

Dengue y factores teratogénicos. Reporte de un paciente

Dengue and Teratogenic Factors. Report of a Patient

Eduardo A. Ferrer Casero¹, Tania Wilson Correa², Jaime Guerrero Arranz³, Noel Moya González⁴

1. Especialista de Segundo Grado en Embriología Clínica. Profesor Auxiliar. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín. Cuba.
2. Máster en Ciencias en Atención Integral al Niño. Especialista de Primer Grado en Medicina General Integral y Neonatología. Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín. Hospital Provincial Docente Vladimir Ilich Lenin. Holguín. Cuba.
3. Especialista de Primer Grado en Ginecobstetricia. Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Hospital Provincial Docente Vladimir Ilich Lenin. Holguín. Cuba.
4. Especialista de Segundo Grado en Medicina Interna. Profesor Consultante. Hospital Provincial Docente Saturnino Lora. Santiago de Cuba. Cuba.

RESUMEN

Se reportó un caso de aborto espontáneo producido entre la décima y oncenava semanas de gestación en una gestante durante la epidemia de dengue que afectó la ciudad de Holguín, en el año 2015. El objetivo fue realizar el análisis de los factores teratogénicos que incidieron en el fracaso gestacional. La transmisión transplacentaria de la infección por el virus dengue al embriofeto, que provocó alteraciones en el proceso metabólico del desarrollo embriofetal fue el factor teratogénico primario, potencializados en forma sinérgica por la prolongada exposición febril que afectó la gestante, con la formación de un hematoma retroplacentario y la producción secundaria de un grado variable de insuficiencia placentaria, que ulteriormente condujo al desprendimiento placentario abortivo. La terapéutica farmacológica empleada (dipirona, gravinol, omeprazol, difenhidramina y benadrilina) por la insuficiente actividad enzimática microsómica y

citosólica, característica en este estadio del desarrollo de la concepción, suele haber interrumpido o dificultado la actividad farmacocinética embriofetal, que actuó en calidad de coteratógeno en este estadio del desarrollo e incidió en el desarrollo de la concepción para producir el aborto espontáneo.

Palabras clave: virus dengue, embrión, feto, aborto, teratógeno, coteratógenos, embarazo anembriónico.

ABSTRACT

A case of spontaneous abortion occurred between the tenth and eleventh weeks of gestation in a pregnant woman during the dengue epidemic that affected the city of Holguín in 2015. The objective of this was to analyze of the teratogenic factors that affected the gestational failure. The transplacental transmission of dengue virus infection to embryo-feto, which caused alterations in the metabolic process of the embryo-fetal development, was the primary teratogenic factor, together with the prolonged febrile exposure that affected the pregnant woman, with the formation of a retroplacental hematoma, and secondary variable degree of placental insufficiency, causing the abortion. Dipyron, gravinol, omeprazole, diphenhydramine and benadryline were the pharmacological therapy used, due to the insufficient microsomal and cytosolic enzymatic activity, characteristic at this stage of conception development, has usually interrupted or hindered the embryo-fetal pharmacokinetic activity, acting as coteratogen, influenced in the development of conception to produce embryolethal effects, producing the spontaneous abortion.

Keywords: dengue virus, embryo, fetus, abortion, teratogen, coteratogene, anembrionic pregnancy.

INTRODUCCIÓN

El dengue es una enfermedad reemergente, caracterizada por un cuadro febril súbito, con temperatura superior a 38 °C asociado a cefalea frontal, dolores en los globos oculares, poliartralgia, mialgia y manifestaciones digestivas. Al examen físico suele presentar manifestaciones en la piel dadas por exantema, petequias, prueba del lazo positiva y hemorragias de mucosas o conjuntiva, en el laboratorio se puede corroborar la presencia de trombocitopenia, mientras su confirmación diagnóstica se realiza por las pruebas inmunológicas o el aislamiento del

virus, transmitida por la picadura de mosquitos hembras hematófagos *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus*, producida por cuatro serotipos de virus dengue pertenecientes a la familia flaviridae¹. Su incidencia está ampliamente distribuida en los países tropicales y subtropicales², constituyendo la arbovirosis más importante que afecta a nuestro país con carácter epidémico en los últimos meses.

Durante los últimos años, la incidencia de dengue en estudios referentes al desarrollo de la gestación y especialmente la forma clínica dengue hemorrágico preocupa a las autoridades sanitarias de las regiones endémicas y epidémicas, porque se reportan incidencias de aborto, muerte embrionaria, malformaciones congénitas, altas tasas de morbimortalidad fetal, partos pretérmino, bajo peso al nacer y dengue neonatal o congénito en productos de gestantes afectadas por la enfermedad³, así como, también la transmisión vertical transplacentaria del virus o la transferencia transplacentaria pasiva de anticuerpos maternos antidengue⁴, aunque no estudian los factores teratogénicos relacionados con la etología de los fallos gestacionales reportados.

El objetivo de esta comunicación fue realizar un análisis de los factores teratogénicos que incidieron en la alteración del desarrollo embriofetal con la producción de un aborto espontáneo en una gestante afectada por dengue en el primer trimestre de la gestación, durante la epidemia producida en la ciudad de Holguín en el año 2015.

PRESENTACIÓN DE CASO

Paciente de 32 años de edad, raza blanca, casada, natural de la ciudad de Holguín. Los antecedentes patológicos personales: asma bronquial y gastroduodenitis, alergia a la penicilina, menarquía a los 13 años, ciclos menstruales irregulares, con sangrados abundantes, duración variable entre 6-8 o más días, alternando con baches amenorreícos. La fecha de la última menstruación no precisada con exactitud.

Historia obstétrica: 3 gestaciones; 0 partos, 2 abortos provocados.

Antecedentes patológicos familiares: madre viva con historia de asma bronquial e hipotiroidismo, padre vivo y sano.

El día 19 de agosto de 2015 fue ingresada en el Hospital de la Filial de Enfermería de la ciudad de Holguín, por presentar fiebre alta de inicio súbito, asociada a cefalea frontal, dolor retroocular acentuado con los movimientos de los globos oculares, rash cutáneo, prueba del lazo positivo y

trombocitopenia moderada; fue tratada con paracetamol o dipirona (1 tableta cada 12 h) a partir de lo cual regresaron los signos febriles. Después del alta hospitalaria, se confirmó por estudio ecocardiográfico presencia de saco embrionario de cuatro a cinco semanas.

Cuando la señora, cursaba entre la octava y novena semanas de embarazo reingresó en la sala de gestantes febriles del Servicio de Gineco-obstetricia del Hospital Docente Provincial Vladimir Ilich Lenin de Holguín, por presentar un segundo cuadro clínico de dengue, interpretado como dengue hemorrágico dado por, fiebre intensa, mantenida entre 38-39,5 °C en ocasiones superiores, durante cuatro días, asociado a cefalea fronto-retroocular intensa mantenida, carácter opresivo, con molestias intensas de los globos oculares, fuerte grado de poliartralgia que no se aliviaban con medidas analgésicas y antitérmicas propias. Además presentó un importante rash cutáneo, abundantes petequias, prueba del lazo positivo, frecuentes vómitos, pérdida del peso y severa trombocitopenia. El cuadro clínico comenzó a mejorar a partir del cuarto o quinto días de su debut, pero su estadía hospitalaria fue necesaria prologarla hasta diez días.

La conducta terapéutica incluyó: dipirona 300 mg, dos tabletas cada ocho horas por cuatro días; gravinol de 50 mg una ampula tres veces al día, por siete días; cimetidina de 300 mg un bulbo cada ocho horas por tres días; omeprazol de 40 mg un bulbo intravenoso en horas de la noche en dos ocasiones; difenhidramina (benadrilina) 25 mg una tableta cada ocho horas por tres días y suplemento vitamínico con polivit dos veces al día hasta el egreso hospitalario. La prueba serodiagnóstica antidengue realizada al sexto día del ingreso, confirmó presencia de inmunoglobulinas M (IGM) para el serotipo I de dengue.

Al segundo día del egreso hospitalario la paciente presentó dolor en bajo vientre, a tipo cólico, irradiado a caderas, que fue aumentando progresivamente en intensidad, por lo cual asistió al Cuerpo de Guardia de Obstetricia de nuestro hospital, donde se realizó estudio ecocardiográfico obstétrico, que reflejó: presencia de feto de 10 semanas, con ausencia de latidos cardíacos, desprendimiento del polo inferior placentario, que comprometía más del 40% de su superficie fetal. Se decidió la interrupción del embarazo. Antes de realizar el procedimiento de interrupción en el salón de parto, la paciente presentó un aborto espontáneo precedido de sangrado vaginal.

Estudio macroscópico del feto

Feto correspondiente a gestacional de diez a once semanas de edad gestacional por sus características macroscópicas, mantenido en su bolsa amniótica, fijado en solución glicero-formol-alcohol que a la configuración externa, presentó correlación antropométrica y anatómicas normales, dadas por buen desarrollo craneocefálico, cervical, toraco-abdominal y de las

extremidades; cordón umbilical normal, con su extremo proximal insertado en el abdomen y su extremo distal seccionado ([fig. 1](#)). No se realizó estudio cromosómico.



Fig. 1. Feto de 10 semanas

DISCUSIÓN

Este caso presentó durante el primer trimestre de la gestación dengue clásico con evolución de la enfermedad hacia el dengue hemorrágico que constituye su forma clínica más grave, según consideraciones clínicas descritas de Luisbel Correa Martínez y colaboradores⁵. En Colombia, Berta Nelly Restrepo y su equipo multidisciplinario reportan en su descripciones de los efectos del dengue durante el embarazo, en el que 7 de 24 casos (el 29,2% de su casuística) presentaron amenaza de aborto, mientras que dos de 24 casos (8,3% presentan abortos espontáneos) uno de ellos ocurre un mes después de la afección por el virus del dengue⁶ coincidiendo con la característica de nuestro caso objeto de estudio.

T Hassold , N Chen y J Funkhouse en un estudio de 1 000 casos de abortos espontáneos durante el primer trimestre de la gestación concluye: alta incidencia de amenaza de abortos, abortos espontáneos y muerte embrionaria entre la tercera y décima semanas del desarrollo prenatal, en gestantes afectadas por el virus del dengue⁷, coincidiendo con las características de nuestro caso objeto de estudio, donde la embriopatogénesis del aborto espontáneo , tiene como precedencia la incidencia del virus dengue durante el período crítico de la organogénesis, atravesando la barrera placentaria, con su paso al torrente sanguíneo embriofetal para actuar entonces, como un agente teratogéno, de carácter biológico interrumpiendo los procesos metabólicos del desarrollo embriofetal.

El fallo embriológico fue potencializado, por el efecto pirógeno de la enfermedad viral, que actuó como coteratógeno, provocó una disminución compensatoria de la irrigación placentaria, que secundariamente produjo hipertermia embriofetal al dificultar la difusión del calor del feto hacia la placenta provocado por la insuficiencia placentaria, secundaria a la formación del hematoma coriónico o hemorragia coriónica, tipo retroplacentario, originado por la colección sanguínea extravasada causada por fenómenos hemorrágicos propios del curso del dengue hemorrágico; situado entre el corión y la decidua basal, que ulteriormente condujo al desprendimiento local placentario produciendo un aborto precoz.

Nuestra observación coincide con las afirmaciones de KL Moore, TVN Persaud, MG Torchia, así como, también con MC Márquez Orozco y TW Sadler que revelan gran importancia a la hipertermia materna secundaria a infecciones, entre los factores teratógenos físicos que suelen alterar la diferenciación embriofetal y la fisiología placentaria⁸⁻¹⁰.

Otro factor teratogénico que incidió en el caso objeto de estudio fue la terapéutica, debido a la insuficiente actividad enzimática microsómica y citosólica embriofetal, presente en este estadio del desarrollo que suele dificultar la actividad biológica farmacológica por los citocromos P450 y de la fase 2 transferasa (UGT)^{11,12}; que se consideró potencialmente teratógena donde la cimetidina y demás fármacos que fueron capaces de producir alteraciones en la vía enzimática del metabolismo hepático materno y suelen elevar sus respectivas concentraciones plasmáticas en el torrente circulatorio embriofetal por la incapacidad de su biosíntesis, capaz de bloquear el curso metabólico normal, provocando un estado estacionario por excesivo incremento de sus metabolitos¹¹, capaz de producir un efecto embriofetal al incorporarse al metabolismo embriofetal, carente de las enzimas necesarias para su degradación metabólica.

En nuestra ciudad ante la alerta epidemiológica internacional por el dengue, virus del Zika y chikungunya en América se implementa una estrategia especial de prevención, a través de mecanismos epidemiológicos efectivos para el control y reducción de la densidad de su vector de transmisión, mosquito *Aedes aegypti*¹³.

El Ministerio de Salud Pública de Brasil confirma recientemente, la relación etiológica entre la afectación del virus Zika con microcefalia, durante un estudio multidisciplinario realizado, producto de una elevación de su incidencia, en forma de brote epidémico observados en el seguimiento de fetos y recién nacidos hijos de madres infectadas por el virus del Zika durante el primer trimestre de gestación^{14,15}; demuestran su efecto teratogénico, mientras el Dr. Noel Moya González en Santiago de Cuba plantea recientemente que la chikungunya suele producir malformaciones congénitas del sistema nervioso central y otras lesiones letales al feto¹⁶; razón por la cual, se hace

necesario tomar medidas especiales para la atención y seguimiento de las embarazadas febriles con riesgo de infección, no solo por dengue, sino también por chikungunya y el Zika, que tenemos siempre presente en el análisis de los diagnósticos diferenciales con el dengue para el control efectivo de los factores teratogénicos.

CONCLUSIONES

El virus dengue como teratógeno, asociado al efecto pirógeno de la fiebre y la terapéutica utilizada para el control del cuadro clínico de la enfermedad, incidió sobre nuestro caso propósito en estudio para producir alteraciones en el desarrollo de los productos de la concepción que condujo con su expulsión abortiva.

Se recomendó reforzar la atención epidemiológica en el combate al mosquito *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* (vectores transmisores del dengue) como profilaxis efectiva del dengue y otras enfermedades infecciosas reemergentes como el chikungunya y el Zika que rápidamente se están extendiendo en países de África y América Latina.

Agradecimientos a: Ing. Indira Escalona (Informática); Lic. Rosamailen Torres Pérez (Diseñadora); Lic. Amaury Zaldívar Ramírez (Diseñador); Lic. Yaima Caballero Márquez (Departamento de Referencia CPICM, Universidad Médica de Holguín)

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Organización Mundial de la Salud. Dengue y dengue hemorrágico. 2017 [citado 6 Mar 2017]. Disponible en: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs117/es/>
2. Simmons CP, Farra JJ, Vinh Chau NV, Wills B. Dengue. N Engl J Med. 2012[citado 20 may de 2013]; 366(15):1432-1432. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMra1110265>
3. Perret C, Chanthavanich P, Pengsaa K, Limkittikul K, Hutajaroen P, Bunn JE, et al. Dengue infection during pregnancy and transplacental antibody transfer in Thai mothers. J Infect .2005 [citado 20 nov de 2008]; 51(4):287-293. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0163445304002403>

4. Kerdpanich A, Watanaveeradej V, Samakoses R, Chum-nanvanakij S, Chulyamitporn T, Sumeksri P, *et al.* Perinatal dengue infection. *Southeast Asian J Trop Med Public Health*. 2001 [citado 20 nov de 2008]; 32(3):488-493. Disponible en: http://www.tm.mahidol.ac.th/seameo/2001_32_3/09-2641.pdf
5. Correa Martínez L, Cabrera Morales C, Martínez Licor M, Martínez Núñez M. Consideraciones clínicas y terapéuticas sobre el dengue. *CCM*. 2016 [citado 11 may 2016]; 20 (1): 80-97. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1560-43812016000100008&lng=es&nrm=iso&tlng=es
6. Restrepo Jaramillo BN, Isaza Guzmán DM, Salazar González CL, Upegui Londoño G, Duque Carmen L, Ospina Ospina MC, *et al.* Efectos del virus del dengue durante el embarazo. *Infectio*. 2002; 6 (4).
7. Hassold T, Chen N, Funkhouser J, Wilson C, Yamane JA, Jacobs PA. *et al.* A cytogenetic study of 1000 spontaneous abortions. *Ann Hum Genet*. 1980 Oct [citado 13 oct de 2015]; 44(Pt2):151-78. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7316468>
8. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Malformaciones congénitas humanas. En: *Embriología clínica*. 9ª ed. Amsterdam: Elsevier; 2013.p.471-501.
9. Márquez Orozco MC. Hipertermia materna. En: *Biología del desarrollo: Ecología embrionaria y fetal: Fascículo 14*. 3ª ed. México: S.N; 1996.p. 48.
10. Sadler TW. Langman. *Embriología médica: Con orientación clínica*. 8ª ed. Buenos Aires: Médica panamericana; 2005.
11. Rodríguez MD, Ferrer Casero EA, González GR, Aguilera RH, García LH. Efecto Del Pre-tratamiento con Fenobarbital y Cimetidina sobre la Teratogenicidad del Valproato de Magnesio en Ratas. VII Congreso Panamericano de Epilepsia; 1995 ene 17-20.La Habana: Palacio De Las Convenciones; 1996.
12. Gonzalez FI, Coughtrie M, Tukey RH. Metabolismo de los fármacos. En: Brunton L, Chabner B, Knollman B. Goodman & Gilman. *Las Bases farmacológicas de la Terapéutica*. 12ª ed. México: Mc Grw Hill; 2012.p. 123-143.

13. Organización Panamericana de la Salud. Alerta Epidemiológica: Infección por virus Zika. OPS 2015 [citado 22 Ene 2017]; 7(5):1-8. Disponible en http://www2.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=30076&lang=es
14. Brasil. Ministerio de Salud Pública. El Ministerio de Salud de Brasil confirmó la relación entre el virus Zika y el brote de microcefalia en el noreste del país. [Citado 11 abr 2016] Disponible en: <http://temas.sld.cu/vigilanciaensalud/2015/11/30/7404/>
15. Fauci AS, Morens DM. Zika Virus in the Americas --Yet Another Arbovirus Threat .N Engl J Med. 2016[citado 26 oct 2016]; 374(7):601-604. Disponible en: <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMp1600297#t=article>
16. Moya González NL. "Chikungunya". Conferencia Especializada sobre Chikungunya. Santiago de Cuba: Hospital Provincial Docente Clínico Quirúrgico "Saturnino Loro; 2015;

Recibido: 11 de febrero de 2016

Aprobado: 14 de marzo de 2017

Dr. Eduardo A. Ferrer Casero. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Holguín. Cuba.
Correo electrónico: embrión@infomed.sld.cu