

PRESENTACIÓN DE CASO

Dengue perinatal

Doris Martha Salgado^{1,2}, Jairo Antonio Rodríguez³, Liliana del Pilar Lozano^{1,2},
Tatiana Esther Zabaleta^{1,2}

¹Unidad de Infectología Pediátrica, Hospital Universitario de Neiva, Neiva, Colombia

²Departamento de Pediatría, Universidad Surcolombiana, Neiva, Colombia

³Departamento de Inmunología, Universidad Surcolombiana, Neiva, Colombia

Institución donde se realizó el trabajo:

Hospital Universitario Hernando Moncaleano Perdomo, Neiva, Colombia

El dengue es en la actualidad la enfermedad viral más relevante de transmisión vectorial hiperendémica en las Américas. El incremento en el número de casos se ha relacionado con la aparición de dengue durante la gestación y en el periodo neonatal. De acuerdo con la edad de gestación en la que ocurra la infección, podrían presentarse manifestaciones en el feto, como aborto, y en los pacientes a término, dengue neonatal.

En este artículo se presenta una reseña de los casos reportados a nivel mundial, y especialmente en las Américas, así como aspectos fisiopatogénicos de la enfermedad.

Palabras clave: dengue, fiebre hemorrágica dengue, recién nacido, síndrome HELLP.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v33i0.1449>

Perinatal dengue

Dengue is currently the most important viral disease transmitted by arthropods and which is hyperendemic in the Americas. An increase in the number of cases is related to dengue during pregnancy and the neonatal period. According to the gestational age in which infection occurs, there could be different manifestations in the fetus including abortion, malformations or neonatal dengue in newborns. This article presents a review regarding some cases reported worldwide, especially in the Americas, and some pathophysiologic issues related to perinatal dengue.

Key words: dengue, dengue hemorrhagic fever; infant, newborn; HELLP syndrome.

doi: <http://dx.doi.org/10.7705/biomedica.v33i0.1449>

El dengue es una enfermedad conocida desde finales del siglo XVIII. Sin embargo, su importancia en la actualidad la convierte en la primera infección viral de transmisión vectorial, dada la amplia diseminación que ha tenido en toda el área tropical, iniciada en el sudeste asiático con la forma de presentación grave (fiebre hemorrágica por dengue) desde 1954 y ampliamente expandida por las Américas en las últimas décadas, comprometiendo incluso sitios tan septentrionales como la Isla de Palma y algunas zonas de Argentina. Varias epidemias se han presentado en este continente americano, con incremento importante en el

número de casos desde Cuba en 1981, hasta Brasil en 2007, con más de 100.000 casos, la de 2008 en Bolivia, con gran mortalidad, y la de Colombia en 2010, con 157.152 casos y 217 muertes (1).

En el 2011 se reportaron 32.755 casos de dengue en Colombia, de los cuales, 1.383 fueron de dengue grave. De ellos, el departamento del Huila aportó 1.778 (5,4 %) y 247 (17,8 %) casos, respectivamente, y es el de mayor índice de dengue grave en Colombia (2).

El incremento en el número de casos ha permitido encontrar presentaciones poco frecuentes antes llamadas atípicas y la aparición de infección neonatal (3,4). La infección por virus del dengue al final del embarazo genera una mayor predisposición en el feto, pasa menor cantidad de anticuerpos maternos específicos por la placenta y, por ende, hay mayor posibilidad de infección neonatal. En el neonato, el cuadro clínico es muy variable y oscila

Correspondencia:

Doris Martha Salgado, Avenida La Toma N° 10-34, Neiva, Colombia

Teléfono: (317) 438 6847; fax: (578) 872 1400
domasal59@yahoo.com

Recibido: 20/11/12; aceptado: 17/11/12

Contribución de los autores:

Todos los autores participaron en el estudio del caso, la revisión del tema, la búsqueda bibliográfica y la redacción.

entre fiebre con trombocitopenia hasta hemorragia cerebral (5).

A propósito de un caso

Se trata de un paciente de sexo masculino, que fue hospitalizado a los tres días de vida por un cuadro clínico de un día de evolución, consistente en fiebre, hiporexia, ictericia y eritema periumbilical (6).

A su ingreso se observó en aceptables condiciones generales, con signos vitales y antropometría dentro de percentiles normales, con tinte icterico de grado III/IV, sin alteraciones cardiopulmonares; en la exploración abdominal no se observó distensión o ascitis y era evidente el eritema periumbilical, había buena perfusión en las extremidades y el examen neurológico fue normal. Era un recién nacido a término, que nació por parto vaginal eutócico, con adaptación neonatal espontánea, índice de Apgar de 9 al minuto y de 10 a los cinco minutos, con un peso de 3.400 g, adecuado para la edad de gestación.

La madre del niño era primigestante, de 18 años, con un embarazo de 39 semanas. Se encontraba hospitalizada desde el primer día posparto por un síndrome febril asociado a dolor torácico, epigástrico y en hipocondrio derecho. Al ingreso se le encontró trombocitopenia (20.000 por mm³), alteración de la función hepática y ascitis en la ecografía abdominal. Inicialmente, se manejó como una infección de vías urinarias y síndrome HELLP (síndrome de hemólisis, elevación de enzimas hepáticas y trombocitopenia, como complicación de preeclampsia en el embarazo), y ante la sospecha de dengue, se practicó una prueba de IgM, la cual fue positiva. Cuatro días después del ingreso presentó resolución espontánea del cuadro clínico y de las alteraciones de laboratorio, y se le dio egreso al séptimo día.

La evolución clínica del recién nacido se muestra en la figura 1. El día 0 corresponde al día de hospitalización y al inicio de la fiebre, siendo su tercer día de vida. La fiebre desapareció al quinto día de evolución de la enfermedad, cuando se evidenciaron hepatomegalia y distensión abdominal.

En la figura 2 se muestra el exantema que desarrolló al quinto día de evolución de la enfermedad, consistente en lesiones máculo-papulares eritematosas y confluentes, algunas con islas blancas en su interior; se diferenciaba de otras enfermedades exantemáticas infantiles por la distribución, ya que, por lo general, compromete los miembros y el tronco,

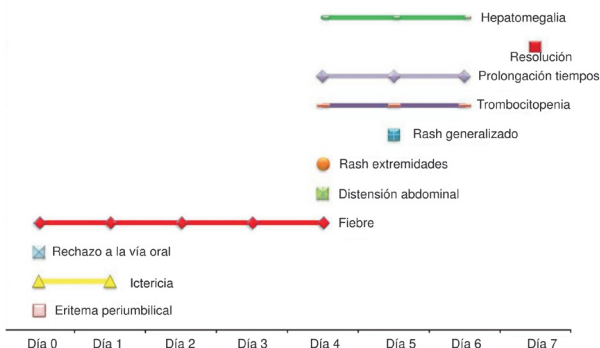


Figura 1. Representación de la evolución clínica del paciente durante su estancia hospitalaria de una semana, siendo 0 el día de inicio de sintomatología y de ingreso.



Figura 2. Recién nacido con dengue que presenta el signo de "islas blancas en mar rojo", característico de la fase de convalecencia del dengue

y en muy pocas oportunidades, la cara; su duración es corta y no sobrepasa los dos días, como ocurrió en este recién nacido.

La evolución de los exámenes de laboratorio se presenta en el cuadro 1. Se observó descenso progresivo en el recuento plaquetario, el cual se hizo mínimo hacia el quinto día de enfermedad; en el día séptimo hay un descenso importante en el hematocrito, de 11,3 % con respecto al anterior. Se observó una alteración muy leve en la actividad hepatocelular y aumento de los tiempos de coagulación. Los hemocultivos y urocultivos fueron negativos y las pruebas serológicas para NS1 e IgM para dengue fueron positivas, lo cual confirmó el diagnóstico.

En cuanto al manejo, con los diagnósticos de ingreso de ictericia, sepsis temprana y onfalitis, recibió tratamiento antibiótico de primera línea (oxacilina, amikacina). Al confirmarse la sospecha diagnóstica de dengue, se suspendió el antibiótico, observándose una adecuada evolución clínica,

Cuadro 1. Evolución de los exámenes de laboratorio

Exámenes	Día 0	Día 1	Día 3	Día 4	Día 5	Día 6
Hematocrito (%)	41,2	39,4	38,4	40,8	36,2	29,9
Leucocitos (por mm ³)	12.400	5.250	7.500	11.730	11.900	12.500
Linfocitos (%)	39	36	23,9	55,4	79,2	53,2
Neutrófilos (%)	43	42	64,8	26,2	16	25,5
Monocitos (%)	12	20	9,7	16,4	3,7	16,2
Plaquetas (por mm ³)	374.000	244.000	12.000	38.000	30.000	150.000
AST (UI/L)			106			56
ALT (UI/L)			19			31
TP (segundos)			22,9	18,9	17,3	16
TPT (segundos)			55,7	62,6	62,6	33
Dengue IgM						
Positivo >22 U PANBIO				34,4		
Dengue IgG						
Positivo >11 U PANBIO				3,3		

AST: aspartato-transaminasa; ALT: alanina-transaminasa, TP: tiempo de protrombina; TPT: tiempo parcial de tromboplastina

sin complicaciones y con egreso del paciente al décimo día de hospitalización.

Dengue de la gestación y neonatal

Según el momento de la gestación en que ocurra la infección por dengue, se puede afectar tanto la madre como el feto de diversas maneras. Se han descrito casos de amenaza de aborto, amenaza de parto prematuro, hipertensión inducida por el embarazo e, incluso, choque hipovolémico secundario a sangrado durante el alumbramiento. Algunas pacientes que requieren procedimientos quirúrgicos tienen alto riesgo de hemorragia grave por las alteraciones hemostáticas típicas de la enfermedad (7). En algunos trabajos se reportan partos prematuros y retardo en el crecimiento del neonato. Carroll, *et al.*, encontraron aumento de la prematuridad y mencionan cómo formas graves de la enfermedad pudieron terminar como abortos atribuidos a otras causas (8).

Es de destacar que, en este caso, no se presentó complicación ni para la madre ni para el neonato. La evolución del embarazo fue normal, el parto fue eutócico por vía vaginal y el niño nació a término con antropometría dentro de parámetros normales.

El cuadro clínico en el recién nacido es variable. Como signo característico, se presenta fiebre que puede iniciarse los primeros 10 días de vida, con una duración entre 1 y 5 días, asociada a exantema petequeal, trombocitopenia y actividad hepatocelular variable, que facilitan la confusión con sepsis (9,10). En algunos casos se desarrolla una enfermedad grave, con derrames serosos, compromiso hemodinámico y hemorragia digestiva o intracraneana, principalmente (5). El resultado es

variable según el compromiso sistémico y, aunque puede llevar a la muerte o a secuelas irreversibles, la mayoría de los neonatos se recuperan sin complicaciones.

Es importante anotar que, como suele ocurrir en este grupo etario, la sospecha diagnóstica inicial fue guiada hacia un cuadro de sepsis neonatal, el cual es el principal diagnóstico diferencial.

La forma de presentación perinatal del dengue tiene pocos reportes y los existentes son casos observados durante las grandes epidemias. En el cuadro 2 se presenta una revisión bibliográfica. En los estudios de seguimiento serológico de mujeres embarazadas en zonas endémicas del sudeste asiático, se han encontrado resultados positivos hasta de 94,7 %, pero de estas, solo el 0,8 % adquieren la infección durante el embarazo (11). En las madres, el cuadro clínico puede confundirse con el de otras condiciones, como toxemia y síndrome HELLP, teniendo en cuenta algunas características de dichas enfermedades, como, hiperbilirrubinemia y su asociación a hipertensión, aspectos que pueden ser útiles para hacer un diagnóstico diferencial en la mujer embarazada con dengue (12). Se sugiere que el manejo del parto en madres con dengue sea conservador, pues la cesárea puede precipitar un aumento de las hemorragias en ellas. La escasa vigilancia de esta enfermedad en la embarazada retarda el diagnóstico, acentúa la gravedad del cuadro, disminuye una adecuada propuesta de tratamiento para el binomio madre e hijo, y establece una diferencia en el resultado (7).

En las Américas existen pocas descripciones de transmisión vertical del dengue (cuadro 3). Se encuentran a partir de la epidemia cubana de

Cuadro 2. Reportes del mundo

Autor-año-país	Nº de casos	Diagnóstico	Conclusión
Poli, <i>et al.</i> , 1991 Polinesia Francesa	5 casos	Madres con IgM (+), RN 1 y 3 con IgM (+) RN 4 y 5 con DENV (RT-PCR)	La infección con DENV-3 puede ser transmitida al feto y desarrollar síntomas 4 a 6 días después del nacimiento.
Chong y Lin, 1989 Taiwán	1 caso	Desconocido	Se ha producido transmisión vertical. La infección materna por DENV no parece tener efectos adversos sobre los recién nacidos.
Thaithumyanon, <i>et al.</i> , 1994, Tailandia	1 caso	Madre con IgM (+)	El sangrado grave puede complicar procedimientos quirúrgicos en los pacientes con DENV. Los bebés pueden adquirir DENV en el parto.
Chye, <i>et al.</i> , 1997 Malasia (13)	1 caso	Madre con IgM (+)	La transmisión vertical de DENV puede conducir a enfermedad infantil. Las mujeres embarazadas cursan con síntomas usuales de dengue.
Bunyavejchevin, <i>et al.</i> , 1997, Tailandia	1 caso	Sospecha clínica	La infección por DENV en la madre no causó infección en el recién nacido.
Chawanpaiboon, <i>et al.</i> , 1998, Tailandia	1 caso	Sospecha clínica	La infección materna por DENV no causó enfermedad en el recién nacido.
Kerdpanich, <i>et al.</i> , 2001, Tailandia (14)	2 casos	Madres con IgM/G (+)	Ocurrió transmisión vertical.
Boussemart, <i>et al.</i> , 2001 (10)	2 casos		Ambos bebés adquirieron el DENV por transmisión vertical en el tercer trimestre del embarazo.
Phupong <i>et al.</i> , 2001, Tailandia (7)	1 caso	Madre con IgG (+)	El DENV materno no causó enfermedad o anomalías en el recién nacido.
Watanaveeradej, 2003, Bangladesh (15)	1 caso	Madre con IgM/G (+)	El recién nacido fue prematuro (36 semanas de gestación) y es probable que adquiriera el DENV de su madre al final del embarazo.
Chotigeat, <i>et al.</i> , 2003, Tailandia	2 casos	Madres con IgM (+) RN 2 con DENV-2 (RT-PCR)	Transmisión vertical del DENV en los dos casos. Este estudio sugiere que las manifestaciones del dengue infantil no dependen del cuadro clínico materno. La primera madre cursó con síndrome de choque por dengue, la segunda madre, grave, y, con fiebre dengue leve; ambos bebés presentaron dengue leve de grado II.
Janjindamai, 2003, Tailandia (16)	1 caso	Madre con IgM (+) y DENV-2 (RT-PCR)	La transmisión del DENV ocurrió durante el período perinatal.
Witayathawornwong, 2003, Tailandia	1 caso	Madre con IgM/G (+) y DENV-1 (RT-PCR)	El DENV no causó alteraciones en el bebé.
Sirinavian, <i>et al.</i> , 2004, Tailandia (12)	2 casos	Madres con IgM (+) y DENV (RT-PCR)	Hubo transmisión vertical del DENV, en ambos bebés.
Petdachai, <i>et al.</i> , 2004, Tailandia (17)	1 caso	Madre con IgM/G (+) RN con DENV-1	La relación temporal entre el nacimiento y los síntomas de la fiebre dengue indica infección intrauterina (RT-PCR) intrauterina del bebé. Los síntomas aparecieron inmediatamente después del nacimiento.
Chabra y Malhot, 2006, India	1 caso	Madre con IgM/G (+)	El diagnóstico de dengue puede verse complicado por su similitud con el síndrome HELLP.
Malhotra, <i>et al.</i> , 2006, India	8 casos	Siete madres con IgM (+)	El diagnóstico de dengue debe confirmarse con serología para diferenciarlo de la preeclampsia.
Ismail, <i>et al.</i> , 2006, Malasia	16 casos 50 % en tercer	El 50 % de las madres con IgM (+) El 68,8 % de las	La infección por dengue no se asoció con anomalías fetales en estos casos. La infección durante el embarazo puede haber sido

	trimestre	madres con IgG (+) prematuridad.	responsable del parto pretérmino y de la
Tagore, <i>et al.</i> , 2007, Singapur	1 caso	Madre con DENV (RT-PCR)	Las convulsiones de la eclampsia pueden haberse debido a un "efecto residual posdengue".
Phongsamart, <i>et al.</i> , 2008, Tailandia (18)	3 casos	Madres con IgM/IgG (+) RN con DENV (RT-PCR)	Dos de los tres niños se infectaron por transmisión vertical. El tercero no estaba infectado. La transmisión vertical del dengue no causa problemas a largo plazo.
Basurko, <i>et al.</i> , 2009, Guyana Francesa (5)	53 casos, 94 % en el primer trimestre	El 57 % de las madres con IgM (+) El 43 % con aislamiento viral o DENV (RT-PCR)	Hay riesgo de nacimiento prematuro por la infección con DENV. La hemorragia también es una preocupación en las infecciones que se producen cerca del término del embarazo

RN: recién nacido; DENV: virus del dengue; RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real.

1981, cuando de 52 mujeres con enfermedad solo se observaron cuatro casos de recién nacidos asintomáticos con IgM positiva; igual situación se observó en Brasil, en 1991, donde se encontraron recién nacidos con serologías positivas para dengue, pero también sanos (13).

Patogénesis

La patogénesis del dengue en el recién nacido aún no es clara, pero hay varios factores que intervienen en tal presentación, como la edad de la madre, la edad de gestación y el momento del embarazo en el que se presenta la infección por el virus del dengue (12).

En las zonas endémicas de dengue, se ha observado que las madres menores de 20 años tienden a tener mayores títulos de anticuerpos circulantes antidengue que las mayores de 20 años y que los niños de madres menores tienen mayor cantidad de anticuerpos séricos en el cordón umbilical en el momento de nacer, seguramente por presentar infecciones más recientes (11).

En segundo término, el peso y la edad al nacer parecen tener importancia, pues se ha referido que niños con menores pesos tienen más riesgo de sufrir dengue grave. Se sabe que la transferencia de los anticuerpos a través de la placenta ocurre en forma activa mediante los receptores FcγR, en el tercer trimestre del embarazo, por lo que los niños de partos prematuros tienen menor cantidad de anticuerpos circulantes (14).

La concentración de los anticuerpos parece correlacionarse proporcionalmente con los títulos de anticuerpos específicos para el serotipo y, por tanto, se consideran protectores. Su vida media en el neonato es de 40 días, encontrándose títulos hasta los doce meses de edad (15). Se espera que después de los 40 días comience a haber niveles subprotectores

de anticuerpos heterólogos, que más bien facilitan el ingreso del virus a los mononucleares, por lo que las formas graves del dengue se presentarían después de ese momento. Sin embargo, también es factible adquirir la enfermedad en forma congénita y que se produzcan manifestaciones dérmicas e incluso formas potencialmente fatales, si no se reconoce a tiempo (23).

Si la madre presenta infección por el virus del dengue temprano en el embarazo, durante la organogénesis, hay riesgo de aborto espontáneo o malformaciones, como alteraciones del tubo neural; si lo presenta más tarde, el virus podría incluso pasar por la placenta y producir alteraciones graves en el neonato, por no haber suficiente tiempo para que la madre genere una cantidad de anticuerpos específicos capaz de neutralizar el virus en la circulación del niño, cuyo sistema inmunitario se encuentra en desarrollo y, por tanto, tiene menor capacidad de defenderse adecuadamente del virus (23,24). Sin embargo, se plantea que, en el recién nacido, el paso transplacentario de anticuerpos en áreas endémicas se convierte en un factor que incrementa el riesgo de sufrir dengue grave (25,26).

La clase de anticuerpos encontrados en recién nacidos con infección temprana por dengue, define el tiempo en el que se contrajo el virus, es decir, si el neonato tiene IgM específica contra el virus, la infección es reciente, mientras que, si solo tiene IgG, seguramente se trata de anticuerpos transplacentarios, cuya subclase principal contra el dengue es la IgG1, fijadora de complemento y con gran capacidad de generar sintomatología (11).

En los casos descritos en las zonas endémicas, se refiere aparición de sintomatología en el neonato entre el tercero y noveno día, e incluso, hasta el día 11; en promedio, la fiebre aparece en el cuarto día de vida, asociada a trombocitopenia,

Cuadro 3. Casos en las Américas

Autor-año-país	Nº de casos	Diagnóstico	Conclusión
Fernández, <i>et al.</i> , 1994, Cuba	4 casos	Dos madres con IgM (+)	Todos los bebés adquirieron el dengue por transmisión vertical, sin complicaciones
Figueiredo, <i>et al.</i> , 1994, Brasil (19)	10 casos	Madres y RN con IgM/G (+)	Transferencia de anticuerpos al feto a través de la placenta, sin anomalías fetales.
González G., 2001 (20)	1 caso	Madre y RN con IgM (+)	Hubo dengue grave en la madre y el neonato.
Méndez, <i>et al.</i> , 2003, Colombia (21)	2 casos	RN con IgM (+)	No especifica hallazgos en este grupo etario.
Restrepo, <i>et al.</i> , 2003, Colombia (22)	22 RN expuestos 24 RN negativos	Madres con IgM (+)	La proporción de recién nacidos con bajo peso al nacer (4 expuestos y 0 controles; $p < 0,05$).
León, <i>et al.</i> , 2007, México (9)	8 casos	Ocho madres con IgM (+)	El dengue puede ser responsable de nacimientos prematuros en madres con infección en el embarazo.
Berrington, <i>et al.</i> , 2007, Seattle, WA/Puerto Rico	1 caso	Madre con IgM/G (+)	El RN de 40 semanas de gestación fue sano.
Maroun, <i>et al.</i> , 2008, Brasil (23)	1 caso	Madre con IgM (+) RN con IgM (+), DENV-2 (RT-PCR)	Se produjo transmisión vertical del DENV.
Fonseca, <i>et al.</i> , 2010, Colombia (6)	2 casos	Madres y RN con IgM (+)	El dengue no representa una amenaza de daño fetal, pero debe tenerse en cuenta en áreas endémicas.

RN: recién nacido; DENV: virus del dengue; RT-PCR: reacción en cadena de la polimerasa en tiempo real

hepatomegalia y grados variables de insuficiencia circulatoria (12). Además, refieren que no existen diferencias entre infección primaria y secundaria de la madre.

Phongsamart, *et al.*, en 2008, demostraron que, en las fases tempranas del embarazo, el riesgo de aborto por dengue en la madre puede llegar hasta 10 % y, en la fase final del embarazo, el riesgo de muerte fetal es de hasta 13 % y el de prematuridad, de 13 a 50 % (18).

En Colombia, Méndez y González reportaron dos casos de dengue neonatal en el 2003 (21). Restrepo, *et al.*, en un estudio retrospectivo de cohorte, en Antioquia, compararon un grupo de 22 neonatos de madres con infección con 24 neonatos de madres sanas. Encontraron que los hijos de madres infectadas durante el embarazo presentaron prematuridad y retardo del crecimiento intrauterino, como los hallazgos más destacados (22).

La respuesta inmunitaria se divide clásicamente en humoral y celular; la primera es inducida por la interleucina 4 (IL-4) (actividad Th2) y, la segunda, por el interferón gamma ($IFN\gamma$) (actividad Th1). Durante el embarazo, con el fin de proteger el tejido fetal, hay predominio de la respuesta

de tipo humoral (27). Este énfasis disminuye la actividad celular que produciría riesgo de rechazo del tejido fetal e inducción de aborto. Es más, la actividad Th1 se ha relacionado con alteraciones patológicas en el embarazo, como la preeclampsia (28,29).

Por otra parte, la actividad Th2 se ha asociado con el dengue grave. En el embarazo, al haber un incremento de la actividad Th2, la infección por dengue en el tercer trimestre tendría mayor probabilidad de afectar al feto y, por consiguiente, de generar infección neonatal, ya que la actividad humoral aumenta en detrimento de la celular, que induce la destrucción de las células infectadas por el virus (30,31).

Para concluir, se debe insistir en la importancia de sospechar la infección por dengue, especialmente, en recién nacidos procedentes de zonas endémicas y en quienes la madre curse con un cuadro concomitante sospechoso, y de valorar el antígeno viral NS1 para hacer un diagnóstico temprano. Se hace énfasis en que, debido a la fisiopatología de la enfermedad, las complicaciones hemorrágicas son las más importantes y se presentan tanto en la madre como en el recién nacido. En cuanto a las intervenciones terapéuticas para este grupo etario, y teniendo en cuenta dichas manifestaciones

hemorrágicas, se insiste en permitir el parto vaginal, el cual produciría menos complicaciones para el binomio madre e hijo.

Conflicto de intereses

Manifestamos que en este manuscrito no se presenta ningún conflicto de intereses.

Financiación

Este trabajo fue financiado por los autores.

Referencias

- Ministerio de la Protección Social.** Boletín epidemiológico semanal, Semana epidemiológica 52 de 2010. Fecha de consulta: 10 de enero de 2012. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/?idcategoria=83121>.
- Ministerio de la Protección Social.** Boletín epidemiológico semanal, Semana epidemiológica 52 de 2011. Fecha de consulta: 10 de enero de 2012. Disponible en: <http://www.ins.gov.co/?idcategoria=93475>.
- Salgado DM, Eltit JM, Mansfield K, Panqueba C, Castro D, Vega MR, et al.** Heart and skeletal muscle are targets of dengue virus infection. *Pediatr Infect Dis J.* 2010;29:238-42. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e3181bc3c5b>
- Salgado DM, Panqueba CA, Castro D, Vega M, Rodríguez JA.** Myocarditis in children affected by dengue hemorrhagic fever in a teaching hospital in Colombia. *Rev Salud Pública.* 2009;11:591-600. <http://dx.doi.org/10.1590/S0124-00642009000400010>
- Basurko C, Carles G, Youssef M, Guindi WE.** Maternal and fetal consequences of dengue fever during pregnancy. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol.* 2009;147:29-32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ejogrb.2009.06.028>.
- Fonseca CE, Bayona MA.** Dengue en embarazadas y en recién nacidos: presentación de dos casos en Neiva (Huila, Colombia) y revisión de la literatura. *Rev Colomb Obstet Ginecol.* 2010;61:72-7.
- Phupong V.** Dengue fever during pregnancy: A case report. *BMC Pregnancy Childbirth.* 2001;1:7. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-2393-1-7>.
- Carroll D, Toovey S, van Gonpel A.** Dengue fever and pregnancy: A review and comment. *Travel Med Infect Dis.* 2007;5:183-8.
- Rosado R, Muñoz M, Soler E, Parissi A, Méndez G.** Dengue durante el embarazo. Comunicación de casos. *Ginecol Obstet Mex.* 2007;75:687-90.
- Boussermart T, Babe P, Sibille G, Neyret C, Berchel C.** Prenatal transmission of dengue: Two new cases. *J Perinatol.* 2001;21:255-7.
- Perret C, Chanthavanich P, Pengsaa K, Limkittikul K, Hutajaroen P, Bunn J.** Dengue infection during pregnancy and transplacental antibody transfer in Thai mothers. *J Infect.* 2005;51:287-93.
- Sirinavin S, Nuntnarumit P, Supapannachart S, Boonkasidecha S, Techasaensiri C, Yoksarn S.** Vertical dengue infection: Case reports and review. *Pediatr Infect Dis J.* 2004;23:1042-7.
- Chye JK, Lim CT, Ng KB, Lim JM, George R, Lam SK.** Vertical transmission of dengue. *Clin Infect Dis.* 1997;25:1374-7. <http://dx.doi.org/10.1086/516126>
- Kerdpanich A, Watanaveeradej V, Samakoses R, Chumnanvanakij SH, Chulyamitporn T, Sumeksri P, et al.** Perinatal dengue infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2001;32:488-93.
- Watanaveeradej V, Endy T, Samakoses R, Kerdpanich A, Simasathien S, Polprasert N, et al.** Transplacentally transferred maternal-infant antibodies to dengue virus. *Am J Trop Med Hyg.* 2003;69:123-38.
- Janjindamai W, Pruekprasert P.** Perinatal dengue infection: A case report and review of literature. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2003;34:793-6.
- Petdachai W, Silla'on J, Nimmannitya S, Nisalak A.** Neonatal dengue infection: Report of dengue fever in a 1 day-old infant. *Southeast Asian J Trop Med Public Health.* 2004;35:403-7.
- Phongsamart W, Yoksan S, Vanaprapa N, Chokephaibulkit K.** Dengue virus infection in late pregnancy and transmission to the infants. *Pediatr Infect Dis J.* 2008;27:500-4. <http://dx.doi.org/10.1097/INF.0b013e318167917a>
- Figueiredo LT, Carlucci RH, Duarte G.** Estudo prospectivo com crianças cujas mães tiveram dengue na gravidez. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 1994;36:417-21. <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-46651994000500005>
- González G, Guerra A, Malave L, Pérez P.** Dengue neonatal. A propósito de un caso. *Arch Venez Pueric Pediatr.* 2001;64:219-22.
- Méndez A, Gonzalez G.** Manifestaciones clínicas inusuales del dengue hemorrágico en niños. *Biomédica.* 2006;26:61-70.
- Restrepo B, Isaza D, Salazar C, Ramírez J, Upegui G, Ospina M, et al.** Dengue en el embarazo: efectos en el feto y el recién nacido. *Biomédica.* 2003;23:416-23.
- Maroun SL, Marliere RC, Barcellus RC, Barbosa CN, Ramos JR, Moreira ME.** Case report: Vertical dengue infection. *J Pediatr (Rio J).* 2008;84:556-9. <http://dx.doi.org/10.2223/JPED.1826>
- Pouliot S, Xiong X, Harville E, Paz-Soldan V, Tomashek KM, Breart G, et al.** Maternal dengue and pregnancy outcomes: A systematic review. *Obstet Gynecol Surv.* 2010;65:107-18. <http://dx.doi.org/10.1097/OGX.0b013e3181cb8fbc>
- Castellanos J, Hernández P, Arellano B, Newton OA, Espinoza F.** Reporte de un caso de dengue neonatal. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2006;63:202-6.
- Singh N, Sharma KA, Dadhwal V, Mittal S, Selvi AS.** A successful management of dengue fever in pregnancy: Report of two cases. *Indian J Med Microbiol.* 2008;26:377-80. <http://dx.doi.org/10.4103/0255-0857.43577>
- Wegmann TG, Lin H, Guilbert L, Mosmann TR.** Bidirectional cytokine interactions in the maternal-fetal relationship: Is successful pregnancy a TH2 phenomenon? *Immunol Today.* 1993;14:353-6. [http://dx.doi.org/10.1016/0167-5699\(93\)90235-D](http://dx.doi.org/10.1016/0167-5699(93)90235-D)
- Marzi M, Vigano A, Trabattoni D, Villa ML, Salvaggio A, Clerici E, et al.** Characterization of type 1 and type 2

- cytokine production profile in physiologic and pathologic human pregnancy. *Clin Exp Immunol.* 1996;106:127-33. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2249.1996.d01-809.x>
29. **Saito S, Sakai M, Sasaki Y, Tanebe K, Tsuda H, Michimata T.** Quantitative analysis of peripheral blood Th0, Th1, Th2 and the Th1:Th2 cell ratio during normal human pregnancy and preeclampsia. *Clin Exp Immunol.* 1999;117:550-5. <http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2249.1999.00997.x>
30. **Houghton-Triviño N, Salgado DM, Rodríguez JA, Bosch I, Castellanos JE.** Levels of soluble ST2 in serum associated with severity of dengue due to tumour necrosis factor alpha stimulation. *J Gen Virol.* 2010;91:697-706. <http://dx.doi.org/10.1099/vir.0.012971-0>
31. **Salgado DM, Vega MR, Rodríguez JA, Castro D, Panqueba CA.** Mortalidad por dengue hemorrágico en niños en Colombia: más allá del choque. *Infectio.* 2008;12:247-53.