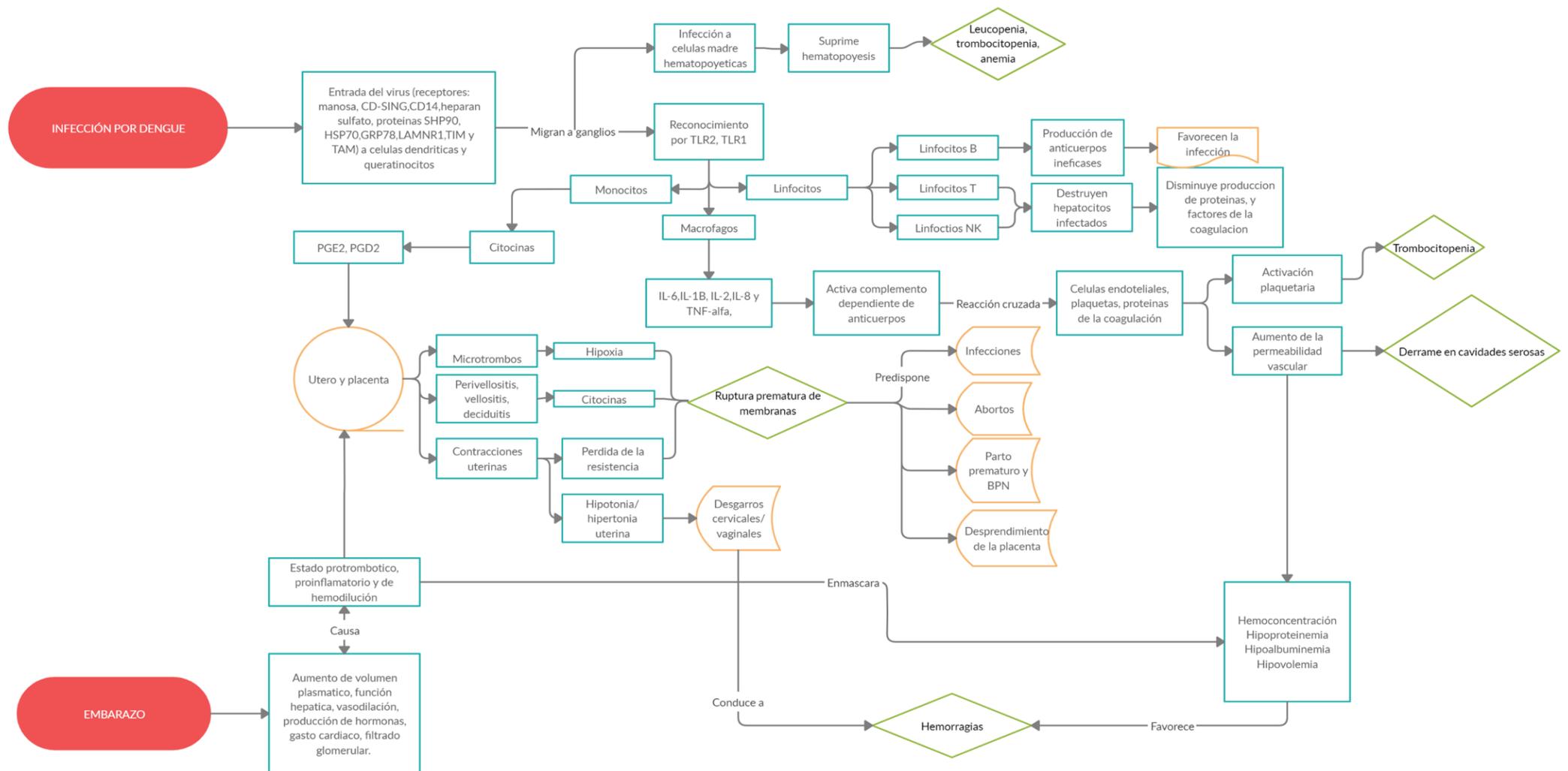


Figura 3. Fisiopatología del dengue en el embarazo. Fuente: Elaborada por las autoras

CAPÍTULO VII: TRATAMIENTO DEL DENGUE EN EL EMBARAZO

Fase febril: Durante la fase febril temprana no es posible predecir la evolución de la enfermedad ni determinar si estaremos frente a un caso de dengue sin signos de alarma, con signos de alarma o dengue grave. En la mujer gestante se debe administrar:

- Paracetamol 1 tableta, no más de 4 tomas por 24 horas
- No se debe administrar aspirina e ibuprofeno, porque puede causar gastritis y sangrado
- No administrar antibióticos
- Terapia de rehidratación oral en pacientes con moderada deshidratación causada por vómitos y fiebre
- Alimentación, según apetito.

Toda paciente con dengue debe ser observada, por el riesgo de complicaciones, durante 2 días de haberse presentado la fiebre y el manejo general es el mismo que se le da a las mujeres no embarazadas. La paciente y familiares deben ser instruidos para informar, en caso se presente, dolor abdominal, sangrado de fosas nasales, mucosas, sudoración y piel fría, ya que son signos nocivos. Si ellos se presentan, la paciente debe ser hospitalizada. [32]

Fase afebril

A) Dengue con signos de alarma: la paciente tiene los mismos síntomas que durante la fase febril. Los signos y síntomas clínicos más trombocitopenia y hemoconcentración o aumento en el hematocrito son suficientes para establecer el diagnóstico clínico de dengue con signos de alarma. Durante esta fase, la paciente debe ser observada por 2 a 3 días después de la normalización de la temperatura, ausencia de eritema, sangrado de mucosas o petequias. Las pacientes no requieren tratamiento con fluidos intravenosos y la terapia de rehidratación oral

es suficiente. Durante la fase afebril del dengue con signos de alarma son, dolor abdominal, epistaxis, sangrado de mucosas y sangrado continuo del lugar de inyección. Inmediatamente después de la hospitalización, debe realizarse una cuenta de plaquetas, para evaluar la condición de la paciente. Una reducción en la cuenta de plaquetas igual o menor de 100.000 usualmente precede un incremento del hematocrito. Un aumento de 20% o más refleja una pérdida significativa de plasma y es indicación para una terapia rápida de reemplazo de volumen con solución de cristaloides (solución salina isotónica). No se recomienda la fluidoterapia antes de la pérdida de plasma.[32,33,34]

B) Manejo del dengue grave: Los signos comunes de las complicaciones observadas durante la fase afebril del dengue grave incluye fallo circulatorio manifestado por pulso rápido y débil, hipotensión con escasa diferencia entre presión sistólica y diastólica piel fría y agitación. Estas complicaciones ocurren por trombocitopenia, hemostasia anormal, extravasación de plasma y pérdida sanguínea. Inmediatamente después de la hospitalización, debe evaluarse cuenta de plaquetas, hematocrito, signos vitales, para determinar la condición clínica de la paciente e iniciar la terapia endovenosa de fluidos; y monitoreo estricto. Si la paciente recibe alrededor de 1 000 mL de fluidos y los signos vitales no se estabilizan, el hematocrito debe ser repetido y puede suceder: [32,32,34]

- Sí el hematocrito se encuentra incrementado, los fluidos intravenosos deben ser cambiados por solución de coloides (Dextran).
- Si el hematocrito disminuye, se puede administrar sangre fresca. Durante la fase afebril del DHF agudo IV, los signos vitales son inestables; la paciente en etapa temprana de shock tiene dolor abdominal agudo, agitación, piel fría y pulso rápido y débil. Se debe administrar rápidamente terapia con fluidos EV. En caso de continuar

en shock o evolucionar a shock profundo con pulso y presión arterial no detectables, la paciente debe recibir terapia con solución coloidal.

Varias publicaciones, incluida la de la OMS, han sugerido que el tratamiento con tocolíticos puede ser beneficioso en mujeres embarazadas que presentan una enfermedad grave del dengue en el tercer trimestre. Dicho tratamiento daría tiempo suficiente para que aumenten las plaquetas, reduciendo así el riesgo de hemorragia posparto y permitiendo la anestesia regional.[35]

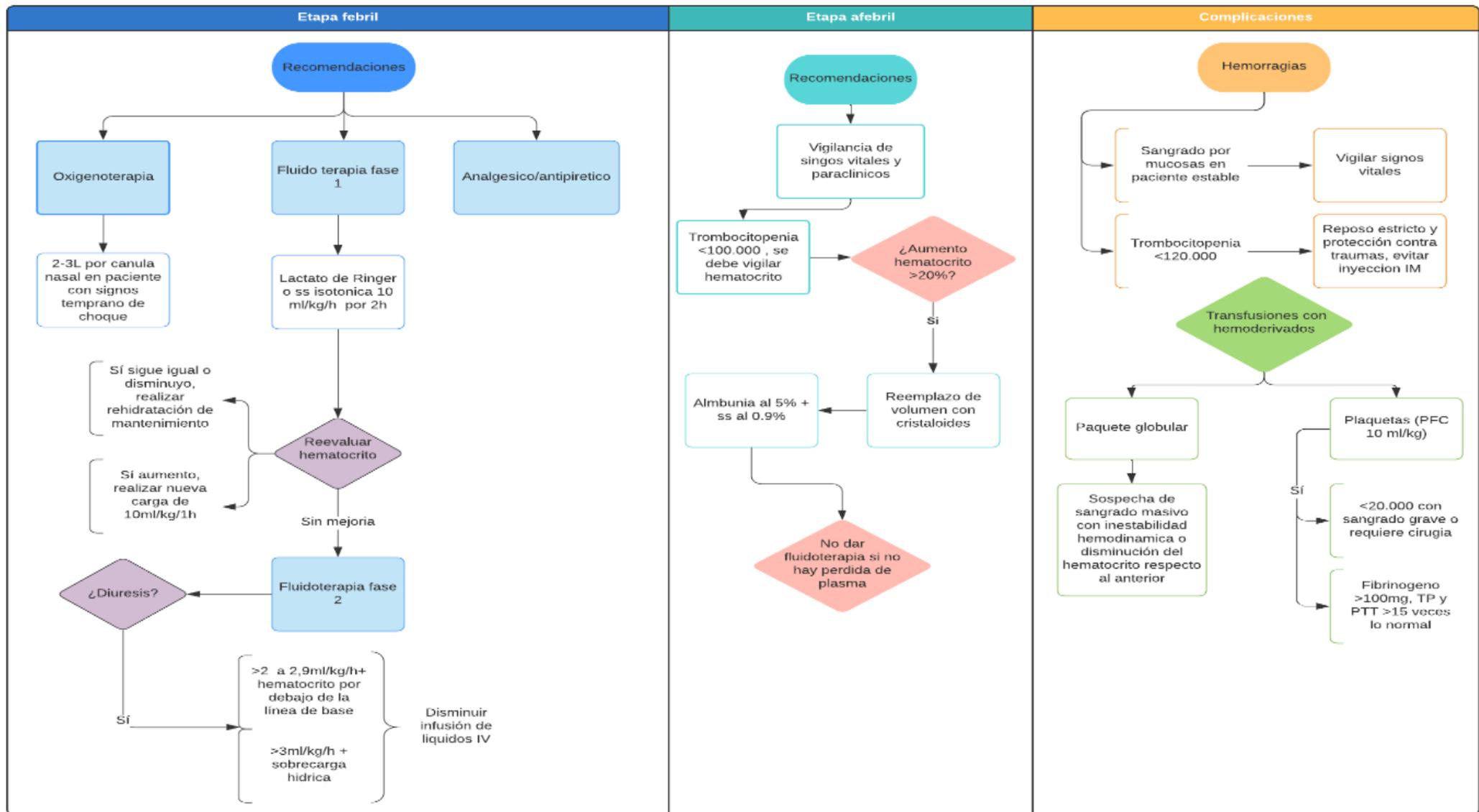


Figura 4: Tratamiento del dengue en el embarazo. Fuente: elaborada por las autora

DISCUSIÓN

El dengue es una arbovirosis ampliamente distribuida, y una enfermedad de interés en salud pública a nivel mundial debido a la alta carga de morbilidad atribuible, y a la cantidad de población expuesta de acuerdo a los reportados por la organización panamericana de la salud (OPS) en el último boletín epidemiológico [36], que va acorde a lo reportado por el INS de Colombia [2]. Harapan et al [37] concuerda en que el agente etiológico es el virus del dengue, perteneciente al género Flavivirus y a la familia Flaviviridae, con 5 serotipos circulantes (DENV); para Colombia el INS [2] reporta únicamente 4 (DENV 1, DENV2, DENV3, DENV4) y para norte de Santander el 1, 2 y 4. El serotipo DENV2 es uno de los que se ha relacionado con mayor frecuencia a casos de dengue grave. [26]

Velandia et al [5] describe en la fisiopatología de la enfermedad la importancia de los macrófagos y monocitos como células que perpetúan la enfermedad, pues a pesar de reconocer la NS1, y desencadenar una respuesta contra la infección, los anticuerpos terminan no siendo neutralizantes por consiguiente la respuesta inmunitaria constante se encargaría de lesionar el endotelio conduciendo a fuga capilar; esto asociado a la activación del complemento y la actividad cruzada en contra de las plaquetas, células endoteliales y proteínas plasmáticas perpetúan el ciclo y explica en gran medida los efectos hemodinámicos que ocurren durante la infección. Por otro lado, Morocho, L. [6] resalta que también pueden ser infectadas las células progenitoras de la hematopoyesis y los hepatocitos, lo que contribuye a explicar los efectos hemorrágicos y el aumento de las aminotransferasas en cuadros graves.

En nuestra revisión hacemos énfasis en que el dengue es una enfermedad dinámica que va a pasar por diferentes fases, de acuerdo a los posibles cambios y complicaciones se puede

clasificar en 3 escenarios: dengue sin signos de alarma, con signos de alarma y grave; la importancia del reconocimiento de estos escenarios es determinar el manejo adecuado para los pacientes; en las mujeres embarazadas los escenarios más comunes son el dengue grave y el dengue con signos de alarma de acuerdo a los reportado por Restrepo et al. [16], de manera similar Agarwal et al. [38] informo que las pacientes gestantes con dengue grave se encontraban por encima de la semana 26 en su estudio y Brasil et al. [39] reportó dengue con signos de alarma y dengue grave en pacientes que estaban en su segundo y tercer trimestre de embarazo con una frecuencia mayor que las mujeres no gestantes que cursan con la enfermedad. Así mismo Basurko et al [26] reporto según la clasificación de la OMS de 2009 [10], que el 27% (20/73) de las gestantes con dengue tenían al menos una señal de advertencia clínica o biológica, similar a descrito por Feitoza et al [40] en su estudio de cohorte del pico de casos de dengue entre 2007-2012 en Rio Branco, Brazil. Machado et al[41] atribuye la alta frecuencia de presentación del dengue grave dentro de las gestantes al trimestre en el que se encuentran para el diagnóstico donde los síntomas pueden ser enmascarados o por el contrario exacerbarse y asociarse mayores complicaciones.

A pesar de no haber artículos específicos donde se menciona la fisiopatología del dengue en el embarazo, se han correlacionados los hallazgos en pacientes no gestantes con los cambios fisiológicos del embarazo, los hallazgos en la placenta y los resultados en la gestación reportados. En nuestra revisión encontramos que los cambios inducidos por la respuesta inmunitaria se caracterizaron por elevación de las citocinas (PGE2 y PGD2) y quimiocinas proinflamatorias (IL-8, TNF- alfa, IL-6) con reclutamiento de macrófagos, monocitos y linfocitos en la placenta, favoreciendo la hipoxia tisular, corioamnionitis, microtrombos y contracciones uterinas; esto sumados a los cambios hemodinámicos propios del embarazo mencionados por Carrillo et al[25] como son la hemodilución, el estado protrombótico y

proinflamatorio, crearían un efecto sumatorio a los cambios hemodinámicos propios de la enfermedad expuestos por Morocho, L y Velantadia et al. [6,5]

En nuestra revisión a la literatura resalta que las complicaciones se ven asociadas principalmente que los síntomas son enmascarados por la hemodilución o confundirse con enfermedades propias del embarazo lo que retrasaría el diagnóstico y el manejo de estas pacientes; esto lo demuestra Basurko et al[26] que reportó un caso de dengue en una gestación de 37 semanas que evolucionó hacia dengue grave con elevación de las enzimas hepáticas a más de 1000 veces el valor normal, insuficiencia renal (con oliguria) y pérdida de plasma (derrame peritoneal) imitando un síndrome HELLP; de la misma forma Vouga et al. [42] menciona que las características del dengue grave se superponen a enfermedades específicas del embarazo como preeclampsia, síndrome HELLP o trombocitopenia gestacional y pueden ser difíciles de diagnosticar.

Basurko et al[26] menciona que las principales patologías obstétricas reportadas durante el dengue en mujeres embarazadas son parto prematuro, alto riesgo de aborto espontáneo, bajo peso al nacer y hemorragia de parto; En México, un reporte de caso realizado por Jiménez et al[18], también destacó que el dengue severo se asoció con hemorragia obstétrica, similar al informe de Sharma et al[43] que sugiere que la presencia de manifestaciones hemorrágicas o síntomas clínicos pueden estar relacionados con hemorragias posparto o efectos adversos. Sin embargo, Basurko et al[26] concluye exposición al dengue durante el embarazo no se asoció significativamente con eventos patológicos durante el embarazo o durante el período perinatal, apoyado por Tien Dat [44] al no poder confirmar estos hallazgos; Basurko et al[26] también discrepa en la relación entre dengue y partos prematuros, debido a que la tasa de presentación es solo del 4% en pacientes gestantes con dengue versus un 8% de pacientes

gestantes sin dengue, de forma similar Sharma et al[43] reportar este hallazgo basado en la revisión a un metaanálisis donde reportaron una asociación menor con el parto prematuro y la pérdida del embarazo antes de las 22 semanas de gestación entre embarazos con y sin infección por dengue. Vouga et al [42] y Brasil et al [39] lo relacionan con determinantes demográficos y económicos, pero principalmente con la calidad en la atención y cuidado prenatal.

Basurko et al[26] también menciona no haber encontrado evidencia de que el riesgo de preeclampsia y cesárea estuvieran influenciados por la exposición al dengue; mientras que si se vio asociación de este riesgo con la historia obstétrica y concluye que los pocos casos de preeclampsia observados en mujeres embarazadas con dengue pueden haber sido consecuencia de una reposición excesiva de líquidos, hipertensión preexistente o antecedentes de preeclampsia. Como contrapartida Vouga et al [42] informa que las complicaciones de la infección en gestantes con dengue son secundarias a la infección e incluyen shock hipovolémico severo debido a pérdida de plasma, hemorragias graves y preeclampsia, que pueden verse favorecidas por el estado de pérdida de plasma.

En nuestra revisión hallamos que el manejo de la infección aguda por dengue en mujeres embarazadas es similar al de pacientes no embarazadas y consiste en medidas de apoyo: terapia de reemplazo de líquidos y analgesia; similar a lo mencionado por la OMS [35], pero aclarando que las pacientes embarazadas con signos de alarma deben ser hospitalizadas y monitorizadas. Vouga et al [42] recomienda que, en caso de parto inminente, se debe intentar el traslado a un centro terciario capaz de tratar una hemorragia obstétrica importante. En el estudio retrospectivo de Restrepo et al. [16] realizado a 33 pacientes, 6 recibieron agentes tocolíticos (sulfato de magnesio $n = 5$, nifedipina $n = 2$ o atosiban $n = 1$), el embarazo se

prolongó durante una mediana de 1 día, lo que permitió que las plaquetas aumentaran en tres de cinco pacientes, mientras que tres pacientes tuvieron un parto prematuro. Los cinco recién nacidos requirieron hospitalizaciones; por lo cual Escobar et al [45] apoya el uso de estos medicamentos como medida de prevención de partos prematuros.

Tien Dat et al [44] informó una tasa de hemorragia postparto del 15,0% en este estudio, pero otros informaron que fue de aproximadamente el 10,0%, [28] y el 19,0%. [43]; de manera adicional informa que todos los casos con HPP mostraron elevación de las enzimas hepáticas, significativamente más altas que en los pacientes sin HPP y que ninguna paciente con HPP recibió transfusión de plaquetas antes del parto, pero si las recibieron después del parto. Agarwal et al [38] informó que ocho de las nueve pacientes con trombocitopenia <50.000 cell/mL requirió transfusión de plaquetas; en contraste con Nidhi et al [46]. Que reportó la necesidad de hacer transfusión de plaquetas solo en 50% las pacientes gestantes con conteo de plaquetas <40.000 cell/mL. Nuestra revisión encontró que toda paciente gestante <120.000 plaquetas deben tener vigilancia constante en busca de signos de sangrado y la transfusión era necesaria cuando los valores estuvieran <20.000 si se presentaban hemorragias graves.

CONCLUSIONES

- La presentación clínica del dengue en embarazadas es semejante a la población general pero cabe resaltar que el dengue puede complicar el curso del embarazo o agravar eventos mórbidos presentes en el período gestacional, existe dificultad para distinguir entre el dengue grave y las afecciones obstétricas comunes por lo cual se puede llegar a un diagnóstico erróneo y un retraso en el tratamiento de la enfermedad que a su vez puede progresar a shock hipovolémico y muerte, por lo cual se sugiere tener en cuenta el dengue como un diagnóstico diferencial importante y prestar especial atención a los casos donde se registre signos y síntomas clínicos más trombocitopenia y hemoconcentración.
- Una complicación importante en el parto, en las mujeres en estado de embarazo infectadas por dengue, es el sangrado uterino, por lo cual se sugiere que el uso de tocolíticos puede ser beneficioso en mujeres embarazadas que presentan una enfermedad grave del dengue en el tercer trimestre, reduciendo así el riesgo de hemorragia posparto y teniendo en cuenta que el parto prematuro es el principal efecto del dengue sobre el embarazo en Colombia.
- En Colombia el Dengue es una enfermedad endémica, siendo Norte de Santander uno de los departamentos con una incidencia elevada que presenta una carencia absoluta de estudios y reportes de pacientes maternas con dengue, por lo cual se sugiere investigación y reporte de estos casos, de esta manera podríamos asociar complicaciones y mejorar la atención brindada creando protocolos de manejo específicos para pacientes maternas con Dengue en sus diferentes clasificaciones.

ASPECTOS ÉTICOS

Dentro de los aspectos éticos importantes para la realización de este trabajo se tuvo en cuenta la importancia de los derechos de autor; La Real Academia Española de la Lengua define *plagiar*, del latín *plagiare*, como “...copiar en lo sustancial obras ajenas dándolas como propias” (RAE, 2014); lo que hace referencia al robo de ideas, escritos, diseños, textos, y todo lo que tenga una autoría propia o que se pueda considerar parte de la propiedad intelectual académica ajena; la importancia de este hecho ha tomado fuerza debido al gran auge de la investigación. Incluso cuando no se copia de forma literal sino que se abstrae una idea y sobre ella se trabaja es necesario dar crédito o referenciar quien fue el pilar de esa idea. También es importante reconocer que existen diferentes tipos de plagios en este caso resaltaremos el *plagio de autoría*, que es cuando un autor se atribuye como propia una obra que no lo es, o cuando se atribuye como único autor de una obra que ha sido creada por varios, lo que lleva entonces a una disputa sobre la propiedad intelectual (Benos et al 2005) al ser un error muy común cuando se quiere citar pero se hace de forma inadecuada. Todo esto trae implicaciones o sanciones por parte de las instituciones científicas encargadas de velar por derechos de edición y de la publicación científica de allí la importancia de saber citar o referenciar.

REFERENCIAS

- [1] Organización mundial de la salud. Dengue y dengue grave [Internet]. Jun 2020, [Citado mayo 2021]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/dengue-and-severe-dengue>
- [2] Boletín epidemiológico semana 33 (15 al 21 de agosto de 2021) [Internet]. Instituto nacional de salud de Colombia. 2021 [citado 18 de Octubre 2021]. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/BoletinEpidemiologico/2021_Boletin_epidemiologico_semana_33.pdf
- [3] Boletín Epidemiológico semanal [Internet]. Saludcapital.gov.co. 2021 [citado 15 Octubre 2021]. Disponible en: http://www.saludcapital.gov.co/CTDLab/Publicaciones/Boletin_Epidemiologico-semana_25-2021.pdf
- [4] Rodríguez Reyes, A. INFORME DE EVENTO DENGUE [Internet]. . Instituto nacional de salud. 2018. [Citado 15 de agosto de 2019]. Disponible en: https://www.ins.gov.co/buscador-eventos/Informesdeevento/DENGUE_2018.pdf
- [5] Velandia, M.; Jaime, C. REVISIÓN DE TEMA: Virus del dengue: estructura y ciclo viral [Internet]. ASOCIACIÓN COLOMBIANA DE INFECTOLOGÍA. Colombia/Bogotá. 2011; 15(1): 33-43 [citado 25 de agosto de 2019]
- [6] Morocho Erazo L. CASOS CONFIRMADOS DE DENGUE Y SIGNOS DE ALARMA EN EMBARAZADAS: Estudio a realizar en ingresadas en el hospital general liborio panchana sotomayor, periodo 2014- 2015 [Título de Médico]. Universidad de Guayaquil;

2015. [citado 15 de Noviembre de 2019]. Disponible en:
<http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/34501>

[7] Arieta C. El dengue. Monografias.com [Internet]. 2013:[aprox. 11 p.].[citado el 4 de febrero de 2020]. Disponible en:
<http://www.monografias.com/trabajos66/eldengue/el-dengue.shtml>

[8] Jiménez J, Salazar N. Patogénesis de la enfermedad por virus del dengue. Revisión de la literatura. Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR [Internet]. 2016; 6(2):11-17. [citado el 3 de enero de 2020]. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2016/ucr162j.pdf>

[9] Camacho-Gómez M, Zuleta LP. Primer reporte de Aedes (Stegomyia) albopictus (Skuse) en la Orinoquia colombiana. biomédica [Internet]. Diciembre de 2019;39(4):785-97. [Citado 4 de febrero de 2020]. Disponible en:
<https://revistabiomedica.org/index.php/biomedica/article/view/4344>

[10] Bacallo Martinez, G; Quintana Morales, O. [Internet]. Dengue: revisión bibliográfica. ARTÍCULO DE REVISIÓN (2013). Hospital Provincial Universitario “Arnaldo Milián Castro”. [citado 4 de febrero de 2020]. Disponible en:
<https://www.medigraphic.com/pdfs/medicadelcentro/mec-2013/mec131r.pdf>

[11] Jiménez, J; Salazar, N; Valverde, M. Revisión de la literatura: Patogénesis de la enfermedad por virus del dengue [Internet]. Revista Clínica de la Escuela de Medicina UCR–HSJD (Abril 2016) Vol 6 No II. ISSN 2215-2741. [Citado 4 de febrero de 2020]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/revcliescmed/ucr-2016/ucr162j.pdf>

[12] Dengue memorias [Internet]. Ministerio de Salud y Protección Social. Federación Médica Colombiana (2013). [citado el 4 de febrero de 2020]. Disponible en: https://www.minsalud.gov.co/sites/rid/Lists/BibliotecaDigital/RIDE/VS/TH/Memorias_dengue.pdf

[13] DENGUE: GUÍAS PARA LA ATENCIÓN DE ENFERMOS EN LA REGIÓN DE LAS AMÉRICAS. [Internet]. Organización Panamericana de la Salud. 2da Edición, Washington, D.C.,2016. ISBN 978-92-75-31890-4. [citado 3 de mayo de 2019]. Disponible en: <https://www.paho.org/hon/dmdocuments/Guia%20Dengue%20OPS%202016.pdf>

[14]Arranz , J; Perez, F; Linares, M. Guía de manejo en Atención Primaria de pacientes con Dengue, Chikungunya y Zika [Internet]. Centro de Coordinación de Aleras y Emergencias Sanitarias (CCAES). Ministerio de Sanidad, Servicios Sociales e Igualdad (2016). [Citado 23 de julio de 2021]. Disponible en:https://www.mscbs.gob.es/profesionales/saludPublica/ccayes/alertasActual/DocsZika/ETV_3_Guia_manejo_Atencion_Primaria_Marzo2016.pdf.

[15] Cárdenas Ríos L, Gonzáles Flores C, Rojas J. DENGUE EN BOLIVIA, EPIDEMIOLOGÍA, CLÍNICA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO. ArchBolivMed [Internet]. 2016;26(94). [Citado 25 de septiembre de 2019]. Disponible en: http://www.revistasbolivianas.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0004-05252016000200008&lng=en&nrm=iso

[16] Restrepo, B; Jaramillo, D; Guzmán, C. Efectos del Virus del Dengue Durante el Embarazo. Revista de la Asociación Colombiana de Infectología [Internet] dic 2011 Medellín, Colombia. [fecha de acceso: octubre 2020]; 6(4):197-203. Disponible en:

http://www.revistainfectio.org/site/Portals/0/volumen6_4/EFFECTOS%20DEL%20VIRUS%20DEL%20DENGUE%20DURANTE%20EL%20EMBARAZO.pdf

[17] Alfaro Obando A. Dengue y Embarazo [Internet]. OPS y OMS. Presentation 2010. [Citado Mayo de 2019].

[18] Jiménez, L; Hernández, S; García, O. Fiebre hemorrágica por dengue durante el embarazo. Reporte de un caso [Internet]. Ginecol. obstet. Méx. 2019 abril;87(4):257-261 [revista en la Internet]. 2019 [citado Oct 16 de 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.24245/gom.v87i4.2510>.

[19] Jaroszuk, M ; Milagros, C Fridrich, A; Olivetti, F. ENFERMEDAD DEL DENGUE EN EL EMBARAZO [Internet]. Revista de Posgrado de la VIa Cátedra de Medicina. N° 210 – Diciembre 2011. [Citado 20 de febrero de 2021]. Disponible en: https://med.unne.edu.ar/revistas/revista210/4_210.pdf

[20] Rodrigo, B; Abonía, O; Rosso, F. Dengue hemorrágico y eclampsia: Reporte de un caso [Internet]. REVISTA COLOMBIANA DE OBSTETRICIA Y GINECOLOGIA. 2010. Vol. 50 No. 2. [Citado 20 de abril de 2020]. Disponible en: <https://revista.fecolsog.org/index.php/rcog/article/view/984>

[21] Sondo, A., Ouattara, A., Diendéré, E. A., Diallo, I., Zoungrana, J., et al.. Dengue infection during pregnancy in Burkina Faso: a cross-sectional study. BMC infectious diseases [Internet]. 2019 P19(1), 997. [Citado 20 de abril de 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1186/s12879-019-4587-x>

[22] Chitra, T. V., & Panicker, S. . Maternal and fetal outcome of dengue fever in pregnancy. *Journal of vector borne diseases* [Internet]. 2011; 48(4), 210–213. [Citado 20 de abril de 2020]. Disponible en: <http://www.mrcindia.org/journal/issues/484210.pdf>

[23] Fonseca C, Bayona M. Dengue en embarazadas y en recién nacidos: Presentación de dos casos en Neiva. *Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología* [Internet]. 2014;61(1):71-77. [Citado 20 de abril de 2020]. Disponible en :<http://www.scielo.org.co/pdf/rcog/v61n1/v61n1a10.pdf>

[24]Machain-Williams C, Raga E, Baak-Baak C, Kiem S, Blitvich B, Ramos C. Maternal, Fetal, and Neonatal Outcomes in Pregnant Dengue Patients in Mexico [Internet]. *BioMed Research International*. 2018;2018:1-8. [Citado 20 de abril de 2020]. Disponible en:<https://www.hindawi.com/journals/bmri/2018/9643083/>

[25] Carrillo, P; García, A; Soto, M; Rodríguez, G; Pérez, J; Martínez, D. Cambios fisiológicos durante el embarazo normal [Internet]. Vol. 64, n.o 1, 2021. *Revista de la Facultad de Medicina de la UNAM*. [Citado 20 de octubre de 2019]. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/facmed/un-2021/un211g.pdf>

[26] Basurko C, Everhard S, Matheus S, Restrepo M, HildeÁral H, Lambert V, et al. A prospective matched study on symptomatic dengue in pregnancy [Internet]. *PLoS ONE* 2018; 13(10): e0202005.[Citado 20 de Octubre de 2019]]Disponible en: <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0202005>

[27] Paixão, E. S., Campbell, O. M., Teixeira, M. G., Costa, M. C., Harron, K., Barreto, M. L., Leal, M. B., Almeida, M. F., & Rodrigues, L. C. Dengue during pregnancy and live birth

outcomes: a cohort of linked data from Brazil. *BMJ open* [Internet]. 2019; 9(7), e023529. [Citado 13 de Octubre 2020]. Disponible en: <https://doi.org/10.1136/bmjopen-2018-023529>

[28] Paixao, E. S., Harron, K., Campbell, O., Teixeira, M. G., Costa, M., Barreto, M. L., & Rodrigues, L. C.. Dengue in pregnancy and maternal mortality: a cohort analysis using routine data. *Scientific reports* [Internet]. 2018; 8(1), 9938. [Citado el 13 de Octubre 2020] Disponible en: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-28387-w>

[29] López, R; Deulofeu, I; Fayad Y; Macías, M; Delgado, G. Repercusión del Dengue Serotipo 3 Sobre el Embarazo y Producto de la Concepción. *Rev Cubana Obstet Ginecol* [Internet]. [fecha de acceso Octubre 2020]. 2010; 36(2): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2010000200006&lng=e

[30] Fernandes C, Silami Lopes V, Rodrigues A, Rohloff R. DENGUE INFECTION IN PREGNANCY AND ITS IMPACT ON THE PLACENTA [Internet]. *International Journal of Infectious Diseases*. 2016. [Citado 12 de Sep de 2021]. Disponible en: [https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712\(17\)30005-X/pdf](https://www.ijidonline.com/article/S1201-9712(17)30005-X/pdf)

[31] Ribeiro, F.;Lopes, V., Brasil, P.; Pires, A., et al. Dengue infection in pregnancy and its impact on the placenta [Internet]. *International journal of infectious diseases: IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases*, 2017; 55, 109–112.[Citado 12 se Sep de 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.01.002>

[32] Lovera, D. et al. DENGUE: Guía de Manejo clínico [Internet] . Ministerio de Salud Pública.Asunción, Paraguay; 2012. [Citado 12 de Sep de 2021]. Disponible en:

https://iris.paho.org/bitstream/handle/10665.2/10101/9789996768422_esp.pdf?sequence=1&isAllowed=y

[33] Purizaca M. El dengue y embarazo. Trabajo de revisión [Internet] . Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia. 2009;55(2):199-210. [Citado 12 de sep de 2021] Disponible en: https://sisbib.unmsm.edu.pe/BVRevistas/ginecologia/vol55_n3/pdf/A11V55N3.pdf

[34] Cerezo, L.; Mosca, I; Mock, R. GUÍAS PARA EL ABORDAJE INTEGRAL DEL DENGUE EN PANAMÁ [Internet]. Representación de OPS/OMS en Panamá 2014 – II edición ISBN 978-9962-642-73-2 (página 48-50). [Citado Oct 2019]. Disponible en: https://www.hospitalsantotomas.gob.pa/download/transparencia/otros_documentos_y_normas/OTROS-GUIA-DENGUE-ALTA.pdf

[35] Manual de la Organización Mundial de la Salud y del Programa Especial de Investigación y Capacitación en Enfermedades Tropicales para el manejo clínico del dengue [Internet]. 2012; [Citado Nov 2019]. Disponible en: <https://www.who.int/denguecontrol/9789241504713/en/> .

[36] Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. Actualización Epidemiológica: Arbovirosis en el contexto de COVID-19 [Internet]. Washington, D.C. OPS/OMS. 2021 [Citado Agosto 2021]

[37] Harapan, H., Michie, A., Sasmono, R. T., & Imrie, A.. Dengue: A Minireview. Viruses [Internet]. 2020; 12(8), 829. [Citado Agosto 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.3390/v12080829>

- [38] Agarwal, K., Malik, S., & Mittal, P. A retrospective analysis of the symptoms and course of dengue infection during pregnancy [Internet]. *International journal of gynaecology and obstetrics: the official organ of the International Federation of Gynaecology and Obstetrics*, 2017; 139(1), 4–8.[Citado agosto 2021]. Disponible: <https://doi.org/10.1002/ijgo.12245>
- [39] Brasil P, Lupi O. Dengue infection during pregnancy and risk of preterm birth [Internet]. *Lancet Infect Dis*. Sep;2017(9):885-886. [Citado Agosto 2021]. Disponible en: doi: 10.1016/S1473-3099(17)30298-0.
- [40] Feitoza H, Koifman S, Koifman R, Saraceni V. Dengue infection during pregnancy and adverse maternal, fetal, and infant health outcomes in Rio Branco, Acre State, Brazil, 2007-2012 [Internet]. *Cad Saude Publica*. 2017 Jun 12;33(5):e00178915. [Citado Agosto 2021] Disponible. doi: 10.1590/0102-311X00178915.
- [41] Machado CR, Machado ES, Rohloff RD, Azevedo M, Campos DP, Oliveira RB, et al. Is Pregnancy associated with severe dengue? A review of data from the Rio de Janeiro Surveillance Information System [Internet]. *PLoS Negl Trop Dis* 2013; 7:e2217. [Citado Sep 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23675548/>
- [42] Vouga, M., Chiu, Y. C., Pomar, L., de Meyer, S. V., Masmajan, S., Genton, B., Musso, D., Baud, D., & Stojanov, M. Dengue, Zika and chikungunya during pregnancy: pre- and post-travel advice and clinical management [Internet]. *Journal of travel medicine*, 2019;26(8), taz077. [Citado Sep 2021] Disponible en: <https://doi.org/10.1093/jtm/taz077>
- [43] Sharma S, Jain S, Rajaram S. Espectro de resultados materno fetales durante la infección por dengue en el embarazo: una visión [Internet]. *Infect Dis Obstet Gynecol* 2016; 2016: 504609. [Citado Sep 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27069349/>.

- [44] Tien Dat, T., Kotani, T., Yamamoto, E., Shibata, K., Moriyama, Y., Tsuda, H., Yamashita, M., Kajiyama, H., Duc Thien Minh, D., Quang Thanh, L., & Kikkawa, F. Dengue fever during pregnancy [Internet]. Nagoya journal of medical science, 2018; 80(2), 241–247. [Citado Sep 2021]. Disponible en: <https://doi.org/10.18999/nagjms.80.2.241>
- [45] Escobar M; Mora B; Cedano J, Loaiza S; Rosso F. Tratamiento integral del dengue grave durante el trabajo de parto prematuro y a término: ¿podría ser útil la tocólisis? [Internet]. Matern Fetal Neonatal Med. 2020 julio; 33 (14): 2445-2450. [Citado Sep 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/30626246/>
- [46] Nidhi Singla, Sunita arora, Poonam goel, Jagdish Chander, Anju Huria. Dengue in pregnancy: an under-reported illness, with special reference to other co-infections [Internet]. Asian pacific Journal of Tropical medicine 2015:206-208. [Citado Sep 2021]. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25902162/>