

## ARTÍCULOS ORIGINALES

HOSPITAL GENERAL DR. JUAN BRUNO ZAYAS ALFONSO, SANTIAGO DE CUBA

### Convalecencia de mujeres que sufrieron dengue serotipo 3 durante el embarazo

MSc. Reinaldo López Barr oso,<sup>1</sup> Dra. Isabel Deulofeu Betancourt,<sup>1</sup> MSc. Yamile Fayad Saeta,<sup>1</sup> Dra. Meidys María Macías Navarro<sup>1</sup>

#### RESUMEN

**Introducción:** el dengue es una enfermedad infecciosa producida por un virus de genoma ARN, al cual se le reconocen 4 serotipos (DEN-1, DEN-2, DEN-3 y DEN-4) transmitidos por el *Aedes aegypti* como principal vector. En el embarazo se manifiesta clínicamente de forma similar a la población general, pero con la diferencia de estar en presencia de un ecosistema constituido por la madre y el feto, donde se introduce el virus con sus características genéticas con condiciones especiales para su desarrollo y evolución. **Objetivo:** investigar la evolución de los síntomas del dengue en mujeres que enfermaron durante el embarazo por 1 año de seguimiento. **Métodos:** se realizó una investigación observacional y descriptiva con el fin de conocer la presencia de secuelas con posterioridad a la infección por dengue 3 en mujeres que enfermaron durante su embarazo. Se estudió una cohorte de 28 embarazadas que ingresaron en el Hospital General "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" durante el brote de dengue de abril a noviembre de 2006. El diagnóstico se confirmó por métodos serológicos. **Resultados:** se observó hasta el año de seguimiento, pérdida de memoria (25 %) y trastornos menstruales (14,3 %). La pérdida de memoria resultó significativa cuando la infección se produjo en el tercer trimestre del embarazo,  $p=0,0377$ . **Conclusión:** la infección por el virus dengue 3 es capaz de dejar secuela de pérdida de memoria en mujeres que sufrieron dengue durante el embarazo, preferentemente en el tercer trimestre de gestación.

**Palabras clave:** dengue y embarazo, convalecencia en dengue.

---

#### INTRODUCCIÓN

El dengue es una arbovirosis, constituye uno de los principales problemas de salud en el mundo, porque el número de casos notificados va en ascenso.<sup>1,2</sup>

Desde 1981 la enfermedad se manifiesta con mayor severidad en América, que comenzó por Cuba y posteriormente se extendió a casi toda la región.<sup>3-5</sup> Se manifiesta clínicamente de 2 formas principales: la fiebre del dengue (FD) y la fiebre hemorrágica del dengue (FHD), a veces con

síndrome de choque por dengue (SCD). La FHD es un serio problema de salud regional.<sup>6</sup>

En Cuba en los últimos años se han reportado epidemias por dengue en los años 1977, 1981, 1997 y 2001-2002, seguido de un reporte de brote en varias provincias en 2006, entre ellas Santiago de Cuba. Durante este fueron estudiadas las embarazadas que sufrieron la infección por dengue 3, se realizó el seguimiento durante el período de la enfermedad y se describió la evolución de su cuadro clínico.<sup>7</sup>

---

<sup>1</sup> Hospital General Dr. Juan Bruno Zayas. Santiago de Cuba, Cuba.

Existen algunos reportes del período de convalecencia del dengue en la población general, como el síndrome de fatiga crónico reportado por *Raymond* y otros.<sup>8</sup> y los síntomas de convalecencia a los 6 meses publicados por *González* y otros,<sup>9</sup> no encontrándolo para las que sufren la infección en el embarazo. Al igual que se infecta la población general están expuestas las mujeres gestantes, pero con la diferencia de estar en presencia de un ecosistema constituido por la madre-feto donde se introduce el virus con sus características genéticas con condiciones especiales para su desarrollo. De ahí que los autores del presente trabajo se trazaran como objetivo conocer las posibles secuelas por el dengue en estas mujeres, con la finalidad posterior de buscar medidas que minimicen el riesgo de muerte y las secuelas por esta entidad.

## MÉTODOS

Se realizó una investigación observacional y descriptiva, con el fin de conocer la presencia de secuelas con posterioridad a la infección por dengue 3 en mujeres que enfermaron durante su embarazo. Se estudió una cohorte de 28 embarazadas que ingresaron en el Hospital General "Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso" durante el brote de dengue de abril a noviembre de 2006, con sospecha clínica de dengue. El diagnóstico se confirmó por la determinación de anticuerpos IgM e IgG,

siguiendo el protocolo de *Vázquez* y otros.<sup>10-11</sup> La edad de las embarazadas fluctuó entre 18 y 48 para una media de 28. De ellas 24 desarrollaron FD, 3 FHD y 1 FHD/SCD.

Durante el primer año con posterioridad a la enfermedad se estudiaron variables del cuadro clínico, relacionadas con los días de evolución de los síntomas que perduraron. A los casos que presentaron pérdida de memoria se les realizó en el seguimiento estudio de electroencefalograma y potenciales evocados P 300. Los datos se obtuvieron de las historias clínicas a través de una planilla confeccionada para la recolección del dato y se procesaron en una base de datos SSPS 11,5.

Se presentaron los resultados en tablas con frecuencia de los eventos encontrados, con la utilización del porcentaje para su análisis y distribución de frecuencias. Se aplicó la prueba de chi cuadrado de comparación de proporciones, para una significación estadística de  $p < 0,005$  en el análisis estadístico de los resultados de la pérdida de memoria, según el trimestre de embarazo en que se produjo la infección viral.

## RESULTADOS

La mayoría de los casos tuvieron su egreso hospitalario sin síntomas, como puede observarse en la tabla 1; el síntoma de mayor relevancia por su importancia, resultó la pérdida de memoria que

**Tabla 1.** Evolución de los síntomas durante el año posterior al alta hospitalaria

Síntomas	Evolución							
	Ausente al egreso		Hasta 15 d		De 16 hasta 180 d		De 180 a 365 d	
	No.	%	No.	%	No.	%	No.	%
Cefalea	18	64,3	6	21,4	1	3,6	1	3,6
Dolor ocular	26	92,9	2	7,1	0	0,0	0	0,0
Artralgia	22	78,6	4	14,3	1	3,6	1	3,6
Mialgia	19	67,9	7	25	1	3,6	1	3,6
Dolor abdominal	26	92,9	2	7,1	0	0,0	0	0,0
Astenia	13	46,4	10	35,7	3	10,7	2	7,1
Mareo	26	92,9	1	3,6	1	3,6	1	3,6
Vómitos	26	92,9	1	3,6	1	3,6	0	0,0
Náuseas	26	92,9	1	3,6	1	3,6	1	3,6
Trastorno digestivo	25	89,3	2	7,1	2	7,1	2	7,1
Petequias	26	92,9	2	7,1	0	0,0	0	0,0
Rash localizado	27	96,4	1	3,6	0	0,0	0	0,0
Rash generalizado	23	82,1	5	17,9	0	0,0	0	0,0
Sangrado genital anormal	22	78,6	6	21,4	4	14,3	4	14,3
Insomnio	25	89,3	2	7,1	2	7,1	1	3,6
Pérdida de memoria	21	75,0	7	25,0	7	25,0	7	25,0
Anorexia	21	75,0	5	17,9	2	7,1	0	0,0

Fuente: Encuesta.

**Tabla 2.** Secuelas al año del alta hospitalaria según trimestre del embarazo en el que ocurrió la infección

Secuela al año	Segundo trimestre (N: 16)		Tercer trimestre (N: 7)		Total	
	No.	%	No.	%	No.	%
Astenia	1	6,3	1	14,3	2	6,9
Náuseas	1	6,3	0	0	1	3,4
Trastornos digestivos	2	12,5	0	0	2	6,9
Sangramiento genital anormal	3	18,8	1	14,3	4	13,8
Insomnio	0	0	1	14,3	1	3,4
Pérdida de la memoria	3	18,8	4	57,1	7	25,0
Mialgias	1	6,3	0	0	1	3,4
Artralgias	1	6,3	0	0	1	3,4

tenían posterior al año del egreso, representada en 25 % de los casos.

De los síntomas que caracterizan la enfermedad, la cefalea permaneció en el 25 % de estos a los 15 d del alta hospitalaria, mientras en 1 caso (3,6 %) se observó al año de convalecencia. La mialgia y la artralgia con 32,1 y 21,4 % presente a los 15 d e igualmente al año se mantenía en 1 caso para 3,6 %; mientras la astenia se encontró en 53,6 % de los casos a los 15 d del egreso, reduciéndose progresivamente, siendo al año de 7,1 %. El *rash* generalizado se mantuvo hasta los 15 d en 17,9 %; estas mujeres presentaron sangramiento genital anormal hasta 15 d después del alta en 21,4 %, y aún al año 14,3 %.

Al arribar al año de seguimiento de haber padecido la enfermedad, los síntomas presentes se relacionaron con el momento de la infección según el trimestre de gestación, no se hizo referencia al primer trimestre porque ningún caso estuvo en esa condición (tabla 2). Cuando la infección fue en el segundo trimestre de la gestación, la pérdida de memoria y los trastornos menstruales resultaron los más frecuentes, para 18,8 %. Cuando la infección fue en el tercer trimestre, la pérdida de memoria resultó el síntoma predominante en 57,1 % de los casos. Para precisar mejor el comportamiento de la pérdida de memoria se analizó según el momento de la infección relacionado con el tercer trimestre de embarazo o menos tiempo (tabla 3). En la tabla 3 se valora la pérdida de memoria con la edad gestacional en que se presentó la infección viral; sus resultados son de una diferencia estadística significativa cuando la infección ocurre a las 28 semanas y más en este grupo de casos que sufrieron la enfermedad en el tercer trimestre de la gestación. El

57,1 % presenta hasta el año de convalecencia esta condición, lo que puede considerarse una secuela, y se ha manifestado en los estudios de:

- Electroencefalograma: anormal, signos de irritación cortical generalizado.
- Potenciales evocados: retardo en la velocidad de procesamiento cognitivo de la información en correspondencia con los valores esperados para su edad y sincronía en la activación de los neurogeneradores del P 300 anormal.

La pérdida de memoria se presentó aun en la forma más leve de la enfermedad: la FD, en 6 casos (25 %) de estos. El otro caso estuvo con la forma más severa, la FHD (tabla 4).

**Tabla 3.** Pérdida de la memoria según semanas de gestación en la que ocurrió la infección

Pérdida de la memoria	Momento de la infección				Total	
	menos de 28 semanas		28 y más		No.	%
	No.	%	No.	%		
Sí	3	14,3	4	57,1	7	25,0
No	18	85,7	3	42,9	21	75,0
Total	21	100	7	100	28	100,0

p= 0,0377.

**Tabla 4.** Pérdida de memoria según formas clínicas de la infección

Pérdida de memoria	Formas clínicas						Total	
	FD		FHD		FHD/SCD		No.	%
	No.	%	No.	%	No.	%		
Sí	6	25,0	0	0,0	1	100	7	25,0
No	18	75,0	3	100,0	0	0	21	75,0
Total	24	100,0	3	12,5	1	100	28	100,0

FD: fiebre del dengue, FHD: fiebre hemorrágica del dengue, SCD: síndrome de choque por dengue.

## DISCUSIÓN

En la literatura revisada, Méndez<sup>12</sup> reporta al estudiar las formas inusuales en niños con dengue hemorrágico, que las manifestaciones de daño hepático y del sistema nervioso son frecuentes; estas últimas resultan predominantes en nuestra casuística en 25 %, con pérdida de memoria; mientras en el estudio de Méndez, 5 % presenta alguna afección de encefalopatía y en los que él clasificó como encefalitis (0,3 %), no hace referencia a pérdida de memoria. Brito<sup>13</sup> en su estudio no investigó la pérdida de memoria, pero refiere el primer reporte de encefalomiélitis en el desarrollo del dengue con reportes de casos en 1997 de 71,4 % y 58,8 % en 2002.

González y otros<sup>9</sup> reportan la presencia de síntomas que prevalecen 6 meses después de la fase aguda del dengue por virus serotipo 3 en pacientes que evolucionaron con el cuadro de FHD, lo cual sugiere que la convalecencia en estos puede durar meses y la pérdida de memoria resultó de 2,8 % en su estudio. Raymond y otros<sup>8</sup> reportan un síndrome de fatiga 2 meses después de haber sufrido la infección por dengue en casos diagnosticados como FHD y FD, ellos no describen pérdida de memoria.

En una comunicación de Limonta<sup>14</sup> afirma que es posible que la inducción de apoptosis en el cerebro sea debido a la isquemia/hipoxia durante la FHD/SCD. En un estudio de Sierra<sup>15</sup> sobre el comportamiento de las citoquinas y quimoquinas en la regulación de la inmunidad innata en la infección por virus dengue, se demuestra una fuerte activación de las células inflamatorias tras 24 h de cultivo con virus dengue infeccioso, lo que está en relación directa con el cuadro clínico.

El hallazgo en este trabajo presenta un valor elevado en la pérdida de memoria, lo que puede estar en relación con el daño encefálico de la infección por el propio virus, que produce la apoptosis celular; así como por los cambios de las citoquinas que pueden dañar el encéfalo, y en las mujeres estudiadas esto ha quedado como una secuela al cabo de 1 año de haber sufrido la enfermedad.

Cuando se analizan los síntomas por trimestre se puede apreciar que la pérdida de memoria se relaciona más cuando la infección ocurre en el tercer trimestre de la gestación, que es el período en que la placenta va disminuyendo sus capas y queda

en el sincitiotrofoblasto,<sup>16</sup> lo que puede facilitar el paso viral.

En el estudio reportado por Limonta<sup>14</sup> él hace pensar en la posible causa de este daño encefálico durante la enfermedad del dengue, que puede explicarse por 2 mecanismos: el daño celular que puede producir el virus con la apoptosis celular descrita en los estudios anatomopatológicos y por el daño de las citoquinas que se liberan en el cuadro de respuesta inflamatoria sistémica, y demostrada en la infección por dengue.<sup>15</sup>

Como conclusión de este estudio se puede decir que la infección por el virus de dengue serotipo 3 es capaz de dejar secuela de pérdida de memoria, independientemente del cuadro clínico de dengue que desarrolle la gestante; la frecuencia resulta mayor cuando la infección se produce en el tercer trimestre del embarazo.

### Convalescence of pregnant women who suffered from dengue serotype 3

#### ABSTRACT

**Introduction:** dengue is an infectious disease caused by ARN genome virus and has 4 recognized serotypes (DEN-1, DEN-2, DEN-3 and DEN-4) that are transmitted by *Aedes aegypti* as the main vector. The clinical manifestations of dengue in pregnancy are similar to those of the general population, except that the ecosystem is made up by the mother and the fetus where the virus with its genetic characteristics is introduced and finds special conditions for development and evolution. **Objective:** to study the progression of the dengue symptoms in women who got sick during their pregnancy for one year of follow-up. **Methods:** an observational descriptive research was conducted to find out the existence of sequelae in women who were infected with dengue 3 during their pregnancy. A cohort of 28 pregnant women, who had been admitted to "Juan Bruno Zayas Alfonso" General Hospital at the time of the dengue outbreak from April to November 2006, was studied. The diagnosis was serologically confirmed. **Results:** after one-year of follow-up, it was observed that amnesia (25 %) and menstrual disorders (14.3 %) affected these women. Amnesia was significant when the infection occurred in the third trimester of pregnancy,  $p= 0.0377$ . **Conclusions:** dengue 3 infection may cause amnesia in pregnant women who suffered this disease, particularly in their third trimester of pregnancy.

**Key words:** dengue and pregnancy, convalescence.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Martínez Torres E. La prevención de la mortalidad por dengue: un espacio y un reto para la atención primaria de salud. *Rev Panam Salud Pública/Pan Am J Public Health*. 2006;20(1).
2. Pan American Health Organization: Dengue Hemorrhagic Fever (DHF) in the Americas, by Country: Number of Reported Cases of Dengue and Figures for 2010 (to week noted by each country). *Epidemiological Week/EW* 16 (Updated 23 April 2010).
3. Center for Disease Control Dengue-the Americas, 1984. *MMWR* 1986;35(4):51-7.
4. Pinheiro FP, Chuit R. Emergence of Dengue Hemorrhagic Fever in the Americas. *Infect Med*. 1998;15(4):244-51.
5. Guzmán Tirado MG. Dengue Hemorrágico: algunos aspectos clínicos y virológicos de la epidemia ocurrida en Cuba en 1981 [Tesis doctoral]. Instituto de Ciencias Médicas de La Habana; 1984. p. 1-132.
6. Guzmán MG, Kourí G, Valdés L, Bravo J, Álvarez M, Vázquez S, et al. Epidemiological Studies on Dengue in Santiago de Cuba, 1997. *Am J Epidemiol*. 2000;152(9):793-9.
7. López R, Deulofeu I, Fayad Y, Macías MM. Comportamiento del dengue serotipo 3 durante el embarazo. *Rev Cubana Obstet Ginecol*. 2009;35(4).
8. Raymond CS, Seet AB, Amy ML, Quek B, Erle CH, Lima B. Post- infectious fatigue syndrome in dengue infection. *J Clinical Virology*. 2007;38:1-6.
9. González D, Martínez R, Castro O, Serrano T, Portela D, Vázquez S, et al. Evaluation of some clinical, humoral and imagenological parameters in patients of dengue haemorrhagic fever six months after acute illness. *Dengue Bulletin*. 2005;29:79-83.
10. Vázquez S, Acosta N, Ruiz D, Calzada N, Álvarez AM, Guzmán MG. Immunoglobulin G antibody response in children and adults with acute dengue 3 infection. *J Virol Methods*. 2009;159:6-9.
11. Vázquez S, Pérez AB, Ruiz D, Rodríguez R, Pupo M, Calzada N, et al. Serological markers during dengue 3 primary and secondary infections. *J Clin Virol*. 2005;33:132-7.
12. Méndez A, González G. Manifestaciones clínicas inusuales del dengue hemorrágico en niños. *Biomédica*. 2006;26:61-70.
13. Brito Ferreira M L, Gomes Cavalcanti C, Alvarenga Coelho C, Dornelas Mesquita S: Manifestaciones neurológicas de dengue: estudio de 41 casos. *Arq Neuro-Psiquiatr*. 2005;63(2).
14. Limonta D, González D, Torres G, Capó V, Pérez AB, Guzmán MG. Dengue fatal y apoptosis en casos con anemia de células falciformes, Habana 2001, VIII Congreso Centroamericano y del Caribe de Parasitología y Medicina Tropical; 2007.
15. Sierra B, Pérez AB, Vogt K, García G, Schmolke K, Aguirre E, et al. MCP-1 and MIP-1 $\alpha$  expression in a model resembling early immune response to dengue. *Cytokine*. 2010;52(3):175-83.
16. Pérez Sánchez. Placenta y anexos embrionarios. *Tratado de Obstetricia*, cap. 6. Chile; 2005. p. 123-36.

Recibido: 15 de septiembre de 2009. Aprobado: 4 de febrero de 2011.  
*Reinaldo López Barroso*. Hospital General Dr. Juan Bruno Zayas Alfonso, Carretera del Caney, esquina 21, Reparto Pastorita, Santiago de Cuba, Cuba.  
Correo electrónico: barroso@medired.scu.sld.cu