Efectos del virus del dengue durante el embarazo. Medellín, Colombia

Berta Nelly Restrepo Jaramillo¹, Diana María Isaza Guzmán^{1,6}, Clara Lina Salazar González¹, Gloria Upegui Londoño², Carmen Lucía Duque³, Marta Ospina Ospina⁴, Ruth Ramírez Salazar¹, José Luis Ramírez Castro⁵.

Resumen

El riesgo de infección durante la gestación aumenta ante mayores y más severas epidemias de dengue y sus consecuencias sobre el embarazo y el feto han sido poco estudiadas o muestran resultados contradictorios. Por este motivo el presente estudio tiene como fin describir los efectos del virus del dengue en el embarazo. Se evaluaron, mediante estudio descriptivo retrospectivo, 24 gestantes que presentaron dengue durante la epidemia ocurrida en Medellín en 1998 y se compararon con 24 embarazadas sin dengue. Se consideró caso de dengue toda paciente con presencia de anticuerpos IgM contra el virus del dengue o con clínica compatible y asociación epidemiológica. Los hallazgos presentados en la cohorte expuesta vs cohorte no expuesta fueron los siguientes: siete casos (29.2%) de amenaza de aborto Vs dos (8.3%); dos casos (8.3%) de aborto

Vs ninguno; seis casos (25%) de amenaza de parto prematuro Vs cuatro (16.6%); tres casos (12.5%) de parto prematuro Vs ninguno; cuatro casos (16.6%) de ruptura prematura de membranas Vs uno (4.1%), nueve casos (37.5%) de hemorragia vaginal Vs uno (4.1%) y en cuatro pacientes de la cohorte expuesta se desencadenó trabajo de parto concomitante con el dengue. De las anteriores observaciones, sólo hubo diferencia estadísticamente significativa con respecto a la presencia de hemorragia vaginal entre los grupos de estudio (Prueba de Fisher, p < 0.05). En conclusión, las mujeres que desarrollaron infección por dengue durante la gestación, tuvieron riesgo de hemorragia vaginal y presentan con mayor frecuencia actividad uterina desencadenada por la infección, acontecimientos con efectos negativos sobre el binomio madre - hijo. Palabras claves: Dengue y embarazo.

Infectio 2002; 6(4): 197-203

Introducción

Al final del año 1960 Colombia fue declarada oficialmente libre de infestación por *Aedes aegypti* (1), pero el descenso de la campaña de control permitió la reinfestación (2) en los años 70 y el dengue siguió en ascenso continuo, llegándose a registrar 57 688 casos de dengue clásico y 5 276 de dengue hemorrágico,

con 63 defunciones, en el país, en 1998. A aegypti es el vector más importante del dengue en Colombia, pero también se ha informado la presencia de Aedes albopictus en la región amazónica (3). En los últimos años han circulado los serotipos 1, 2 y 4, y desde el año 2001, después de tres décadas de ausencia, se aisló el serotipo 3 del dengue en el departamento de

- ¹ Instituto Colombiano de Medicina Tropical
- ² E.S.E. Metrosalud
- Secretaría de Salud de Medellín
- Dirección Seccional de Salud de Antioquia
- Unidad de Genética Médica. Facultad de Medicina. Universidad de Antioquia
- Facultad de Odontología, Universidad de Antioquia. Institución donde se realizó el estudio: Instituto Colombiano de Medicina Tropical

Correspondencia: Berta Nelly Restrepo Jaramillo Instituto Colombiano de Medicina Tropical Carrera 43 A. No 52 Sur 99. Sabaneta, Antioquia Teléfonos: 301 21 35 y 301 43 00

Fax: 301 42 58

Correo electrónico: icmt@epm.net.co

Estudio financiado por la Dirección Seccional de Salud de Antioquia

Santander (4). En Antioquia, el riesgo de sufrir dengue clásico en 1998 fue ocho veces mayor que en 1980 y la tasa de infección por dengue hemorrágico aumentó de 0.02 por 100 000 habitantes en 1989 a 4.27 por 100.000 en 1998 (5). En Medellín la incidencia de dengue ha variado de 13.6 casos por 100 000 habitantes en 1984 a 41 por 100.000 en 1995. En 1998 se presentaron 6.119 casos de dengue clásico y 119 de dengue hemorrágico, lo que supone una tasa de 310,5 casos de dengue por cien mil habitantes para el municipio de Medellín. El riesgo de infección durante el embarazo se aumenta ante mayores y más severas epidemias de dengue y las consecuencias sobre el embarazo y el feto han sido poco estudiadas y en otros casos, los resultados han sido contradictorios (6-10). Cantelar y Molina (6) informan de recién nacidos en buenas condiciones físicas al igual que Chong y cols. (7), Figueiredo y cols. (8), Fernández y cols. (9) y Bunyavejchevin y cols. (10). Sin embargo Sharma y Gulati (11) alertan sobre la posibilidad de malformaciones congénitas, y Carles y cols. encuentran un serio riesgo de muerte fetal y prematuridad (12,13). Por este motivo se realizó un estudio retrospectivo para determinar los efectos del virus del dengue en el embarazo y en el recién nacido. En este artículo se describen las consecuencias de la infección por el virus del dengue en el embarazo.

Materiales y Métodos

Tipo de estudio

El presente es un estudio descriptivo con un análisis de cohorte retrospectivo.

Población de estudio

El grupo de estudio correspondió a la totalidad de mujeres gestantes que presentaron dengue durante la epidemia ocurrida en 1998 -cohorte expuesta- cuyas muestras fueron analizadas en el Laboratorio Departamental de Salud Pública (LDSP), siendo un total de 24. El grupo de control correspondió a 24 embarazadas sin dengue -cohorte no expuesta, procedentes de la misma zona geográfica de los casos, con +/- un año de diferencia en edad y que no presentaron síndrome febril en el embarazo.

Selección de la población de estudio

La cohorte expuesta se obtuvo de la base de datos existente en el Laboratorio Departamental de Salud Pública de Antioquia, centro de referencia diagnóstica para todo el departamento. Esta base de datos incluía las muestras de todas las mujeres en edad reproductiva (13 a 49 años), referidas para estudio serológico y aislamiento viral, procedentes de diferentes instituciones de salud de Medellín. Por contacto telefónico se detectaron las mujeres que estaban en embarazo y se captaron en total 24 mujeres.

La cohorte no expuesta fue seleccionada del listado de mujeres en control prenatal de la misma institución donde consultó la paciente con dengue. Se solicitó consentimiento informado y escrito a los participantes.

Definición de términos

Se incluyeron todos los casos que reunieron los criterios de dengue clásico contemplados en las definiciones operativas de los Protocolos de Vigilancia Epidemiológica de la Dirección Seccional de Salud de Antioquia (14), tal como se expone a continuación:

- Caso probable de dengue: paciente con cuadro febril agudo, acompañado de algunas de estas manifestaciones: cefalea, mialgias, artralgias, dolor retroocular, exantema o alguna manifestación hemorrágica.
- Caso confirmado de dengue: todo caso probable al que se le detecta anticuerpos IgM contra el virus del dengue o que presenta aislamiento viral positivo en suero.
- Caso compatible: todo caso probable de dengue que procede o reside en zona endémica y al que no se le realizó estudio por laboratorio o éste no fue concluyente.

Se consideró dengue hemorrágico todo caso que además de los síntomas ya descritos presentó alguna manifestación hemorrágica, trombocitopenia menor de 100.000 plaquetas y hemoconcentración.

Diagnóstico de laboratorio

La detección de anticuerpos IgM contra el virus del dengue se realizó por el método de microelisa disponible comercialmente en Colombia (UMELISA®) Dengue IgM, del Centro de Inmunoensayo Instituto Pedro Kouri-La Habana, Cuba. Esta técnica de captura detecta anticuerpos IgM contra los cuatro serotipos del virus.

Recolección de la información y procesamiento de datos

Los datos sobre la evolución del embarazo, parto

y puerperio se obtuvieron de la historia clínica de las pacientes, de los carnés prenatales y por interrogatorio a las mujeres participantes. La recolección de los datos fue hecha directamente por los investigadores. La información se procesó en Epi-Info versión 6.0 y Microsoft Excel 97.

Resultados

Se encontraron 24 mujeres que presentaron dengue clásico o hemorrágico durante la gestación en la epidemia de dengue en 1998 (cohorte expuesta, -CE). El promedio de edad de esta cohorte fue de 23.8 años, variando entre 16 y 38 años. Las participantes que no presentaron dengue (Cohorte no expuesta -CNE-) tenían en promedio 23.7 años, con variaciones entre 16 y 38 años. Las diferencias del promedio de edad indican que los grupos fueron semejantes.

Se clasificaron como casos confirmados de dengue el 71% de las participantes (17/24), en los cuales se detectaron anticuerpos IgM contra el virus del dengue. El 29% restante (7/24) se clasificaron como casos compatibles de la enfermedad, por clínica y asociación epidemiológica. A estos últimos pacientes no se les realizó estudio serológico pues en momentos epidémicos se procesa sólo el 10% de las muestras.

Entre los casos de dengue se encontraron dos pacientes (8.3%) con dengue hemorrágico (DH), y 22 (91.7%) con dengue clásico (DC); de estos últimos, 15 tuvieron manifestaciones hemorrágicas.

Las manifestaciones clínicas más frecuentes en la cohorte expuesta fueron fiebre, cefalea, mialgias y artralgias y dolor retroocular, como aparece en la Tabla 1. Otros hallazgos incluyeron derrame pleural derecho en una paciente, y dolor abdominal agudo tipo coledococistitis, con intención de cirugía, pero que finalmente no se realizó por la presencia de petequias en abdomen y sospecha de dengue. Otra paciente presentó un cuadro de neuropatía periférica transitoria,

de tipo motor, después del parto. Ninguna paciente tuvo ictericia.

En la Tabla 2 se describen los signos y síntomas hemorrágicos más frecuentes encontrados en las pacientes que presentaron manifestaciones hemorrágicas, destacándose el sangrado vaginal, petequias y púrpura y/o equimosis. El 50.0% (12/24) de los casos de dengue ocurrió en el primer trimestre; el 33.3% (8/24) en el segundo trimestre y el 16.7% (4/24) en el último trimestre. La mitad de los pacientes requirieron hospitalización y no ocurrió ninguna muerte materna por esta causa.

Efectos sobre el embarazo

En el análisis de los efectos sobre el embarazo se encontraron los siguientes hallazgos (Tabla 3).

Presencia de amenaza de aborto o de aborto

Se encontraron siete de 24 (29.2%) personas con amenaza de aborto durante el primer trimestre en la cohorte expuesta, eventos que fueron concomitantes con la infección por dengue en dos pacientes y en cinco sin relación alguna. En la cohorte no expuesta, dos de 24 (8.3%) tuvieron amenaza de aborto.

En dos pacientes (8.3%) de la CE se informaron abortos; en una de las pacientes fue concomitante con la infección por dengue y en la otra paciente, este evento ocurrió un mes posterior a la infección. En la CNE no se presentaron abortos. No hubo diferencia estadísticamente significativa con respecto a la presencia de aborto y amenaza de aborto entre las cohortes de estudio.

Presencia de pacientes con amenaza de parto prematuro o con parto prematuro

Ocurrieron seis amenazas de parto prematuro (25%, 6/24) en las pacientes de la CE, tres de las cuales se presentaron en el segundo trimestre, una

TABLA 1
Síntomas y signos clínicos generales de dengue en pacientes embarazadas con dengue

-	
No	%
24	100
23	95.8
20	83.3
16	66.7
15	62.5
14	58.3
13	54.2
3	12.5
1	4.2
	24 23 20 16 15 14 13 3

TABLA 2 Síntomas y signos hemorrágicos en pacientes embarazadas con dengue

Tipo de hemorragia	No
Sangrado vaginal	7
Petequias	5
Púrpura/Equimosis	5
Epistaxis	2
Hematemesis	1
Melenas	1
Prueba del torniquete2*	
n = 24	
* Cin data: 4.4 maniputas	

* Sin dato: 14 pacientes

Efectos del dengue sobre el embarazo

Cohortes	Efecto		Prueba de Fisher Valor de p	Conco-mitante	Posterior	Sin relación
de estudio	Presente Ausente					
	Amenaz	a de aborto				
Con dengue	7	17	0.068	2	0	5
Sin dengue	2	22				
	Al	oorto				
Con dengue	2	22	0.245	1	1	-
Sin dengue	0	24				
	Parto p	rematuro				
Con dengue	3	21	0.117	2	1	-
Sin dengue	0	24				
	Ruptura	prematura				
	de me	mbranas				
Con dengue	4	20	0.173	0	4	-
Sin dengue	1	23				
	Prec	lampsia				
Con dengue	2	22	0.550	2	-	-
Sin dengue	1	23				
	Amen	aza parto				
	prei	naturo				
Con dengue	6	18	0.471	1	2	3
Sin dengue	4	20				
	Hemorra	agia vaginal		·	·	·
Con dengue	9	15	0.000	2	2	5
Sin dengue	1	23				

de ellas, concomitante con la infección por dengue y dos sin ninguna relación con la infección. Los otros tres casos de amenaza de parto prematuro ocurrieron en el tercer trimestre, todos posteriores a la infección. En la CNE cuatro mujeres (16.6%, 4/24) sufrieron amenaza de parto prematuro, en su mayoría (3/4) durante el segundo trimestre.

Se presentaron tres partos prematuros (12.5%, 3/24) en las pacientes de la CE, dos de ellos ocurrieron durante el segundo trimestre, siendo uno concomitante con la infección por dengue y otro posterior a la infección; en el tercer trimestre ocurrió otro parto prematuro concomitante con la infección por dengue. En la CNE no se presentaron casos de parto prematuro. No hubo diferencia estadísticamente significativa con respecto a la presencia de parto prematuro y amenaza de parto prematuro entre las cohortes de estudio.

Presencia de pacientes con hemorragia vaginal

Se presentaron nueve casos de hemorragia vaginal (37.5%, 9/24) en las pacientes de la CE; ocho de ellas estaban en el primer trimestre del embarazo, de las cuales dos presentaron al mismo tiempo la infección

por dengue; otras dos tuvieron hemorragia posterior al dengue y cuatro no tuvieron la hemorragia anterior a la infección por dengue. En el segundo trimestre, se informó un caso y una de las pacientes que había presentado sangrado en el primer trimestre volvió a sangrar; ninguno de éstos se relacionó en el tiempo con la infección por dengue. No ocurrieron casos de sangrado vaginal en el último trimestre. Cabe destacar que en seis pacientes de esta cohorte, la hemorragia vaginal se presentó simultáneamente con la amenaza de aborto. En la CNE sólo ocurrió un caso de hemorragia vaginal (4.1%, 1/24) en el último trimestre, secundario a placenta previa. Hubo diferencia estadísticamente significativa con respecto a la presencia de hemorragia vaginal entre las cohortes de estudio (Prueba exacta de Fisher, p < 0.05).

Presencia de ruptura prematura de membranas

Se diagnosticaron cuatro casos de ruptura prematura de membranas (16.6%, 4/24), en las pacientes de la CE, uno de los cuales ocurrió en el segundo trimestre de embarazo, y los otros tres casos en el tercer trimestre, sucesos que fueron posteriores

a la infección por dengue. En la CNE sólo se presentó un caso de ruptura de membrana (4.1%, 1/24) en el tercer trimestre del embarazo. No hubo diferencia estadísticamente significativa con respecto a la presencia de ruptura prematura de membranas entre las cohortes de estudio.

Presencia de pacientes con preeclampsia

Se diagnosticaron dos casos de preeclampsia (8.3%, 2/24) en las pacientes de la CE, uno de los cuales en el segundo trimestre y el otro en el tercero, siendo ambos concomitantes con la infección por dengue. En la CNE se detectó un caso de preeclampsia (4.1%, 1/24). Ninguna paciente presentó eclampsia. No se observó diferencia estadísticamente significativa con respecto a la presencia de hipertensión inducida por el embarazo entre las cohortes de estudio.

Presencia de parto concomitante con la infección por dengue

En el 16.6% (4/24) de las pacientes se desencadenó trabajo de parto simultáneamente con la infección por dengue.

Discusión

En el presente estudio se estudiaron 24 mujeres que desarrollaron dengue durante el embarazo, en el transcurso de la epidemia de 1998 en la ciudad de Medellín. Este grupo se comparó con un número igual de gestantes que no sufrieron dengue.

En nuestro estudio, las manifestaciones clínicas del dengue más frecuentes fueron fiebre, mialgias y artralgias, cefalea y dolor retroocular, hallazgos semejantes a los informados en embarazadas por Cantelar y Molina en Cuba (6) y en población general descrita en otras referencias (15-17). La erupción se presentó en aproximadamente la mitad de los casos (54.2%), coincidiendo con los hallazgos informados por Gubler (16) y Díaz (17). En el presente trabajo llama la atención la alta frecuencia de epigastralgia (62.5%) y vómito (58.3%). Estos síntomas frecuentemente se han descrito en las formas severas del dengue (15-18); sin embargo, su elevada frecuencia podría explicarse en parte por la dificultad de demostrar la extravasación en posibles casos de DH de las pacientes del proyecto. No es fácil documentar en los pacientes con dengue, la diferencia de hematocritos mayor del 20%, y menos aún la presencia de derrames serosos, para completar los criterios de definición de casos de dengue hemorrágico establecidos por la Organización Panamericana de la Salud (15). Otro autor destaca la

misma dificultad para clasificar los pacientes con dengue hemorrágico considerando los criterios establecidos por dicha entidad (19).

La hepatomegalia se presentó sólo en una paciente (4.1%), porcentaje bajo comparado con el 10 a 30% informado por Gubler (16) y el 16.1% informado por Convers y cols. (18) en Santander. También es importante anotar que la presencia de hepatomegalia varía entre epidemias, sugiriendo que el compromiso hepático depende de la cepa circulante (18).

La manifestación hemorrágica más frecuente fue el sangrado vaginal que se presentó en el 29.1% (7/24) de las pacientes. Aunque en la revisión de la literatura la presencia de hipermenorrea y/o metrorragia es una manifestación hemorrágica del dengue poco frecuente, en el presente estudio este hallazgo puede explicarse por su condición de género y estado gestacional.

El 83.3% (20/24) de los casos de dengue ocurrió en el primero y segundo trimestre del embarazo. En nueve de las 24 pacientes, (37.5%) hubo amenaza de aborto (7/9) o aborto (2/9), siendo concomitantes con la infección por dengue, dos casos de amenaza de aborto y un caso de aborto; en otra paciente el aborto se presentó un mes posterior a la infección. No se describen abortos ni amenaza de aborto como consecuencia del dengue en la literatura consultada.

En el 25% de los casos de dengue (6/24), del presente estudio ocurrieron seis amenazas de parto prematuro, uno de ellos concomitante con la infección por dengue y tres posteriores a la infección. Así mismo, se presentaron tres partos prematuros (12.5%), dos concomitantes con la infección por dengue y otro posterior a la infección. Carles y col (13) en su estudio de 38 embarazadas de la Guyana Francesa, informan el parto prematuro como el principal efecto sobre el embarazo (55%). Figueiredo y cols en Brasil (8) informaron 10 casos de embarazadas con dengue, todas con edad gestacional igual o mayor a 38 semanas, es decir no reporta partos prematuros asociados con el dengue. Poli et al (19) describen los casos de cinco embarazadas con dengue, una de las cuales presentó parto prematuro. Acosta y cols (20) informan de una paciente que desencadena trabajo de parto en la semana 37 durante la infección por dengue.

En el 16.6% de los casos de dengue (4/24) se informó ruptura prematura de membranas, posterior a la infección por dengue. Ningún otro autor en la literatura informa este efecto relacionado con el dengue.

En el 8.3% de los casos de dengue (2/24) se informó hipertensión inducida por el embarazo y ambos eventos ocurrieron en forma concomitante con la

infección por dengue. Chye y cols (21) describen una paciente que desarrolló preeclampsia, simultáneamente con la infección; y Bunyavejchevin y cols. (10) también describen otro caso de una paciente con dengue e hipertensión inducida por el embarazo. Cifuentes y cols. (22) describe un caso de gestante con dengue hemorrágico con eclampsia, y sugiere seguir estudiando esta asociación para dilucidar si el DH puede favorecer la aparación y evolución agresiva de preeclampsia.

En el 37.5% de los casos de dengue (9/24) se presentó hemorragia vaginal, dos de ellos concomitantes con la infección por dengue, dos posteriores a la misma y cinco sin relación en el tiempo con la infección. Vorapong (23) señala como posible efecto del dengue y del dengue hemorrágico, el sangrado debido a trombocitopenia severa especialmente en los casos de embarazo de alto riesgo, como placenta previa. Thaythumyanon y cols. (24) describen un caso de hemorragia severa y resaltan que ésta puede complicar el procedimiento quirúrgico en una paciente con infección aguda. En nuestras pacientes la hemorragia vaginal fue un hallazgo muy frecuente como parte de las manifestaciones hemorrágicas del cuadro agudo del dengue y de la morbilidad del embarazo (amenaza de aborto, aborto, amenaza de parto prematuro). El presente estudio mostró diferencia estadísticamente significativa con respecto a la presencia de hemorragia vaginal entre la cohorte expuesta y la cohorte no expuesta (Prueba exacta de Fisher < 0.05). Los demás efectos descritos no tuvieron diferencias estadísticamente significativas entre los grupos de estudio (Tabla 3).

En el 16.6% (4/24) de las pacientes con embarazo a término se desencadenó trabajo de parto simultáneamente con la infección por dengue. Chye y cols. (21) describen una paciente hospitalizada con infección aguda por dengue que desencadena trabajo de parto en forma espontánea. Thaythumyanon y cols. (24) describen una paciente en trabajo de parto que consulta al día siguiente del inicio de fiebre y mialgias secundarias a infección por dengue.

En el presente estudio no se presentaron muertes fetales *in útero* hallazgo que difiere del informado por Carles y cols. (13) en su estudio de 38 pacientes, en el cual hubo cinco óbitos fetales *in útero*.

Finalmente, a pesar del tamaño de la muestra y de las limitaciones inherentes a los estudios retrospectivos, se deben destacar como observaciones del presente trabajo, que las mujeres que desarrollan infección por dengue durante la gestación tienen riesgo de hemorragia vaginal y presentan con mayor frecuencia actividad uterina

desencadenada por la infección en cualquier trimestre del embarazo (amenaza de aborto, aborto, parto prematuro). Estos acontecimientos deben alertar sobre la necesidad de vigilar estrechamente a las embarazadas que presentan dengue, dados los efectos negativos de esta infección sobre el binomio madre - hijo.

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 como hemorragias e hipertensión inducida por el embarazo.

Igualmente es importante destacar las diferencias de los efectos de la infección por el virus del dengue en el embarazo que anotan los diferentes autores. Una posible razón podría ser la diferente severidad de las formas dínicas del dengue determinadas por factores como la infección secuencial, la virulencia de las cepas; las características genéticas, como la raza y los aspectos epidemiológicos (25-27), las cuales podrían influenciar en la presentación y severidad de efectos mórbidos durante la gestación.

Agradecimientos

A la Dirección Seccional de Salud de Antioquia por la financiación del estudio y a la Doctora Margarita Arboleda por su colaboración en el análisis de la información.

Abstract

Dengue epidemics increase the risk to suffer dengue during pregnancy. The effects in the pregnant woman and in the fetus have not been enough studied or show contradictory results.

This study was carried out with the aim to determine the effects of the dengue virus in the pregnant woman. Twenty-four pregnant women that suffered dengue during the epidemic occurred in Medellín in 1998 were studied; they were compared with 24 pregnant women that did not suffer dengue during pregnancy. Dengue was defined like a pregnant woman with titers of antibodies IgM against dengue virus and/or with symptoms and/or epidemic association. The results in the group of pregnant women infected with dengue versus the group of pregnant women non infected were: 7 cases (29.2%) of abortion threatening vs. 2 (8.3%); 2 cases of abortion versus no-one; 3 cases (12.5%) of premature delivery versus no-one; 4 cases (16.6%) of premature rupture of ovular membranes versus 1 (4.1%); 9 cases (37.5%) of vaginal

bleeding versus 1 (4.1%), Fisher test p = 0.0001. Dengue infection induced labor in four pregnant women. Conclusions: infection by dengue during pregnancy induces high risk of vaginal bleeding and uterine activity, producing negative effects in the mother and child. Key words: Dengue and pregnancy.

Referencias

- 1. Boshell J, Groot H, Gacharná MG, Márquez G, González M, Gaitán MO, y col. Dengue en Colombia. Biomédica. Revista del Instituto Nacional de Salud. Ministerio de Salud de Colombia. 1986: 6:101-6.
- 2. Alvarez VH. Situación epidemiológica del dengue en Colombia, 1998. Informe quincenal Epidemiológico Nacional. Instituto Nacional de Salud. Ministerio de Salud de Colombia 1998;3:282-8.
- 3. Vélez ID, Quiñones ML, Suárez M et al. Presencia de Aedes albopictus en Leticia, Amazonas, Colombia. Biomédica. Revista del Instituto Nacional de Salud. Ministerio de Salud de Colombia 1998;18:192-98.
- 4. Boletín Epidemiológico Semanal. Instituto Nacional de Salud. Ministerio de Salud. SIVIGILA. Enero 06 a 12 de
- 5. Sierra ML, Vélez LM, Castañeda AM, Galeano LA, Molina AL et al. Análisis de la morbimortalidad. Diagnóstico de la Situación de Salud en Antioquia. Revista Epidemiológica de Antioquia 2000; 25:83-205.
- 6. Cantelar N & Molina LA. Dengue. Estudio clínico serológico en madres y recién nacidos. Trabajo preliminar. Rev Cub Med Trop 1981;33:96-105.
- 7. Chong KY, Lin KC. A preliminary report of the fetal effects of dengue infection in pregnancy. Kao Hsiung I Hsuch Ko Hsueh Tsa Chih Jan 1989; 5:31-4.
- 8. Figueiredo LT, Carlucci RH, Duarte G. Estudio prospectivo com lactantes cujas maes tiveram dengue durante a gravidez. Rev Inst Med Trop Sao Paulo 1994; 36:417-21.
- 9. Fernández R, Rodríguez T, Borbonet F, Vásques S, Guzmán MG, Kouri G. Estudio de la relación dengueembarazo en un grupo de madres cubanas. Rev Cub Med Trop 1994; 46:46-8.
- 10. Bunyavejchevin S, Tanawattanacharoen S, Taechakraichana N, Thisyakorn U, Tannirandom T, Limpaphayom K. Dengue hemorrhagic fever during pregnancy: antepartum, intrapartum and postpartum management. J Obstet Gynaecol Res 1997;23:445-8.
- 11. **Sharma JB, Gulati N.** Potential relationship between dengue fever and neural tube defects in northern district of India. Int j Gynaecol Obstet 1992;39:291-5
- 12. Carles G, Peiffer H, Talarmin A. Efects of dengue fever during pregnancy in French Guiana. Clin Infect Dis 1999;28:637-40.

- 13. Carles G, Talarmin A, Peneau C, Bertsh M. Dengue fever and pregnancy. A study of 38 cases in French Guiana. J Gynecol Obstet Biol Reprod 2000. 29:758-62.
- 14. Dirección Seccional de Salud de Antioquia. Protocolos de Vigilancia Epidemiológica. Guías Integrales de Atención. V Edición. 2001:142-148.
- 15. Organización Panamericana de la Salud. Dengue y dengue hemorrágico en las Américas: guías para su prevención y control. Publicación científica No. 548.1995.
- 16. **Gubler DJ.** Dengue and Dengue Haemorrhagic Fever. Clin Mic Rev 1998; 1:480-96.
- 17. Díaz, FJ. Infecciones por arbovirus y rubeola. Fundamentos de Medicina. Enfermedades infecciosas. Quinta Edición. Editorial Corporación para Investigaciones Biológicas. Medellín, Colombia. 1996. 688-95.
- 18. Convers SM, Villar LA, Harker A, Martínez RA, Méndez CX, Gómez JA, Rojas EM. Clínica gastrointestinal y su asociación con la severidad del dengue. Infectio. Revista de la Asociación Colombiana de Infectología 2001;5:21-
- 19. Poli L, Chungue E, Soulingnac O, Gestas P, Kuo P, Papuin-Rauzi M. Materno-fetal dengue. Apropos o 5 casos observed during the epidemia in Tahiti (1989). Bull Soc Pathol Exot 1991;84(5PTS):513-21.
- 20. Acosta G, Acosta JJ, Bittar A, Carmona R, Cervantes R. Manejo del dengue hemorrágico durante el embarazo y la presentación de dos casos. Revista Colombiana de Obstetricia y Ginecología 2001;52:99-104.
- 21. Chye JK, Lim CT, Ng KB, Lim JMH, George R, Lam **SK.** Vertical transmision of dengue. Clin Infect Dis 1997;25:1347-7.
- 22. Cifuentes R, Abonía O. Dengue hemorrágico y eclampsia. Comunicación de internet. 2002. www.encolombia.com/obstetricia.
- 23. Vorapong P. Dengue fever in pregnancy: a case report. BMC Pregnancy and Childbirth 2001;1:7-11.
- 24. Thaythumyanon P, Thisyakorn U, Deerojnawong J, Innis BL. Dengue infection complicated by severa hemorraghe and vertical transmission in a partutient woman. Clin Infect Dis 1994;18:248-9.
- 25. Guzmán MG, Kouri G, Valdes L, Bravo J, Alvarez M, Vásquez S, et al. Epidemiologic Studies on Dengue in Santiago de Cuba, 1997 Am J Epidemiol 2000;152:793-
- 26. Guzmán MG, Kouri G, Bravo J, Soler M, Morier L, Vásquez S, et al. Dengue en Cuba: Historia de una epidemia. Revista Cubana de Medicina Tropical 1988,40:29-49.
- 27. Bravo JR, Guzmán MG, Kouri G. Why dengue hemorrghagic fever in Cuba?. 1. Individual risk factors for dengue hemorrhagic fever/dengue shock syndrome. Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene 1987;81:816-20.