ABORDAJE DEL RECIÉN NACIDO DE MADRE CON DENGUE PERINATAL

Marcela Ortiz de Zárate[a] Mariana Gonzalez[c] María Josefina Mucci[b] Romina Kokal[c] Javier Meritano[c].

[a] Médica Infectóloga-Pediatra, Coordinadora del equipo de prevención de infecciones, HMIRS

[b] Bioquímica, Jefa de Sección Microbiología. Laboratorio Central, HMIRS

[c] Médico, Servicio de Neonatología, HMIRS

La infección de virus Dengue al final de la gestación conlleva, aunque infrecuente, riesgo de enfermedad neonatal severa. No existen consensos actuales para el manejo de los neonatos expuestos en el periparto. Estas recomendaciones surgen de la necesidad de unificar criterios y elaborar herramientas de acción frente a un problema creciente.

TRANSMISIÓN

La transmisión vertical se considera poco frecuente, variando entre 0,3 al 1.6% en la mayoría de las series[1] pudiendo llegar hasta 20% según recientes publicaciones.[2] Está descrita en madres afectadas entre 15 días previos y 48 hs. posteriores al parto[3]. El riesgo potencial de transmisión persistiría hasta las 24-48 horas posteriores a la

desaparición de la fiebre, dada la persistencia de la viremia materna, si el parto ocurre en ese periodo. La transmisión intrauterina está descripta, no hay evidencia de malformaciones fetales asociadas.[4]

DEFINICIÓN EPIDEMIOLÓGICA DE CASO SOSPECHOSO Y CONFIRMADO DE DENGUE PERINATAL (Msal. Argentina. Octubre 2024)[3]**:**

CASO SOSPECHOSO DE TRASMISIÓN MATERNO-INFANTIL DE DENGUE

1) Todo recién nacido vivo cuya gestante haya representado un caso probable o confirmado de dengue con fecha de inicio de síntomas dentro de los 15 días anteriores y hasta 48 hs después del nacimiento.

2) Todo aborto, muerte fetal o mortinato cuya gestante haya representado un caso probable o confirmado de dengue en cualquier trimestre de la gestación, con fecha de inicio de síntomas hasta 15 días anteriores hasta la finalización de la gestación.

CASO CONFIRMADO DE TRASMISIÓN MATERNO-INFANTIL DE DENGUE

Todo caso sospechoso en recién nacido que presente al menos una de las siguientes situaciones:

- Detección molecular del genoma viral por RT-PCR, o
- Detección de la proteína viral NS1 mediante técnica de ELISA, o
- Aislamiento viral, o
- Demostración de seroconversión en prueba de neutralización de anticuerpos de tipo IgG contra virus Dengue en panel de flavivirus, realizada en par serológico de muestras recogidas con al menos 14 días de diferencia; o
- Detección de anticuerpos de tipo IgM por método de ELISA para Dengue y evaluación de reactividad cruzada con otros flavivirus en muestras de suero del recién nacido tomadas dentro de los primeros 12 días de vida extrauterina (idealmente dentro de las primeras 48 hs. ya que los anticuerpos IgM maternos no atraviesan placenta, por lo que su detección indica la infección del RN y el corto plazo minimiza riesgo de la

infección por vía vectorial).

MANIFESTACIONES CLÍNICAS

La mayoría de los recién nacidos son asintomáticos y en los casos sintomáticos suelen presentar una evolución favorable y autolimitada con normalización de parámetros clínicos y de laboratorio a los 7 a 10 días posteriores al diagnóstico.[4] Dichas manifestaciones no tiene correlación con la gravedad con que se manifestó el dengue en su madre.[1]

En los neonatos que adquirieron la infección, los síntomas suelen aparecer en las primeras 2 semanas de vida (entre el 1ro. Y el 9no. día de vida, siendo la media de aparición a los 4 días de vida).[5]

Con mayor frecuencia las manifestaciones son leves e incluyen fiebre, exantema cutáneo morbiliforme o petequial, diarrea o vómitos. Puede estar presente llanto e irritabilidad.

Si bien la fiebre está presente en el 90% de los recién nacidos sintomáticos, es importante recordar que el neonato puede no presentar aumento de temperatura como síntoma precoz o ser de corta duración, la sospecha diagnóstica debe estar presente durante los meses de circulación viral.[6]

Al igual que en otros grupos etarios, los casos severos se manifiestan como insuficiencia circulatoria, shock, sepsis, fallo multiorgánico, sangrados digestivos, en SNC y en pulmón, derrame pericárdico, pleural o ascitis. Es necesario que el personal de salud pueda reconocer de forma precoz los casos sospechosos. El recién nacido puede presentar sintomatología inespecífica, menos clara e incluso debutar en la enfermedad con complicaciones graves, por lo que siempre debe ser considerado un paciente de riesgo potencial.

EVOLUCIÓN DE LA ENFERMEDAD [1-7-8]:

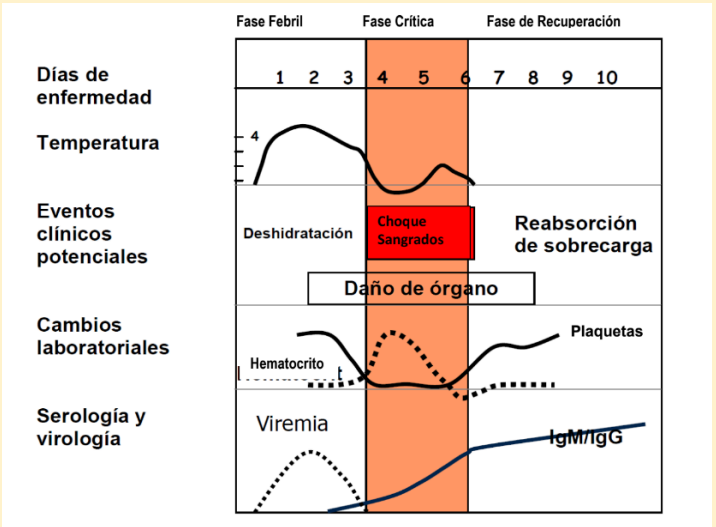
INCUBACIÓN 4-6 días

FASE FEBRIL: dura de 2 a 7 días. Puede acompañarse de otros síntomas como eritema, irritabilidad o llanto inconsolable secundaria a dolor (mialgias, cefalea, artralgias), hemorragias leves, náuseas, hepatomegalia, bradicardia (fiebre no eleva la frecuencia cardiaca). Esta fase puede no existir en el neonato y debutar con Fase Crítica.

FASE CRÍTICA: algunos pacientes no pasan por esta fase. Se da entre los 3 a 7 días de la enfermedad, durante la defervescencia. Producto de escape plasmático por aumento de permeabilidad capilar. Cursa con exantema maculopapular o hemorrágica, edemas, derrame pleural o pericárdico, ascitis, cianosis, aumento de hematocrito, hipertensión, falla de órgano. Suele durar de 24 a 48 hs.

FASE DE RECUPERACIÓN: algunos pacientes presentan exantema de “islas blancas en un mar rojo”, bradicardia y cambio en ECG. Normalización de Hto., aumento de plaquetas.

Figura 1



Fases de la enfermedad. Tomado de Dengue: Guía de manejo clínico (p. 10) por Instituto de Medicina Tropical, Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Paraguay, 2024.

CONDUCTAS EN NEONATOS ASINTOMÁTICOS EXPUESTOS A DENGUE PERINATAL:

Si bien no existe una estrategia universal para el manejo de los niños expuestos por transmisión vertical, el abordaje debe incluir un control estricto y frecuente de estos neonatos.

Los niños asintomáticos pueden ser amamantados[1] y continuar en internación conjunta con su madre, tomando las medidas de precaución ambientales para la puérpera, evitando la presencia del vector en el ambiente**.**

Se sugiere la realización de control de laboratorio a las 48 hs. de vida (coincidiendo con la toma de pesquisa metabólica) con hemograma, hepatograma y métodos directos para dengue (AgNS1 por Técnica ELISA o genoma viral por RT-PCR) para detectar viremia.

Con los resultados negativos de los métodos directos, rutina normal, paciente asintomático y familia con acceso seguro al seguimiento, continuamos controles ambulatorios cada 48 horas reforzando las pautas de alarma.

El laboratorio puede evidenciar en caso de infección trombocitopenia, leucopenia y el aumento del hematocrito (marcador de mayor severidad) así como aumento de transaminasas. En estos casos y/o ante la aparición de síntomas es indicación internar al recién nacido y repetir las pruebas diagnósticas específicas. En estos casos deben respetar las medidas de aislamiento (mosquitero en cuna, pastillas, etc.). Los signos de alarma son similares a los de los otros grupos etarios.

METODOLOGÍA DIAGNÓSTICA:

Las técnicas disponibles para el diagnóstico detectan genoma viral, antígenos y anticuerpos:

MÉTODOS DIRECTOS: Detectan genoma viral por RT-PCR o antígeno NS1 (AgNS1)

RT- PCR: Es una técnica confirmatoria, permite detectar genoma viral a partir de las 24-48 hs del momento de la infección. Si bien el pico máximo de viremia ocurre al tercer día y luego desciende, con esta metodología es posible detectarlo hasta el quinto día con adecuada sensibilidad. Sensibilidad (S): 80 - 100% (varía según el *primer* utilizado) Especificidad (E): 99%.

Antígeno NS1:

- Detección por Test rápido (inmunocromatografía (IC)): No es suficiente para confirmar diagnóstico (el caso se clasifica como probable y requiere confirmación por PCR). La sensibilidad y especificidad son variables y no se recomienda en áreas sin circulación autóctona del virus ni en períodos inter-epidémicos. Esta metodología no es recomendada en neonatos ni en gestantes que cumplan la definición de caso sospechoso. [7]
- Detección por ELISA: Es una técnica confirmatoria para diagnóstico de dengue. Tiene una S: 66-74%, la cual disminuye en reinfecciones y según el tipo viral (menor en DENV2 Y DENV4) E: 99%.

MÉTODOS INDIRECTOS: Detección de anticuerpos IgM e IgG (por técnica de ELISA)

AC IgG e IgM:

IgM: No es suficiente para confirmar diagnóstico (el caso se clasifica como probable), dado que es un marcador de infección reciente y no de infección aguda. Un resultado positivo se debe confirmar entre los 10 a 15 días posteriores con una prueba de neutralización con panel de flavivirus. La S es de 50 % en el inicio de la fiebre, alcanzando 90% luego del quinto día de evolución con una E de 98%. Sin embargo, estos valores pueden variar ampliamente según la calidad de los kits utilizados. Los títulos se tornan indetectables luego de 2-3 meses de la infección natural,[9] aunque se ha demostrado que pueden permanecer en circulación hasta por un año.

IgG: Es un marcador de menor utilidad. Suele ser positiva a partir del 7° día de enfermedad y presenta una persistencia de años en sangre. Una IgG positiva en fase precoz (febril) significa que el paciente estuvo expuesto a otro serotipo y tendrá más riesgo de desarrollar dengue hemorrágico. En la etapa neonatal estos anticuerpos suelen ser secundarios al pasaje transplacentario de AC maternos, y algunos autores consideran un riesgo potencial de mayor gravedad en los primeros meses de vida de aquellos niños que adquieren la infección vectorial.[8]

EVALUACIÓN EN PACIENTES SINTOMÁTICOS:

La metodología de elección que se debe utilizar para el diagnóstico depende del tiempo de evolución de la enfermedad. Por lo tanto, es muy importante contar con la fecha de inicio de los síntomas, que está determinado por el primer episodio de fiebre en el paciente. Los estudios solicitados variarán según el tiempo de evolución de la enfermedad:

- Si la toma de muestra se realiza dentro de los 3 primeros días de inicio de los síntomas Se deben realizar métodos directos: Ag NS1 o RT-PCR. Se utiliza una muestra de suero, requiriendo un volumen de 1 ml en niños (Tubo seco tapa amarilla).

-Entre 4 a 6 días de evolución desde el inicio de los síntomas: la viremia está disminuyendo y están aumentando los anticuerpos, por lo cual se recomienda combinar metodología directa con indirecta: IgM y al menos un método directo (AgNS1 o PCR). Se utiliza una muestra de suero, requiriendo un volumen de 1 ml en niños (Tubo seco con tapa amarilla).

- Si la toma de muestra es con 7 o más días de evolución desde el inicio de los síntomas: Se debe estudiar por métodos indirectos: IgM y evaluar derivación para Panel de Neutralización de flavivirus. Se utiliza una muestra de suero, requiriendo un volumen de 1 ml en niños (Tubo seco con tapa amarilla).

Es imprescindible enviar las muestras junto a la ficha epidemiológica correspondiente, sin la cual las muestras no podrán derivarse.

CRITERIOS DE INTERNACIÓN EN NEONATOLOGÍA

- Recién nacido con sospecha o diagnóstico de transmisión vertical sintomáticos o con alteraciones bioquímicas compatibles o sospechosas.
- Neonato que consulta por síndrome febril o clínica compatible con dengue de adquisición vertical o vectorial.

No existen a la fecha antivirales útiles para el tratamiento del Dengue. La internación permite evaluar y prever los signos de alarma y el manejo sintomático e hidroelectrolíticos adecuados.

CLASIFICACIÓN SEGÚN CLÍNICA Y SIGNOS DE ALARMA [1-8- 9]

SITUACIÓN A - DENGUE SIN SIGNOS DE ALARMA

Signos y Síntomas:

- Fiebre
- Llanto persistente
- Adinamia
- Irritabilidad
- Ausencia de manifestaciones respiratorias (en su mayoría)

Estudios complementarios:

- **Laboratorio**:
  - Hemograma completo: al ingreso (monitoreo de leucopenia y plaquetopenia) y repetir cada 48 horas hasta 24 - 48 hs de finalizado el cuadro febril.
  - EAB completo
  - Hepatograma

Conductas y Tratamiento:

- Internación

- Curva Febril
- Balance estricto
- Manejo de Líquidos: continuar con PMLD o fórmula en caso de buena tolerancia enteral.
- Considerar hidratación endovenosa de mantenimiento según edad gestacional, peso y días de vida según valoración clínica
- Si fiebre >38.5°: paracetamol 10 mg/kg (NO INDICAR REGLADO) + medios físicos
- Uso de mosquiteros
- CONTRAINDICADO: corticoides y AINES.

SITUACIÓN B - DENGUE CON SIGNOS DE ALARMA

Signos y síntomas:

- Dolor abdominal
- Vómitos persistentes (>3 en 1 hs o > 4 en 6 hs)
- Derrame pleural, ascitis, derrame pericárdico (sin dificultad respiratoria ni compromiso hemodinámico)
- Sangrado de mucosas espontáneo
- Alteración del estado de conciencia
- Hepatomegalia y/o esplenomegalia
- Aumento progresivo del hematocrito y descenso del recuento plaquetario.
- Alteraciones hidroelectrolíticas

Estudios complementarios:

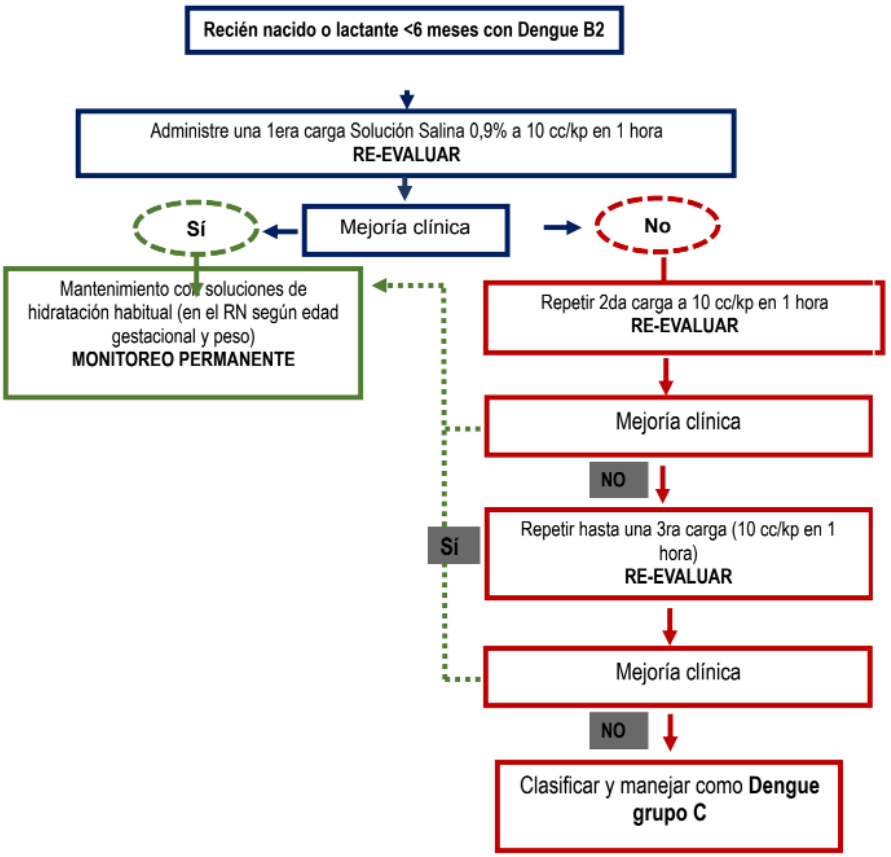
- **Laboratorio**:
  - Hemograma completo al ingreso, repetir c/48 hs o según evolución del paciente (especial atención a descenso de plaquetas y aumento de Hto)
  - Químicas (glucemia, proteínas totales + albúmina, Ionograma, Urea y Creatinina)
  - EAB completo

- Según clínica evaluar: enzimas cardiacas y hepáticas, orina completa o densidad urinaria.

Conductas y Tratamiento:

- Internación en UCI - UTI
- Curva febril (especial atención a descenso de fiebre)
- Balance estricto
- Manejo de líquidos:
  - Carga de Solución fisiológica 10 ml/kg a pasar en 1 hs. Reevaluar y en caso de no presentar mejoría clínica repetir carga (hasta 3 veces), si continua con falta de respuesta manejar como SITUACIÓN C.
  - Si presenta buena tolerancia enteral continuar alimentación enteral. En caso de intolerancia comenzar hidratación endovenosa de mantenimiento (150 ml/kg/día) y reiniciar vía oral tan pronto sea posible.
- Reevaluar de acuerdo a evolución clínica. Si se detectan signos de alarma pasa a SITUACIÓN C.

Figura 2



Manejo del Recién nacido y lactante <6 meses con Dengue Grupo B2. Tomado de Dengue: Guia de manejo clínico (p. 63) por Instituto de Medicina Tropical, Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Paraguay, 2024.

SITUACIÓN C - DENGUE GRAVE

Signos y Síntomas (1 o > ya definen como grave): Generalmente al 4to o 5to dia de enfermedad, en etapa de defervescencia, o como debut de enfermedad en paciente afebril (frecuente en lactantes) [10 - 11]

- Shock hipovolémico (hipotermia, irritabilidad o letargo, taquicardia, mala perfusión con relleno capilar enlentecido o pulsos débiles, hipotensión)
- Sangrado severo
- Compromiso de órganos

- Insuficiencia hepática aguda: ictericia, transaminasas x10, alteración de coagulograma (prolongación del TP),
- Encefalopatía o compromiso de SNC: convulsiones o alteración de conciencia.
- Miocardiopatía: bradicardia o taquicardia supraventricular, inversión de onda T y disfunción ventricular, enzimas cardiacas elevadas.

Estudios complementarios:

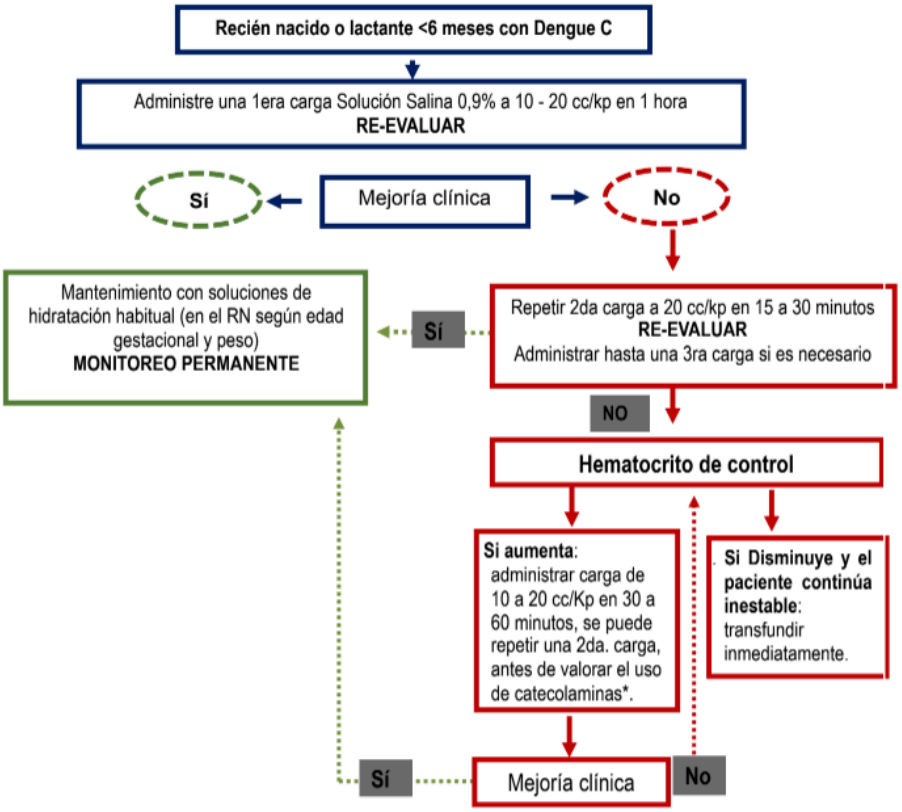
- **Laboratorio**:
    - HMG completo al ingreso, repetir c/12-24 hs o según evolución del paciente o hasta su estabilización
    - Químicas (Glucemia, Proteínas totales + Albúmina, Ionograma, Urea y Creatinina, hepatograma, Calcio, Proteína C reactiva)
    - Coagulograma c/fibrinogeno
    - EAB completo
    - Según clínica evaluar: enzimas cardiacas
- **Otros estudios**:
    - Radiografía de tórax según clínica
    - Ecografía toraco-abdominal
    - Ecocardiograma precoz

Conductas y Tratamiento:

- Internación en UTI
- Monitoreo continuo
- Considerar acceso venoso central
- Manejo de líquidos:
    - Expansión con Solución fisiológica 10-20 ml/kg en 1 hs. Si no presenta mejoría clínica repetir expansión a 20 ml/kg en 15-30 minutos, pudiendo administrar una 3ra carga de ser necesario. Si continúa sin mejoría evaluar hematocrito de control:
        - Si aumento administrar carga 10-20 ml/kg en 30-60 min (se puede administrar 2da carga antes del uso de inotrópicos)
        - Si disminuye y el paciente continúa inestable: Transfusión de glóbulos rojos urgente.

Frente a falta de mejoría clínica evaluar uso de inotrópicos: adrenalina - noradrenalina

Figura 3



Manejo del Recién nacido y lactante < 6 meses con Dengue Grupo B2. Tomado de Dengue: Guia de manejo clínico (p. 64) por Instituto de Medicina Tropical, Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social, Paraguay, 2024.

Manejo transfusional:

Transfusión de glóbulos rojos:

Hematocrito <30 % en pacientes con dengue con signos de alarma o grave

Transfusión de Plaquetas:

Sangrado moderado a grave persistente (considerar también transfusión de plasma fresco, posible CID: evaluar coagulograma)

Plaquetas < 50.000 con sangrado activo o < 20.000

Previo a procedimientos quirúrgicos o invasivos con riesgo de sangrado y plaquetas <50.000/mm3 (colocación de acceso venoso central)

Criterios de Alta:

- Afebril 24-48 hs
- Mejoría del estado clínico
- Plaquetas en aumento
- Hematocrito estable
- Tolerancia a vía oral

Consideraciones:

- En neonatos que ingresaron por síndrome febril sin foco se deberá realizar los procedimientos diagnósticos habituales (Hemocultivos - Urocultivo - Punción lumbar) y comenzar con tratamiento empírico de antibióticos hasta confirmar diagnóstico del síndrome febril.
- Tendencia a sobrecarga de líquidos: principal complicación secundaria al tratamiento. Se propone aportar el mínimo de fluidos EV que logre mantener perfusión y diuresis adecuada. Reevaluar si se obtienen ritmos diuréticos elevados. Habitualmente los líquidos endovenosos son necesarios solamente por 24-48 hs. [11-12]
- La trombocitopenia en infección por dengue no es necesariamente factor predictor de sangrado, por lo que no se indica el uso profiláctico de plaquetas [11-12]
- No se cuenta con evidencia de efectos beneficiosos de Gammaglobulina o corticoides. [11]

RETORNO AL HOGAR

En todos los casos debe recomendarse a la familia realizar el control ambiental del vector ya que se trata de un mosquito doméstico que puede persistir en el domicilio de no realizarse las medidas pertinentes para combatirlo, llevando al riesgo de afectar al recién nacido de forma horizontal (vectorial).

Tener en cuenta por lo tanto que si la madre u otro integrante de la familia presentó cuadro compatible o confirmado de Dengue pueden aparecer nuevos casos en el mismo domicilio por la presencia del mosquito en el ambiente las siguientes semanas.

Recordar que en los recién nacidos no es posible utilizar repelentes ni medidas ambientales como insecticidas ni espirales. Es importante el uso de mosquiteros en aberturas y tanto en cunas como cochecitos. Es posible utilizar repelentes ambientales en aceite o pastilla.

SEGUIMIENTO A LARGO PLAZO

Los recién nacidos cuyas madres contrajeron la enfermedad o aquellos que presentaron infección perinatal podrían llegar a presentar dengue y dengue grave si son infectados con otro serotipo diferente del virus por lo que es importante tener presente el antecedente de exposición perinatal,[1-4-7 y] las precauciones posteriores.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Dengue. Guía de Manejo Clínico. Instituto de Medicina Tropical. Ministerio de Salud Pública y Bienestar Social. Asunción del Paraguay. 2024.
2. Remington and Klein`s Infectious diseases of the Fetus and Newborn Infant..Chap.32 Less Common Viral Infections, Hayden t. Schwenk and Roshni Mathew.9ª Ed. 2024 (854-855)
3. Circular de vigilancia epidemiológica. Definiciones de caso de Dengue perinatal y Dengue en menores de 5 años. Área de vigilancia de la salud. DIRECCIÓN DE EPIDEMIOLOGÍA. Ministerio de Salud. República Argentina. Octubre 2024.
4. Dengue: Cuadro Clínico. Centro para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC) 2019
5. Dengue Perinatal. Arch Argent Pediatr 2011;109(3):232-236 / Artículo especial. Dra. Griselda Berberian y colaboradores.
6. Guías Latinoamericanas de Infecciones Congénitas y Perinatales de la Sociedad Latinoamericana de Infectología Pediátrica (SLIPE). Parte II Infección perinatal por Arbovirus Juan Pablo Calle Giraldo. Rev Chilena Infectol 2024; 41 (1): 106-156
7. American Academy of Pediatrics. In: Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. Red Book: 2024 Report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics; 2024:(353-356)8 Dengue: A Minireview Harapan Harapan, Alice Michie ,R. Tedjo Sasmono and Allison Imrie Viruses 2020, 12, 829.
9. Dengue: diagnóstico e manejo clínico: adulto e criança [recurso eletrônico], Ministério da Saúde, Secretaria de Vigilância em Saúde e Ambiente, Departamento de Doenças Transmissíveis; 6. ed.; Brasília; Ministério da Saúde 2024.
10. American Academy of Pediatrics. In: Kimberlin DW, Banerjee R, Barnett ED, Lynfield R, Sawyer MH, eds. Red Book: 2024 Report of the Committee on Infectious Diseases. American Academy of Pediatrics; 2024:(353-356)
11. Guía de actuación en infección por Dengue Dra. Elizabeth Castaño G. Pediátr Panamá 2015; 44 (3): 34-40
12. Ordoñez C, Carril SS, Espinosa Charris E, Antonelli Sanz A, Vergara C, Talarico L, et al. Brote epidémico de dengue 2023: experiencia de un hospital pediátrico de la Ciudad de Buenos Aires. Arch Argent Pediatr. 2024.