

Dengue durante el embarazo, menor incidencia de trombocitopenia que en la población general

Dengue during pregnancy, less incidence of thrombocytopenia than in general population

Cesar H. Gutiérrez-Aguirre, Alain Palomares-Leal, Laura Soto-Flores, Perla Colunga-Pedraza, José C. Jaime-Pérez, Miguel Zambrano-Velarde, Dante Vega-Cortes, Juan A. Flores-Jiménez y David Gómez-Almaguer

Recibido 18 diciembre 2018 / Enviado para modificación 2 julio 2019 / Aceptado 29 agosto 2019

RESUMEN

Objetivo El dengue es una enfermedad viral generalmente autolimitada, que en México se considera un problema de salud pública. Puede acompañarse de alteraciones de laboratorio como neutropenia, linfopenia y trombocitopenia. El objetivo del estudio fue evaluar la incidencia de alteraciones hematológicas en pacientes con dengue.

Métodos Se incluyeron retrospectivamente 64 pacientes, 14 embarazadas, con diagnóstico de dengue en los Hospitales Universitario de Monterrey y Civil Nuevo de Guadalajara, de enero de 2014 a diciembre de 2017.

Resultados El dato clínico más común en el grupo general fue cefalea y dolor retroocular en 53 pacientes (83%), seguido de la fiebre, que se presentó en 12 pacientes embarazadas (86%). La mediana de cuenta plaquetaria en el grupo general fue de $51.4 \times 10^3/\mu\text{l}$, además, se encontró trombocitopenia en el 88% de los pacientes, mientras que en las pacientes embarazadas fue de $141.1 \times 10^3/\mu\text{l}$, con trombocitopenia en 57% de ellas ($p=0.002$). La recuperación plaquetaria ocurrió en 7 días en el grupo general y 4.5 días en las pacientes embarazadas.

Conclusiones Contrario a lo reportado en la literatura, las pacientes embarazadas presentaron una menor incidencia de trombocitopenia y una mayor cuenta plaquetaria, al momento del diagnóstico sin impacto en mortalidad materna ni en el curso del embarazo.

Palabras Clave: Dengue; trombocitopenia; embarazo (*fuentes: DeCS, BIREME*).

ABSTRACT

Objective Dengue is a generally self-limited viral disease, considered a public health problem in Mexico. It can be accompanied by laboratory alterations such as neutropenia, lymphopenia and thrombocytopenia. The objective of the study was to evaluate the incidence of hematological alterations in patients with dengue.

Methods We retrospectively included 64 patients, including 14 pregnant women, with a diagnosis of dengue at the Hospital Universitario de Monterrey and Civil Nuevo de Guadalajara from January 2014 to December 2017.

Results The most common clinical symptom in the general group was headache and retro-ocular pain in 53 patients (83%), while in pregnant patients it was fever in 12 patients (86%). The median platelet count in the general group was $51.4 \times 10^3/\mu\text{l}$, with thrombocytopenia in 88% of patients, while in pregnant patients it was $141.1 \times 10^3/\mu\text{l}$, with thrombocytopenia in 57% of patients ($p=0.002$). Platelet recovery was achieved in 7 days in the general group and 4.5 days in pregnant patients.

Conclusions Contrary to that reported in the literature, pregnant patients had a lower incidence of thrombocytopenia and a higher platelet count at time of diagnosis without impact on maternal mortality or in the course of pregnancy.

Key Words: Dengue; thrombocytopenia; pregnancy (*source: MeSH, NLM*).

CG: MD. Internista y Hematólogo. M. Sc.; Ph. D. Bioética. Universidad Autónoma de Nuevo León, Servicio de Hematología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Monterrey N.L. México. hematohu@yahoo.com

AP: MD. Universidad Autónoma de Nuevo León, Servicio de Hematología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Monterrey N.L. México. a.palomares1@hotmail.com

LS: MD. Universidad Autónoma de Nuevo León, Servicio de Hematología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Monterrey N.L. México. laura1694@gmail.com

PC: MD. Internista y Hematóloga. Universidad Autónoma de Nuevo León, Servicio de Hematología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Monterrey N.L. México. alrep_rcp@hotmail.com

JJ: MD. Patólogo Clínico, Doctorado en Medicina. Universidad Autónoma de Nuevo León, Servicio de Hematología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Monterrey N.L. México. carjaime@hotmail.com

MZ: MD. Internista y Hematólogo. Hospital Civil Nuevo de Guadalajara. Guadalajara Jal, México. iguelzambreno@live.com.mx

DV: MD. Internista y Hematólogo. Hospital Civil Nuevo de Guadalajara. Guadalajara Jal, México. dantevegac@hotmail.com

JF: MD. Internista y Hematólogo. Hospital Civil Nuevo de Guadalajara. Guadalajara Jal, México y Centro Universitario de Tonalá, Universidad de Guadalajara. Guadalajara Jal, México. jafloresmd@gmail.com

DG: MD. Internista y Hematólogo. Universidad Autónoma de Nuevo León, Servicio de Hematología del Hospital Universitario "Dr. José Eleuterio González". Monterrey N.L. México. dgomezalmaguer@gmail.com

El virus del dengue pertenece a la familia flaviviridae que tiene un genoma de ARN monocatenario. Se han identificado cuatro serotipos: DENV-1, DENV-2, DENV-3 y DENV-4 (1-5). Mundialmente, infecta 390 millones de personas por año, pero solo 96 millones presentan sintomatología (6). Se estima que 128 países están en riesgo de infección por el virus del dengue (7), incluido México, en donde a partir de su reintroducción en 1978 se convirtió en un problema de salud pública que ha sido relacionado con la rápida urbanización y con factores ambientales (8,9). En México, durante el 2017, se documentaron 8157 casos de dengue. De ellos, 1094 ocurrieron en Nuevo León (10).

La enfermedad generalmente se autolimita luego de un periodo crítico de 24 a 48 horas, y puede clasificarse como “dengue sin signos de alarma”, “dengue con signos de alarma” y “dengue grave” (11,12). Las alteraciones de laboratorio más frecuentes durante la infección incluyen neutropenia, linfopenia y trombocitopenia, que generalmente se resuelven en las primeras dos semanas de la infección (13).

Cuando esta infección viral se presenta durante el embarazo, se observa un curso clínico más agresivo, asociado a mayor mortalidad maternofetal, probablemente relacionado con la inmunosupresión materna, que ocurre durante el embarazo. La infección por dengue puede llegar a confundirse con complicaciones propias del embarazo como el síndrome de HELLP o el hígado graso del embarazo. Por ello, es de primordial importancia investigar la presencia de síntomas semejantes a los de la paciente entre sus contactos, interrogar sobre la presencia de fiebre y realizar una prueba confirmatoria para dengue.

En las pruebas confirmatorias para dengue se incluye el PCR en tiempo real, la detección de la proteína NS1 por medio de ELISA, la técnica de inmunohistoquímica en tejidos post mortem y la detección de IgG o IgM por medio de ELISA o pruebas rápidas (5,11). En muchas ocasiones no es posible realizar pruebas confirmatorias por diferentes motivos, y el diagnóstico se establece considerando las manifestaciones clínicas y los estudios de laboratorio generales.

El objetivo del presente estudio fue analizar la frecuencia y características de las alteraciones hematológicas en pacientes con diagnóstico de dengue de 2 regiones endémicas de México, Guadalajara y Monterrey, además de observar la evolución de las pacientes que se encontraban embarazadas al momento de la infección.

MÉTODOS

Se realizó un estudio retrospectivo en el que se incluyeron todos los pacientes con diagnóstico de dengue que se atendieron en el Hospital Universitario “Dr. José Eleuterio González”, de Monterrey, y en el Hospital Civil

Nuevo de Guadalajara, durante el periodo enero del 2014 a diciembre del 2017. Se analizó el expediente clínico y se incluyeron los expedientes de pacientes que contaran con la información requerida para el estudio.

Se obtuvieron y analizaron las variables de género, edad, presencia de comorbilidades, infección previa de dengue, clasificación del dengue, síntomas principales, método diagnóstico, hallazgos de laboratorio, tratamiento, tiempo de recuperación plaquetaria, seguimiento y estado actual. Se analizaron de manera individual las pacientes que cursaban un embarazo al momento de la infección.

Los pacientes fueron categorizados, según los criterios de la Organización Mundial de la Salud (OMS), en “dengue sin signos de alarma”, “dengue con signos de alarma” y “dengue grave”, de acuerdo con los siguientes criterios diagnósticos.

Dengue sin signos de alarma: haber estado en un área endémica, la presencia de fiebre y cumplir con dos de los siguientes criterios: náusea y vómito, exantema, dolor o malestar general, leucopenia y prueba de torniquete positiva. Estos pacientes generalmente reciben tratamiento de manera ambulatoria (11-12).

Dengue con signos de alarma: dolor abdominal intenso y continuo, vómito persistente, acumulación de líquidos, sangrado de mucosas, letargia, hepatomegalia mayor a 2 cm y/o incremento en el hematocrito concomitante con trombocitopenia. Estos pacientes requieren de tratamiento hospitalario (11-12).

Dengue grave: presencia de fuga plasmática que ocasiona choque, acumulación de líquidos, insuficiencia respiratoria, hemorragia grave, falla orgánica y alteración de la conciencia. Estos pacientes generalmente requieren tratamiento en una unidad de cuidados intensivos (11,12).

Se definió trombocitopenia como un recuento plaquetario $< 150.0 \times 10^3/\mu\text{l}$, leucopenia como cuenta de leucocitos $< 4.0 \times 10^3/\mu\text{l}$, neutropenia como cuenta de neutrófilos $< 1.5 \times 10^3/\mu\text{l}$ y linfopenia como linfocitos $< 1.5 \times 10^3/\mu\text{l}$.

Se definió recuperación plaquetaria cuando su cuenta en sangre periférica se elevó $> 20.0 \times 10^3/\mu\text{l}$ respecto a la cuenta al momento del diagnóstico.

Los datos recolectados fueron registrados usando el *software* Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versión 22.0 (IBM Corp., Armonk, NY, USA). El análisis estadístico fue hecho usando estadística descriptiva para datos demográficos. Para las características clínicas de los pacientes, se usaron medidas de tendencia central. La significancia estadística se estableció con un valor de $p < 0.05$.

RESULTADOS

Se incluyeron 64 pacientes, 37 mujeres (57%) y 27 hombres (43%), con un con mediana de edad de 24 años (rango: 1 a 74). 14 (22%) pacientes se encontraban embarazadas

al momento del diagnóstico. Solo 5 pacientes (7,7%) tenían más de 60 años y las comorbilidades más frecuentes fueron diabetes y tabaquismo (Tabla 1).

En cuanto a los síntomas que presentaron los pacientes, se observó que el dato clínico más común fue cefalea y dolor retroocular en 53 pacientes (83%), seguido de mialgias/artralgias, en 44 pacientes (68,9%), y fiebre en 40 pacientes (62%). Trece pacientes (20%) presentaron manifestaciones hemorrágicas, de los cuales, 8 pacientes

(12,5%) presentaron sangrado solo en piel y mucosas, manifestado con petequias y gingivorragia, mientras que 5 pacientes (7,8%) presentaron sangrado grave, manifestado como sangrado de tubo digestivo (hematemesis y melena). Un paciente presentó sangrado en sistema nervioso central (Tabla 1). De los 52 pacientes que no presentaban manifestaciones hemorrágicas, se observó la prueba del torniquete positiva en 20 (38,4%), con la aparición de petequias.

Tabla 1. Características demográficas y clínicas de los pacientes al momento del diagnóstico

Características demográficas	n=64
Sexo, femenino/masculino, n (%)	37 (57.8) / 27 (42.2)
Edad, mediana (rango)	24 (1-74)
Edad mayor a 60 años, n (%)	5 (7.7)
Embarazo actual, n (%)	14 (22)
Comorbilidades	
Tabaquismo	10 (15.6)
Diabetes tipo 2	4 (6.3)
Obesidad	3 (4.7)
Hipertensión arterial	1 (1.6)
Asma	1 (1.6)
Manifestaciones clínicas de dengue	
Cefalea / dolor retro-ocular	53 (83.0)
Mialgias / artralgias	44 (68.8)
Fiebre	40 (62.0)
Náusea / vómito	24 (37.5)
Exantema	13 (20.3)
Dolor abdominal	9 (14.1)
Sangrado en piel y mucosas	8 (12.5)
Sangrado grave (hematemesis, melena, cerebro)	5 (7.8)
Prueba del torniquete positiva	20 (31.3)
Letargia	5 (7.8)
Hepatomegalia > 2 cm.	3 (4.7)
Acumulación de líquidos (ascitis y derrame pleural)	1 (1.6)
Choque hipovolémico	1 (1.6)

De acuerdo con los criterios de riesgo de la OMS, los pacientes fueron clasificados de la siguiente manera: 38 pacientes con dengue sin signos de alarma (59%); 21 pacientes con dengue con signos de alarma (33%); y 5 pacientes con dengue grave (8%). Dos pacientes presentaron falla renal aguda, que se resolvió con hidratación intravenosa. Un paciente presentó elevación de transaminasas arriba de 1000 UI.

Los estudios de laboratorio para confirmación diagnóstica se realizaron en 40 pacientes (61%). Dichos estudios incluyeron la detección de antígeno no estructural de proteína 1 en 6 pacientes; ELISA para IgM e IgG contra dengue, en 30 pacientes; y la RT-PCR (reacción de cadena de polimerasa-transcriptasa reversa) en 4 pacientes. La serología confirmatoria para el virus del dengue resultó positiva en 3 pacientes (4,6%), utilizando la detección de antígeno no estructural de proteína 1 (NS1); la IgM fue positiva en 4 pacientes (6,2%) y la IgG, en 10 pacientes (15,4%); la RT-PCR fue positiva para dengue en 3 pacientes (4,6%).

En relación con la necesidad de hospitalización, 7 pacientes (11%) no fueron hospitalizados y se les dio tratamiento y seguimiento ambulatorios, mientras que 58 pacientes (89%) fueron hospitalizados con mediana de hospitalización de 3 días (rango: 1-18). De los 58 pacientes hospitalizados, ningún paciente falleció, y al ser egresados del hospital solo acudieron a seguimiento 35 pacientes, con una mediana de seguimiento de 6 días (rango: 1-46).

Se observó algún tipo de alteración en la biometría hemática en 63 pacientes (98%). La más frecuente fue trombocitopenia, en 52 pacientes (81%); seguido de linfopenia, en 40 pacientes (62%); leucopenia, en 18 pacientes (28%); y neutropenia, en 15 pacientes (23%). Al momento del diagnóstico de dengue, en todo el grupo de pacientes la mediana de cuenta plaquetaria fue de $59,7 \times 10^3/\mu\text{l}$ (rango: 11,5 a 394,4). Dicha cuenta plaquetaria fue menor a $50,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ en 26 pacientes (40%), y menor de $20,0 \times 10^3/\mu\text{l}$ en 4 pacientes (6%). La mediana de cuenta

de linfocitos y leucocitos fue $0,9 \times 10^3/\mu\text{l}$ (rango: 0.2 a 26.2) y $4,8 \times 10^3/\mu\text{l}$ (rango: 1,7 a 32,1), respectivamente. Respecto a la serie roja se observó una mediana de hemoglobina y hematocrito de 14.6 gr/dL (rango: 8.1 a 18.3) y 44.1 (rango: 25.3 a 54.7) respectivamente. Se observó anemia (hemoglobina <12 gr/dl) en 12 pacientes (19%) y hemoconcentración (hematocrito $>47\%$) en 20 pacientes (31%), respectivamente. En la Tabla 2 se muestran los resultados de laboratorio durante la 1ª jornada clínica.

En el grupo de 14 pacientes que cursaban un embarazo, la mediana de edad fue de 25 años (rango: 16 a 40 años), la mediana de semanas de embarazo fue 30 (rango: 8 a

40), el síntoma más frecuente fue fiebre en 12 pacientes (86%) y la mediana de cuenta plaquetaria fue de $141.1 \times 10^3/\mu\text{l}$ (rango: 12.0 a 285.0). De ellas, 8 presentaron trombocitopenia (57%); y solo en dos pacientes (14%) se presentó una cuenta plaquetaria menor a $80.0 \times 10^3/\mu\text{l}$ (14%). La mediana de cuenta de linfocitos, leucocitos, hemoglobina y hematocrito fue de $0.5 \times 10^3/\mu\text{l}$ (rango: 0.20 a 2.11), $7.0 \times 10^3/\mu\text{l}$ (rango: 3.5 a 9.7), 11.7 gr/dL (rango: 9.1 a 14.5) y 37.8 (rango: 27.7 a 43.4), respectivamente (Tabla 3). Tres pacientes terminaron su embarazo durante la infección por dengue: una paciente por parto y 2 pacientes por cesárea; ellas cursaban la semana de

Tabla 2. Mediana y rango de los resultados de laboratorio de los 64 pacientes Incluidos al ingreso, durante su estancia hospitalaria y al egreso

Variable	Mediana (rango)		
	Al ingreso	Evolución	Al egreso
Hemoglobina g/dL	14.6 (8.1-18.3)	14.0 (8.6-17.8)	13.7 (6.3-18.0)
Hematocrito %	44.1 (25.3-54.7)	41.0 (25.3-55.3)	41.0 (18.7-52.0)
Leucocitos $\times 10^3/\mu\text{l}$	4.8 (1.7-32.1)	5.7 (2.0-19.4)	5.9 (2.7-19.0)
Neutrófilos $\times 10^3/\mu\text{l}$	2.9 (0.4-16.8)	2.5 (0.4-16.0)	3.0 (0.9-16.8)
Linfocitos $\times 10^3/\mu\text{l}$	0.9 (0.2-26.2)	1.6 (0.2-6.1)	2.0 (0.4-5.5)
Plaquetas $\times 10^3/\mu\text{l}$	59.7 (11.5-394.4)	54.9 (10.0-883.0)	133.0 (23.0-644.0)
DHL ^a , U/L	395 (107.0-11438.0)	354 (107-11296)	137 (107-361)
AST ^b , U/L	111.0 (10.0-803.0)	124.0 (23-927)	55.4 (18-366)
ALT ^c , U/L	62.5 (8.0-663.0)	88.4 (18-793)	47 (13-202)

^a DHL: deshidrogenasa láctica; ^b AST: aspartato aminotransferasa; ^c ALT: alanina aminotransferasa.

Tabla 3. Análisis comparativo (U de Mann-Whitney) de la biometría hemática al ingreso y recuperación plaquetaria en pacientes embarazadas y grupo general de pacientes

	Embarazo n=14	No embarazo n=50	p
Leucocitos $\times 10^3/\mu\text{l}$ mediana, (rango)	7.2 (3.5-9.7)	4.6 (1.7-32.1)	0.06
Neutrófilos $\times 10^3/\mu\text{l}$ mediana, (rango)	6.1 (2.2-8.3)	2.5 (0.4-30)	0.003
Linfocitos $\times 10^3/\mu\text{l}$ mediana, (rango)	0.5 (0.2-2.1)	1.1 (0.3-26.2)	0.002
Plaquetas $\times 10^3/\mu\text{l}$ mediana, (rango)	141.1 (12-285)	51.4 (11.5-394.4)	0.002
Hemoglobina mediana, (rango)	11.7 (9.1-14.5)	15.4 (8.16-18.30)	0.000
Hematocrito mediana, (rango)	37.1 (27.7-43.4)	45.6 (25.3-54.7)	0.000
Pacientes con trombocitopenia, n=(%)	8 (57)	44 (88)	0.002
Recuperación plaquetaria en días mediana, (rango)	7 (4-19)	4.5 (1-30)	0.09

embarazo 36, 39 y 40 respectivamente, sin presentar complicaciones maternas o fetales. Las otras 11 pacientes embarazadas continuaron su embarazo sin complicaciones.

La mayoría de los pacientes (91%) fueron tratados con medidas de hidratación y paracetamol, 3 pacientes (4,6%) recibieron además esteroides intravenosos, 2 (3,1%) pacientes recibieron transfusión plaquetaria y solo 1 paciente (1,5%) fue tratado con recambio plasmático. No se observaron defunciones.

DISCUSIÓN

El dengue es una infección viral caracterizada por un amplio espectro de manifestaciones clínicas, que incluye desde solo fiebre y cefalea hasta la muerte por falla orgánica (14). En estudios previos se ha observado que la fiebre es

el síntoma más constante, pues se presenta en el 94% de los pacientes (14). En el presente estudio la manifestación clínica más común fue cefalea y dolor retroocular, en 83% de los pacientes, mientras que la fiebre se presentó en el 62% de los casos. Este hallazgo es semejante a lo observado en un estudio previo que evidenció cefalea y dolor retroocular en 98% y 85%, respectivamente, mientras que el síndrome febril sin hemorragias se observó en 68% de los casos (15). En contraste, en el grupo de pacientes embarazadas, la fiebre fue el síntoma más frecuente. La incidencia de otros síntomas como mialgias y artralgias fue semejante a la encontrada en estudios previos (16,17). Algunos autores (16,18,19) han encontrado mayor incidencia de esta infección en pacientes del sexo masculino, hecho que contrasta con los resultados obtenidos en el presente estudio, en donde observamos mayor incidencia

en mujeres (57% vs. 43%). Una de las manifestaciones clínicas del dengue más temida es la hemorragia, que se observa en 4% a 24% de los casos (14,20), generalmente secundaria a trombocitopenia, disfunción plaquetaria o al desarrollo de coagulación intravascular diseminada (21). En el presente estudio el 20% de los pacientes presentaron algún tipo de hemorragia; la mayoría fue sangrado leve en piel y mucosas, pero 8% presentó sangrado grave; incluso se observó que el 38% de los pacientes sin manifestaciones hemorrágicas dieron positivo en la prueba del torniquete (Rumpel-Leede).

De acuerdo con los criterios diagnósticos de la OMS, la variedad clínica más frecuente en los pacientes incluidos en el estudio fue el dengue sin signos de alarma (59%) y solo el 8% de los casos se clasificó como grave, debido principalmente a sangrado del tubo digestivo o del sistema nervioso central. Semejante a lo que encontramos, estudios previos han observado mayor incidencia de dengue sin síntomas de alarma (22).

Una característica de laboratorio relacionada con la infección por el virus del dengue es la leucopenia y trombocitopenia (19). En el presente estudio, 98% de los pacientes presentaron alguna alteración en la biometría hemática. La más frecuente fue la trombocitopenia (81%), seguida de la linfopenia (62%) y la leucopenia (28%), semejante a lo descrito en la literatura (16,23,24). Otro hallazgo importante en la biometría hemática fue la elevación del hematocrito relacionado con hemoconcentración, en el 31% de los pacientes, con mediana de hematocrito de 44,1%, mayor a lo encontrado en otros estudios, que han reportado una mediana de hematocrito de entre 38,9% y 40,8% (19,24).

La mediana en días para observar recuperación plaquetaria en los pacientes con trombocitopenia fue de 5 días (rango: 1 a 3). En un estudio previo, Kidwai *et al.* (25) observaron una mediana de tiempo para recuperación plaquetaria de 3 días, mientras que Ron-Guerrero *et al.* (26) encontraron una mediana de 7.4 días (rango: 5-15) para que las plaquetas alcanzaran $\geq 50\ 000/\text{mm}^3$ (26).

El dengue durante el embarazo triplica el riesgo de mortalidad materna: aumenta a 0,3%; sin embargo, el dengue grave aumenta el riesgo de muerte materna 451 veces, relacionándose con el tiempo que transcurre desde el inicio de los síntomas hasta el inicio del tratamiento, por lo que es de vital importancia el diagnóstico oportuno e inicio inmediato del tratamiento de apoyo (27). Contrario a lo reportado en la literatura, en el presente estudio la mayoría de las pacientes embarazadas presentó dengue sin datos de alarma (12, 86%), una paciente presentó dengue con datos de alarma y una, dengue grave (28).

Al comparar las alteraciones de la biometría hemática del grupo de pacientes embarazadas con el resto, se

observó que las pacientes embarazadas presentaron mayor cuenta de leucocitos y neutrófilos ($p=0.06$ y 0.003 respectivamente) pero mayor tendencia a la linfopenia ($p=0.002$), además de presentar menor incidencia de trombocitopenia y una cuenta plaquetaria mayor ($p=0.002$). Sin embargo, aquellas que presentaron trombocitopenia tardaron más tiempo en presentar recuperación plaquetaria que el resto de los pacientes (mediana: 7 días vs. 4,5 días).

En conclusión, el síntoma más frecuentemente observado en el grupo general fue cefalea y dolor retroocular, mientras que en las pacientes embarazadas fue fiebre. Las alteraciones en la biometría hemática fueron menos pronunciadas en las mujeres embarazadas. Sin embargo, la recuperación fue más lenta que en el grupo general ♣

Conflicto de intereses: Ninguno.

REFERENCIAS

1. Goldman L, Schafer AI. Tratado de Medicina Interna. Edición 24. Barcelona, Elsevier; 2017.
2. Rosso F, Pineda JC, Sanz AM, Cedano JA, Caicedo LA. Transmission of dengue virus from deceased donors to solid organ transplant recipients: case report and literature review. *Braz J Infect Dis.* 2018; 22(1):63-9. DOI:10.1016/j.bjid.2018.01.001.
3. Yin X, Zhong X, Pan S. Vertical Transmission of Dengue Infection: The First Putative Case Reported in China. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2016; 8:58-90. DOI:10.1590/S1678-9946201658090.
4. Chen LH, Wilson ME. Update on non-vector transmission of dengue: relevant studies with Zika and other flaviviruses. *Trop Dis Travel Med Vaccines.* 2016;2:15. DOI:10.1186/s40794-016-0032-y.
5. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Dengue [Internet]. CDC; 2018 [cited 2018 Jul 1]. <https://www.cdc.gov/dengue/>.
6. Bhatt S, Gething PW, Brady OJ, Messina JP, Farlow AW, Moyes CL, et al. The global distribution and burden of dengue. *Nature.* 2013;496:504-7.
7. Organización Mundial de la Salud (OMS). Dengue y dengue grave. [Internet]. Geneva: OMS; 2018 [cited 2018 Jul 1].
8. Torres I, Cortes D, Becker I. Dengue en México: incremento en la población juvenil durante la última década. *Bol Med Hosp Infant Mex.* 2014; 71(4):196-201. <https://bit.ly/37b7NDW>.
9. Simmons CP, Farrar JJ, Nguyen VV, Wills B. Dengue. *N Engl Med.* 2012; 366(15):1423-32. DOI:10.1056/NEJMra1110265.
10. Secretaría de Salud. Panorama Epidemiológico de Dengue [Internet]. México: Gobierno de México; 2017 [cited 2018 Jul 1]. <https://bit.ly/3lgeSYJ>.
11. Centro Nacional de Excelencia Tecnológica en Salud. Guías de Práctica Clínica. Clasificación, diagnóstico y tratamiento integral del dengue. [Internet]. México: Gobierno de México. <https://bit.ly/3mqUCEY>.
12. World Health Organization (WHO). Dengue: Guidelines for Diagnosis, Treatment, Prevention and Control: New Edition [Internet]. Geneva: WHO; 2009 [cited 2019 Jul 27]. <https://bit.ly/2JeiRrr>.
13. Gan VC. Dengue: Moving from Current Standard of Care to State-of-the-Art Treatment. *Curr Treat Options Infect Dis.* 2014; 6(3):208-26. DOI:10.1007/s40506-014-0025-1.
14. Kuo HJ, Lee IK, Liu JW. Analyses of clinical and laboratory characteristics of dengue adults at their hospital presentations based on the World Health Organization clinical-phase framework: Emphasizing risk of severe dengue in the elderly. *J Microbiol Immunol Infect.* 2017; S1684-1182(17)30067-1. DOI:10.1016/j.jmii.2016.08.024.
15. Murillo-Zamora E, Medina-González A, Trujillo-Hernández B, Mendoza-Cano O, Guzmán-Esquivel J, Higareda-Almaraz M, et al. Clinical

- markers associated with acute laboratory-confirmed Dengue infection: results of a national epidemiological surveillance system. *Rev. Salud Pública. (Bogotá)* 2018; 19(6):744-8. DOI:10.15446/rsap.v19n6.61823.
16. Tewari K, Tewari VV, Mehta R. Clinical and Hematological Profile of Patients with Dengue Fever at a Tertiary Care Hospital - An Observational Study. *Mediterr J Hematol Infect Dis.* 2018;10(1):e2018021. DOI:10.4084/MJHID.2018.021.
 17. Aroor AR, Saya RP, Sharma A, Venkatesh A, Alva R. Clinical Manifestations and Predictors of Thrombocytopenia in Hospitalized Adults with Dengue Fever. *N Am J Med Sci.* 2015; 7(12):547-52. DOI:10.4103/1947-2714.172841.
 18. Chungal KH, Raina AH, Raina A, Raina M, Bashir R, Latief M, et al. Differentiating secondary from primary dengue using IgG to IgM ratio in early dengue: an observational hospital based clinico-serological study from North India. *BMC Infect Dis.* 2016; 16:715. DOI:10.1186/s12879-016-2053-6.
 19. Rashmi MV, Hamsaveena. Haematological and biochemical markers as predictors of dengue infection. *Malays J Pathol.* 2015;37:247-51. PMID: 26712670.
 20. Bhaskar E, Sowmya G, Moorthy S, Sundar V. Prevalence, patterns, and factors associated with bleeding tendencies in dengue. *J Infect Dev Ctries.* 2015; 9(1):105-10. DOI: 10.3855/jidc.5031.
 21. Jayanthi HK, Tulasi SK. Correlation study between platelet count, leukocyte count, nonhemorrhagic complications, and duration of hospital stay in dengue fever with thrombocytopenia. *J Family Med Prim Care.* 2016; 5(1):120-123. DOI:10.4103/2249-4863.184635.
 22. Cabezas C, Fiestas V, García-Mendoza M, Palomino M, Mamani E, Doñaires F. Dengue en el Perú: a un cuarto de siglo de su reemergencia. *Rev Peru Med Exp Salud Pública.* 2015; 32(1):146-56. <https://bit.ly/3mfklun>.
 23. Teixeira LAS, Nogueira FPDS, Nascentes GAN. Prospective study of patients with persistent symptoms of dengue in Brazil. *Rev Inst Med Trop Sao Paulo.* 2017; 4:e65. DOI:10.1590/S1678-9946201759065.
 24. Jain S, Mittal A, Sharma SK, Upadhyay AD, Pandey RM, Sinha S, et al. Predictors of Dengue-Related Mortality and Disease Severity in a Tertiary Care Center in North India. *Open Forum Infect Dis.* 2017;4(2):ofx056. DOI:10.1093/ofid/ofx056.
 25. Kidwai AA, Riaz SU, Aatif S, Paracha S. Spontaneous platelet recovery time in primary and secondary dengue infection in a tertiary care hospital. *J Pak Med Assoc.* 2014; 64(12):1380-3. PMID: 25842582.
 26. Ron-Guerrero CS, López-Flores F, Ron-Magaña AL. Manifestaciones clínicas y de laboratorio relacionadas con la recuperación de las plaquetas en el dengue hemorrágico. *Medicina Universitaria.* 2010; 12(46):11-7.
 27. Paixao ES, Harron K, Campbell O, Teixeira MG, Costa MDCN, Barreto ML, et al. Dengue in pregnancy and maternal mortality: a cohort analysis using routine data. *Sci Rep.* 2018; 8(1):9938. DOI:10.1038/s41598-018-28387-w.
 28. Catão Feitoza H, Koifman S, Jorge Koifman R, Saraceni V. Dengue infection during pregnancy and adverse maternal, fetal, and infant health outcomes in Rio Branco, Acre State, Brazil, 2007-2012. *Cad Saúde Pública.* 2017; 33(5):e00178915. DOI:10.1590/0102-311x00178915.