

Consideraciones actuales sobre los teratógenos y sus efectos durante el embarazo

Current considerations on the teratogens and their effects during pregnancy

Sandra Yiset Calzadilla Lara^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-6001-9251>

Aylén Uriarte Nápoles¹ <https://orcid.org/0000-0001-8743-9523>

Farah María Ricardo Saint Félix¹ <https://orcid.org/0000-0002-9868-445X>

Cecilia Melian Savignón¹ <https://orcid.org/0000-0001-5521-2404>

¹Facultad de Medicina No.1, Universidad de Ciencias Médicas. Santiago de Cuba, Cuba.

*Autor para la correspondencia. Correo electrónico: sandra.c@infomed.sld.cu

RESUMEN

Introducción: El desarrollo alcanzado por la teratología como ciencia y las observaciones clínicas efectuadas por los científicos, permitieron establecer sus principios, representados por una serie de factores que determinan la capacidad de un agente de provocar trastornos congénitos, los cuales resultan actualmente de gran utilidad e importancia en la formación del profesional de la salud y repercuten en el Programa de Atención Materno Infantil.

Objetivo: Describir los agentes teratógenos asociados a la aparición de defectos congénitos.

Métodos: Se realizó una revisión bibliográfica acerca de los agentes teratógenos y sus posibles efectos teratogénicos en las bases de datos LILACS, SciELO, Clinicalkey y Google Académico, así como en la plataforma Biblioteca Virtual en Salud.

Resultados: Las consecuencias de la exposición al teratógeno dependen, entre otras cosas, del momento en que se encuentre el proceso de gestación. Existen múltiples

agentes teratógenos y algunos factores de riesgo que frecuentemente concomitan con ellos, por lo que se deben considerar en la prevención primaria para disminuir alteraciones y defectos congénitos por estas noxas ambientales.

Consideraciones finales: El conocimiento de los efectos de los agentes teratógenos permite valorar el posible daño al feto.

Palabras clave: teratógeno; embarazo; defecto congénito.

ABSTRACT

Introduction: The development reached by teratology as science and the clinical observations made by the scientists, allowed to establish their principles, represented by a series of factors that determine the capacity of an agent to cause congenital dysfunctions, which are at the moment of great utility and importance in the training of health professional and rebound in the Infantile Maternal Care Program.

Objective: To describe the teratogen agents associated with the appearance of congenital defects.

Methods: A literatura review was carried out about the teratogen agents and their possible teratogenic effects in the LILACS, SciELO, Clinicalkey databases and Academic Google, as well as in the platform Virtual Library in Health.

Results: The consequences of the exhibition to the teratogen depend, among other things, of the moment in which is the gestation process. There are multiple teratogen agents and some risk factors that frequently concomitan with them, for what should be considered in the primary prevention to diminish alterations and congenital defects for these environmental noxas.

Final considerations: The knowledge of the effects of the agents teratogen allows to value the possible damage to the fetus.

Key words: teratogen; pregnancy; congenital defect.

Recibido: 05/05/2021

Aprobado: 05/01/2022

Introducción

En la historia de la humanidad, durante mucho tiempo, los defectos congénitos fueron considerados errores de la naturaleza o se asociaban a acciones mágico-religiosas realizadas por los progenitores. El desarrollo alcanzado por la teratología como ciencia y las observaciones clínicas efectuadas por los científicos, permitieron establecer sus principios, representados por una serie de factores que determinan la capacidad de un agente de provocar trastornos congénitos, los cuales resultan actualmente de gran utilidad.⁽¹⁾

La teratología, nombre que se da al estudio del crecimiento anormal, deriva del griego τέπαç (monstruo) y hóyoç (ciencia).^(2,3) La teratología experimental está muy relacionada con embriología, biología celular, bioquímica, farmacología y toxicología. Se denominan teratógenos a los factores que inducen o aumentan la incidencia de los defectos congénitos (DC), cuando se administran o actúan durante su organogénesis.^(4,5,6)

Hasta el inicio de la década de 1940 se asumía que los defectos congénitos se debían, ante todo, a factores hereditarios; sin embargo, el descubrimiento acerca de que la rubéola afectaba a la madre durante la etapa temprana del embarazo con anomalías en el embrión cambió este criterio, al demostrarse que, las malformaciones congénitas en los humanos podrían también ser provocadas por factores del medio ambiente.^(2,6)

Otro hito en el desarrollo de esta ciencia fue establecer la evidente relación entre los defectos de las extremidades con el sedante talidomida, lo cual demostró que los fármacos podían atravesar la placenta y producir defectos congénitos. Luego de estos sucesos y debido a las múltiples investigaciones realizadas por lo sucedido con el citado sedante, la teratología comenzó a ganar su debida importancia.⁽²⁾

Cabe destacar, que los DC se producen en etapas embrionario-fetales; pueden ser alteraciones estructurales, conductuales, funcionales y metabólicas presentes al nacer. Dichas alteraciones se pueden detectar por medio de la inspección física o con

estudios especializados y tienen un sin número de posibles causas genéticas, ambientales y multifactoriales.^(6,7)

La Organización Mundial de Salud (OMS) estima, que cada año 276 000 recién nacidos fallecen durante las primeras 4 semanas de vida en el mundo, debido a anomalías congénitas, las cuales, además, pueden ocasionar discapacidades crónicas con gran impacto en el costo de su atención y seguimiento. En América Latina y el Caribe las malformaciones congénitas representan 21 % de la mortalidad infantil en menores de 5 años.^(7,8)

Durante el 2019, los defectos congénitos en Cuba constituyeron la segunda causa de muerte en menores de un año con 89 fallecidos (tasa de 0,8 por cada 1 000 nacidos vivos). En la provincia de Santiago de Cuba, estas enfermedades influyeron negativamente en la tasa de mortalidad infantil, la cual fue de 4,8 por cada 1 000 nacidos vivos, y los DC constituyeron, igualmente, la segunda causa de muerte en este grupo poblacional.⁽⁹⁾

El impacto social de este problema de salud no está dado solo por la repercusión en la mortalidad infantil, sino porque la supervivencia actual de estas personas es superior al 90 % de los nacimientos. Quienes sobreviven, requieren de un esfuerzo científico y asistencia social con gran impacto en estas esferas.⁽⁴⁾

Resulta importante señalar, que el conocimiento de los agentes teratógenos y sus efectos en el desarrollo embrio-fetal resulta de vital importancia en la formación de los profesionales de la salud para prevenir los defectos congénitos, lo cual constituyó la motivación para realizar este trabajo. El objetivo de esta revisión es describir los agentes teratógenos asociados a la aparición de malformaciones congénitas.

Métodos

Se realizó una revisión bibliográfica sobre los agentes teratógenos y sus efectos durante la gestación, a través de una búsqueda en bases de datos (LILACS, SciELO, Clinicalkey y Google Académico), así como en la plataforma Biblioteca Virtual en Salud y sitios web de las organizaciones Panamericana y Mundial de la Salud, a partir de los

descriptores: teratógenos, embarazo y defectos congénitos en español e inglés. De este modo fueron recuperados 43 artículos originales, revisiones sistemáticas y monografías, de los cuales se tomaron 28, puesto que al resto no se pudo acceder a texto completo. Fueron consideradas otras bibliografías que brindaron datos relevantes y se omitieron aquellas donde la información proporcionada estaba duplicada o no trataban cabalmente del tema; además se emplearon libros de Embriología.

Generalidades de la teratogénesis

El tiempo que los profesionales de la salud dedican a estudiar los modos más eficaces para tratar las consecuencias de los teratógenos sobre la salud humana es enorme; sin embargo, la intervención terapéutica es sinónimo de insuficiencia, en ocasiones, de todas las instancias que, quizás, hubieran podido impedir las deficiencias.⁽¹⁰⁾ El conocimiento que poseen los médicos sobre el desarrollo prenatal normal y las causas de los DC es necesario para proporcionar al embrión-feto la mayor posibilidad de un desarrollo normal.⁽⁴⁾

Las consecuencias de la exposición al teratógeno dependen, entre otras cosas, de la dosis y el tiempo que transcurra dicha exposición, del genotipo del producto de la concepción y el genoma materno, así como del momento de la gestación del que se trate. El periodo de organogénesis corresponde a la etapa más delicada y donde las influencias externas producen mayores consecuencias adversas, al condicionar el buen desarrollo de los diversos órganos del cuerpo humano. Muchas malformaciones se inducen en este periodo (de la tercera a la octava semana); no obstante, los embriones también son sensibles durante las primeras 2 semanas (periodo preimplantatorio), pues una afectación importante en las células del embrión conduciría al aborto espontáneo. Luego de la octava semana inicia el periodo fetal y se extiende hasta el término, las alteraciones en este periodo serán predominantemente madurativas y funcionales.^(10,11,12)

El desarrollo científico-técnico ha permitido comprobar que la ontogenia humana depende de la compleja interacción de factores como los genes, el ambiente y la cultura, que dan como resultado un ser único. Asimismo, existen factores de riesgo que con frecuencia concomitan con los agentes teratógenos, tales como desnutrición, enfermedades maternas, consanguinidad y pobreza, los cuales a menudo se solapan, potencian y confunden, por lo que se deben considerar en la prevención primaria para disminuir alteraciones y defectos congénitos atribuibles a estas noxas ambientales.⁽¹⁰⁾ Años atrás, se consideraba que la placenta servía de barrera para proteger al feto de los efectos adversos de diferentes agentes. Es necesario conocer cómo estos pueden pasar a través de la placenta, que vincula al organismo en desarrollo con la madre, y mediante la placenta con el ambiente exterior. El embrión se nutre y elimina los productos de su metabolismo mediante el pasaje de moléculas por la placenta. Existen sustancias tóxicas que atraviesan la barrera placentaria y actúan directamente sobre el embrión. También se han encontrado otras sustancias e incluso agentes físicos capaces de alterar tanto la circulación como la fisiología placentaria y provocar alteraciones fetales sin necesidad de ingresar en el cuerpo del organismo en desarrollo. Se ha postulado que algunos agentes teratógenos podrían afectar al embrión mediante la producción de alteraciones en el metabolismo materno.^(4,13)

Mecanismo de acción de los teratógenos

Hoy se conoce el mecanismo bioquímico a través del cual actúan casi todos los teratógenos en el hombre. Uno de los más importantes es el antagonismo por inhibición competitiva, que se produce, por ejemplo, en las sustancias alquilantes como antagonistas de las purinas y pirimidinas, así como en la aminopterina y talidomida como antagonistas del ácido fólico. Un efecto similar tienen los teratógenos que disminuyen el nivel de folato, tales como anticonvulsivantes y alcohol.

Ahora bien, como la diferenciación bioquímica precede a la morfológica, el periodo sensitivo de los tejidos antecede, a menudo, a la etapa de su desarrollo visible. Así se entiende el fenómeno de la fenocopia, el cual consiste en la imitación de las anomalías producidas espontáneamente en una especie (mutaciones), por la acción de

teratógenos externos. En este caso, los teratógenos alteran el material genético con igual resultado que en una mutación o afectan otras sustancias, que se encuentran en las vías controladas por los genes.^(14,15)

Conforme con los efectos de estos teratógenos sobre el desarrollo embrionario pueden encontrarse anomalías cromosómicas, deficiencia de implantación del producto de la concepción, absorción o aborto del embrión recién formado, malformaciones estructurales, retraso del crecimiento intrauterino, muerte fetal, disfunción neonatal, anomalías en el comportamiento y retraso mental.⁽¹⁵⁾ La incidencia de malformaciones mayores en órganos humanos al nacer, debido a la acción de los agentes teratógenos, se produce por orden de frecuencia en el cerebro, el corazón, las extremidades y los riñones. En el resto de los órganos ocurren con menor frecuencia.⁽⁷⁾

Clasificación de los teratógenos y su relación con las malformaciones congénitas

Por su naturaleza, los teratógenos pueden ser biológicos, químicos y físicos. Entre los químicos, actualmente se plantea la acción de perturbadores endocrinos, desequilibrios metabólicos, sustancias de abuso, fármacos y contaminantes ambientales; entre los biológicos, las enfermedades maternas.⁽¹⁶⁾ Estas sustancias o agentes extraños consiguen tener diversas acciones, que pueden afectar diferentes sistemas en formación.^(5,6,16)

Teratógenos químicos

Son compuestos químicos capaces de inducir mutaciones en el ácido desoxirribonucleico (ADN). Los tipos fundamentales de mutágenos químicos son 4, los cuales pueden alterar el apareamiento de bases, cuando sustituyen a las purinas o a las pirimidinas durante la replicación del ADN y, por ende, producirán mutaciones puntuales. En este grupo se encuentran los medicamentos, las drogas, el alcohol y algunos químicos que se localizan naturalmente en el ambiente y pueden causar defectos congénitos.

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA, por sus siglas en inglés) de Estados Unidos ha establecido 5 categorías para la clasificación de los medicamentos (tipos A, B, C, D o E), de acuerdo con el riesgo que estos poseen para la mujer embarazada y el feto. Estas categorías proporcionan una guía para la prescripción de medicinas en estas féminas, pero corresponde señalar que poseen limitaciones.⁽¹¹⁾

De forma general, la teratogenicidad embrio-fetal inducida por agentes químicos puede ser sospechada ante la presencia de ciertas características fenotípicas comunes como la deficiencia en el crecimiento prenatal y posnatal, así como las alteraciones en la morfogénesis, entre las cuales figuran: defectos del tubo neural, cardiopatías congénitas, malformaciones esqueléticas y de extremidades, alteraciones funcionales como el retraso mental y patrón dismórfico facial como la hipoplasia medio-facial. Algunos medicamentos suelen afectar algún órgano o sistemas específicos por tratarse de estructuras embrionarias para las que tienen receptores o especial afinidad.⁽¹⁷⁾

- Medicamentos

Existen grupos farmacológicos y entre ellos medicamentos específicos que actúan como teratógenos, entre los cuales se destacan:

- Andrógenos y progesterona: La administración de progestógenos sintéticos para impedir el aborto ha producido masculinización de los fetos femeninos. Se deben evitar durante el embarazo los progestágenos, etisterona y noretisterona. La exposición a estos medicamentos durante el periodo crítico del desarrollo se asocia con un aumento en la prevalencia de los defectos cardiovasculares y en los fetos expuestos del sexo masculino se duplica la incidencia de hipospadias.^(6,12)
- Antibióticos: Aunque la mayoría de los antibióticos estudiados producen un mayor riesgo de malformaciones si se indican en politerapia que en monoterapia, existen algunos que son teratógenos. El tratamiento con tetraciclina durante los trimestres segundo y tercero del embarazo puede producir defectos dentales menores (hipoplasia del esmalte), coloración amarilla parda de los dientes deciduales y crecimiento óseo inadecuado. Asimismo, se ha notificado la existencia de relaciones

entre la administración de tetraciclina y las cataratas congénitas, pero no se ha podido demostrar. Algunos lactantes hijos de madres que habían sido tratadas con dosis altas de estreptomina contra la tuberculosis han presentado sordera. La ciprofloxacina atraviesa la placenta humana; estudios en animales de experimentación no han registrado efectos teratógenos, pero se ha observado artropatía en animales inmaduros por lo que, el uso de ciprofloxacina solo se acepta cuando no existen alternativas terapéuticas más seguras.⁽¹²⁾ El empleo del trimetoprim se evita generalmente en el primer trimestre, debido a que es un antagonista del ácido fólico.⁽¹¹⁾

- Antiepilépticos: Algunos de los medicamentos de este grupo se asocian a síndromes fetales con rasgos dismórficos delineados. Hay pruebas muy sugestivas acerca de que la trimetadiona (tridione) y la parametadiona (paradione) producen dismorfia fetal facial, defectos cardiacos, paladar hendido y retraso en el crecimiento intrauterino, cuando se administran a la mujer embarazada. Otros medicamentos (dilantin, *phenytoin*) han producido paladar hendido. El ácido valproico también causa anomalías craneofaciales, pero tiene una particular tendencia a provocar defectos del tubo neural.^(11,12)

La carbamazepina cruza la barrera placentaria y se acumula en los tejidos fetales. A pesar de que no se han realizado estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas, los datos epidemiológicos sugieren que puede haber una asociación entre el uso del medicamento durante el embarazo y ciertas malformaciones congénitas, que incluyen la espina bífida.^(12,18)

- Corticosteroides: La cortisona produce paladar hendido y defectos cardiacos en las cepas susceptibles de ratones y conejos. Los datos escasos relacionados con el ser humano sugieren, que este medicamento puede ser un teratógeno débil; su empleo en pequeñas dosis, no induce paladar hendido ni otros defectos en el embrión humano.⁽¹²⁾
- Vitamina A: Se demostró que la isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico), un análogo de la vitamina A, ocasiona un cuadro característico de malformaciones denominado embriopatía por isotretinoína o vitamina A, siendo las más frecuentes: hidrocefalia y microcefalia; anomalías cardiovasculares y de los pabellones auriculares,

ausencia de los pabellones auriculares y/o de los canales auditivos, así como anomalías faciales dismórficas, tales como hendidura palatina y micrognatia. El uso tópico de retinoides como el etretinato, potencialmente pueden provocar anomalías.^(12,19,20)

- Fármacos tiroideos: El yoduro de potasio contenido en los jarabes para la tos y el yodo radiactivo (¹³¹I) pueden producir bocio congénito. El propiltiouracilo interfiere con la formación de tiroxina en el feto y puede producir bocio.⁽¹²⁾
- Psicofármacos: Varios medicamentos de este grupo se relacionan con alteraciones del desarrollo, entre ellos el litio con defectos cardiacos (anomalía de Ebstein), las benzodiazepinas con un síndrome en el neonato caracterizado por hipotonía, letargia y dificultades en la lactancia, así como el oxacepam, que se asocia a malformaciones craneofaciales en los recién nacidos.^(12,15)

- Drogas

- Alcohol: Su efecto teratogénico es conocido desde hace muchos años; sus metabolitos actúan en la síntesis de proteínas y producen un retardo en el crecimiento celular con severas consecuencias para el desarrollo del cerebro. Otros mecanismos que pueden contribuir incluyen: escasa ingestión de proteínas, deficiencia de vitamina B, contaminación del alcohol y predisposición genética, entre otros. El patrón de anomalías características, denominado síndrome fetal alcohólico (SFA), presenta deficiencias en 3 áreas, y una cuarta involucrada con frecuencia: a) dismorfia craneofacial, b) deficiencia en el crecimiento prenatal, c) disfunción del sistema nervioso central, d) otras anomalías que incluyen defectos cardiacos (septal ventricular es el más frecuente), genitourinarios y hemangiomas aproximadamente en la mitad de los pacientes.^(21,22)
- Tabaco: Durante el embarazo, el tabaquismo se relaciona con crecimiento intrauterino retardado, defectos en las vías urinarias, problemas en el comportamiento y disminución en el peso del neonato.^(12,23) También se ha asociado con la gastrosquisis y riesgo de craneosinostosis en la segunda mitad de la

gestación.⁽¹⁾ En algunos casos se manifiesta como factor de riesgo en las fisuras orofaciales (labio leporino y paladar hendido).⁽⁶⁾

- Otras drogas ilícitas: El consumo de drogas como la cocaína y la marihuana durante la gestación provocan abortos espontáneos, prematuridad, crecimiento intrauterino retardado, bajo peso al nacer y alteraciones en el comportamiento. La cocaína puede causar además, microcefalia, infarto cerebral y anomalías urogenitales; la marihuana, anencefalia. De ahí la necesidad de elevar la labor educativa y preventiva en la atención integral a la embarazada.^(6,12)

- Químicos ambientales

Varias sustancias químicas halladas en el medio ambiente pueden afectar no solo la salud materna, sino también causar daños al feto, entre estas sustancias se encuentran: pesticidas, bifenilos policlorados (procedentes de actividades antropogénicas: industrial, comercial e incineración) y el plomo (metal contaminante del agua potable cuando existe corrosión en las tuberías). En general, estas pueden causar deficiencias en el crecimiento, daños al sistema nervioso y dificultades en el desarrollo psicomotor.⁽¹²⁾

Teratógenos físicos

Existen varios agentes físicos que son potencialmente teratogénicos. Entre los más importantes se incluyen: radiación ionizante (puede tener efectos teratogénicos, mutagénicos o carcinogénicos), factores mecánicos y aumento excesivo de temperatura (hipertermia). Hasta el momento no se ha demostrado un efecto causal de anomalías en las radiaciones bajas de energía, tales como ondas sonoras, microondas, unidades de video-juegos o ultrasonido, por lo que no se consideran realmente teratogénicas.⁽²⁴⁾

Por otro lado, el uso de la resonancia magnética en estudios sobre gestantes es frecuente, debido a la seguridad que muestra dicho examen imagenológico; sin embargo, poco se conoce sobre su efecto en los fetos expuestos a él. Investigaciones realizadas en animales de laboratorio evidenciaron la aparición de defectos oculares en animales expuestos a campos magnéticos de 1,5 Tesla y se indagan los efectos

acústicos sobre el feto, siendo aún escasas y poco concluyentes las evidencias encontradas.⁽²⁵⁾

Las radiaciones ionizantes se clasifican en 2 categorías: ondas electromagnéticas (radiaciones gamma y rayos X) y corpusculares (radiaciones alfa, neutrones y radiaciones beta). Estas radiaciones destruyen rápidamente las células que se encuentran en proliferación. Las provenientes de las explosiones nucleares también son teratogénicas y constituyen un agente mutagénico, que puede resultar en alteraciones genéticas germinales y las subsiguientes malformaciones.⁽²⁶⁾

- Rayos X: La parte inferior del torso de la madre, o sea, el abdomen, el estómago, la pelvis y la parte inferior de la espalda o los riñones pueden exponer al feto a la agresión directa de los rayos x. Estos producen: alteraciones fetales, maternas, de ovogonias del feto hembra (puede ser transmitido a su descendencia), muerte, cáncer en el producto de la concepción y mutaciones en las células germinales transmisibles a la descendencia.^(6,15,27)
- Tomografía axial computarizada (TAC): Aunque supone un enorme avance en el diagnóstico, también utiliza rayos X, lo cual conlleva a un considerable aumento de radiaciones, por lo que se debe extremar la precaución. La sensibilidad de órganos y sistemas a las radiaciones ionizantes y los efectos sobre estos vienen determinados por la denominada Ley de Bergonie - Tribondeau, la cual indica que las células son más sensibles cuanto más jóvenes sean y posean menor periodo cariocinético (o de crecimiento) o menor grado de diferenciación (pluripotencialidad).⁽²⁷⁾
- Hipertermia: Se refiere a una temperatura corporal alta. De manera característica, las temperaturas altas afectan la neurulación y originan defectos en el cierre del tubo neural, tales como anencefalia y espina bífida. Existe un riesgo más elevado de presentar DC en bebés de mujeres expuestas a altas temperaturas en la primera etapa de la gestación. Un estudio⁽⁶⁾ expone mayor riesgo de abortos espontáneos al tener en cuenta posibles asociaciones entre las fiebres altas y las malformaciones como defectos cardíacos y de la pared intestinal.

Teratógenos biológicos

- Agentes infecciosos

Incluyen un cierto número de virus, bacterias y parásitos, que provocan anomalías congénitas. Se destacan: la rubéola (catarata, glaucoma, defectos cardiacos y sordera);^(1,2,6) citomegalovirus (microcefalia, ceguera, retardo mental y muerte fetal); herpes simple (microftalmia, microcefalia y displasia retiniana); varicela (hipoplasia de los miembros, retardo mental y atrofia muscular); virus de inmunodeficiencia humana (microcefalia y retardo del crecimiento); toxoplasmosis (hidrocefalia, calcificaciones cerebrales y microftalmia); sífilis (retardo mental y sordera).^(1,6)Otras secuelas reconocidas en el feto incluyen muerte fetal, retardo en el crecimiento intrauterino, defectos congénitos y retardo mental.^(6,24)

- Virus del Zika (VZIK): La infección por este virus ha ganado relevancia en los últimos años; suele afectar el tejido neuronal del feto (neurotropismo) y causa anormalidades en el neurodesarrollo. Entre las manifestaciones más importantes, que llevaron a la OMS a declararlo como emergencia de salud pública está la microcefalia.^(6,28,29,30)

Un estudio reseñado en la bibliografía consultada recomienda añadir a la lista de infecciones congénitas denominadas comúnmente TORCH (toxoplasmosis, otros [sífilis, varicela-zoster, parvovirus B1], rubéola, citomegalovirus y herpes) el virus del Zika como causante de microcefalia y otras manifestaciones congénitas.⁽³⁰⁾

El VZIK induce síndrome congénito por Zika tras la transmisión del virus de la madre infectada al feto. La infección que ocurre al final del primer trimestre (semanas 7 a la 12) es la que tiene más probabilidad de afectar al feto, si bien se han identificado anomalías tras infecciones incluso a las 18 semanas. Cerca de 30 % de los embarazos en los que las mujeres tienen resultados positivos al virus muestran efectos adversos. La infección por dicho virus produce un patrón único de defectos congénitos en los niños afectados, que incluye: microcefalia intensa con sobreposición de suturas

craneales, piel redundante en el cuero cabelludo y en la parte posterior de la cabeza, así como prominencia del hueso occipital; adelgazamiento de la corteza cerebral con giros anormales y calcificaciones subcorticales; microftalmia y coloboma; contracturas articulares (artrogriposis) y secuelas neurológicas, entre ellas defectos motores y cognitivos.⁽⁶⁾

- Virus del dengue: En los últimos años, la incidencia del dengue en estudios referentes al desarrollo de la gestación y, especialmente la forma clínica dengue hemorrágico, ha preocupado a las autoridades sanitarias de regiones endémicas y epidémicas, puesto que se notifican incidencias de aborto, muerte embrionaria, malformaciones congénitas, altas tasas de morbilidad y mortalidad fetal, partos pretérmino, bajo peso al nacer y dengue neonatal o congénito en productos de gestantes afectadas por la enfermedad. En este caso, el efecto pirógeno de esta afección, de conjunto con la terapéutica empleada y la formación del hematoma retroplacentario, originado por la colección sanguínea extravasada a causa de fenómenos hemorrágicos propios del curso del dengue hemorrágico se potencializan y actúan como coteratógenos, por lo que no se puede demostrar el efecto de cada uno en particular.⁽³¹⁾
- Infección por coronavirus: Dicha infección como MERS-CoV y SARS-CoV durante el embarazo se ha asociado con mayor riesgo de mortalidad materna, aborto espontáneo, parto pretérmino y retraso en el crecimiento intrauterino.⁽³²⁾

La Organización Mundial de la Salud declaró el 11 de marzo de 2020 la presencia de una pandemia por un virus perteneciente a la familia de coronavirus, que ocasionaba una enfermedad denominada COVID-19, debido al virus SARS-CoV-2, acrónimos aprobados por ese organismo para identificar dicha situación epidemiológica.^(33,34)

El riesgo de infección y complicaciones por SARS-CoV-2 para el producto de la concepción no es claro. Existe un gran debate sobre la posible transmisión vertical de la COVID - 19. Se señalan evidencias, tales como presencia en gestantes afectadas de pérdida de embarazo, crecimiento intrauterino retardado y parto pretérmino, interpretadas como pruebas de la transmisión materno - fetal. En cambio, una

revisión sistemática donde se incluye la descripción de 222 recién nacidos de madres con diagnósticos sospechosos o positivos al SARS-CoV-2 mostró que la mayoría eran asintomáticos; 13 tenían resultados positivos para SARS-CoV-2 y 2 con características clínicas moderadas o graves.^(35,36)

Si una de las manifestaciones clínicas de la COVID-19 es la presencia de fiebre, aun cuando no exista transmisión vertical de la enfermedad, que es muy probable, el virus SARS-CoV-2 resulta potencialmente teratogénico.⁽³⁵⁾

- Enfermedades maternas

- *Diabetes mellitus*: Los hijos de madres con *diabetes mellitus* presentan varios riesgos al nacer, entre los cuales se destacan: alteraciones del crecimiento fetal intrauterino, hipoglucemia, prematuridad, asfixia, enfermedad de membrana hialina, malformaciones congénitas (MC) y trastornos metabólicos, tales como hipocalcemia, hipomagnesemia e hiperbilirrubinemia.⁽⁸⁾ Además, se conoce que las alteraciones del metabolismo de los hidratos de carbono durante la gestación aumentan la frecuencia de óbito fetal, mortinatos y macrosomía neonatal. Las mujeres con esta enfermedad poseen un riesgo 3 a 4 veces mayor de que su descendencia presente alguna anomalía congénita, que quienes no la presentan. Entre las deficiencias que pueden manifestar estos recién nacidos se observa aumento del riesgo para los defectos del cierre del tubo neural, cardiopatías y un alto riesgo de disgenesia caudal (sirenomelia).⁽⁶⁾

Se añade además, el riesgo de deformidades tales como, pie baroéquino, dislocación de la cadera y otras, debido al acrecentado crecimiento fetal que restringe a los macrofetos de espacio y movilidad intraútero.⁽⁸⁾

- *Epilepsia*: Es otra enfermedad crónica materna con riesgo de malformaciones estructurales. Últimamente se ha demostrado su relación con defectos de cierre del tubo neural, fisuras labiopalatinas, cardiopatías congénitas e intervención de genes

situados en el cromosoma 6. A ello se deben agregar los riesgos que conlleva la medicación.⁽³⁷⁾

Por otra parte, en el embarazo se señalan múltiples efectos causados por la epilepsia, entre los cuales se destacan: abortos, amenaza de parto pretérmino y malformaciones congénitas; algunas de estas complicaciones se atribuyen al efecto directo de las crisis epilépticas, mientras que otras ocurren por la combinación de la terapia anticonvulsivante y las crisis.⁽³⁸⁾

- Fenilcetonuria: Las mujeres con fenilcetonuria, en quienes existe deficiencia o disminución de la enzima hidroxilasa de fenilalanina, que determina un incremento de las concentraciones séricas de ese aminoácido, se encuentran en riesgo de tener neonatos con discapacidad intelectual, microcefalia y defectos cardiacos.⁽⁶⁾
- Teratogénesis masculina: La edad avanzada del padre es otro factor de mayor riesgo ante algunos tipos de anomalías congénitas estructurales como el síndrome de Down y nuevas mutaciones autosómicas dominantes. Respecto a las mutaciones, los varones transmiten más de ellas a sus hijos que las mujeres; la edad del progenitor es el factor dominante que determina cuántas mutaciones nuevas aparecerán en el hijo.^(6,20)

Consideraciones finales

Gran parte de los defectos congénitos son el resultado de causas multifactoriales. Los agentes teratógenos pueden ser físicos, químicos y biológicos, los cuales provocan alteraciones durante la organogénesis y producen anomalías cromosómicas, deficiencia de implantación del producto de la concepción, aborto del embrión recién formado, malformaciones estructurales, retraso del crecimiento uterino, muerte fetal, disfunción neonatal, anomalías del comportamiento y retraso mental. El dominio de estos conocimientos en los profesionales de la salud contribuirá a mejorar los resultados relacionados con el Programa de Atención Materno Infantil.

Referencias bibliográficas

1. Almeida Campos S. Malformaciones congénitas. La Habana: Instituto Superior de Ciencias Médicas; 2015.
2. De Stefani RR, Böckmann BS, Soska Baldissera GS, Scherer MH, Lüdtke M, Signor ND, et al. Malformações congênicas: principais etiologias conhecidas, impacto populacional e necessidade de monitoramento. Acta méd. Porto Alegre; 2018 [citado 02/04/2021]; 39 (1): 155-84. Disponible en: <https://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-910604>
3. Real Academia Española. Diccionario de la Lengua Española. 2018 [citado 08/06/2019]. Disponible en: <https://dle.rae.es/>
4. Valdés Silva Y, Sánchez Ramírez E, Fuentes Arencibia S. Malformaciones congénitas relacionadas con los agentes teratógenos. Correo cient. méd. 2018; 22(4): 652-66.
5. Moore KL, Persaud TVN, Torchia MG. Embriología clínica. 10 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2016.
6. Sadler TW. Langman. Embriología médica. 14 ed. Madrid: Editorial Wolters Kluwer; 2019: 216-44.
7. Aguilar G, Mazariegos E, Arriola C, Peralta S. Caracterización de pacientes con hijos diagnosticados con malformaciones congénitas. Revista Ciencia Multidisciplinaria CUNORI. 2019 [citado 05/04/2021]; 3 (1): 19-28. Disponible en: <https://revistacunori.com/index.php/cunori/article/view/76/76>
8. Álvarez Gavilán Y, Lantigua Cruz PA, Benítez Cordero Y, Pérez Grenier O, Collazo Acosta E. Defectos congénitos presentes en la descendencia de mujeres diabéticas, obesas e hipertensas. Revgencom. 2020 [citado 21/04/2021]; 13(1): e92. Disponible en: <http://revgenetica.sld.cu/index.php/gen/article/view/92>
9. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud, 2019. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. La Habana: MINSAP; 2020. [Citado 13/03/2020]. Disponible en: <https://files.sld.cu/bvscuba/files/2020/05/Anuario-Electr%03%b3nico-Espa%03%b1ol-2019-ed-2020.pdf>

10. Motta IM. Promoción de salud. La importancia de conocer los factores teratogénicos que afectan el SN. Revista Digital Prospectivas en Psicología. 2019 [citado 21/04/2021]; 3 (2): 33. Disponible en: https://www.kennedy.edu.ar/wp-content/uploads/2019/10/2019_07_Revista-Prospectiva_carta.pdf#page=33
11. Sandoval Paredes J, Sandoval Paz C. Uso de fármacos durante el embarazo. Horiz. Med. 2018 [citado 02/05/2021]; 18 (2): 71-9. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-558X2018000200011&lng=es
12. Toapanta Guamán ADR, Gamboa Santana KE. Efecto teratogénico de la exposición a fármacos u otras sustancias químicas en niños con defectos congénitos nacidos en el hospital Matilde Hidalgo de Prócel. [Tesis]. Guayaquil: Universidad de Guayaquil; 2019 [citado 20/04/2021]. P. 79. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/40985>
13. Santos Solís M, Vázquez Martínez VR, Torres González CJ Torres Vázquez G, Aguiar Santos DB, Hernández Monzón H. Factores de riesgo relevantes asociados a las malformaciones congénitas en la provincia de Cienfuegos, 2008-2013. Medisur. 2016 [citado 17/04/2021]; 14 (6): 737-47. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2016000600009&lng=es
14. Chuaqui B, González B. Mecanismo de acción de los teratógenos. En: Manual de patología general. Santiago de Chile: Universidad Católica de Chile; 2002 [citado 20/04/2021]. Disponible en: http://publicacionesmedicina.uc.cl/PatologiaGeneral/Patol_120.html
15. Carlson BM. Embriología humana y biología del desarrollo. 6 ed. España: Elsevier; 2019.
16. Hidalgo Collazos MM, Salas Frías S, Cazorla Luque C. Anomalías congénitas de origen ambiental y consecuencias: Teratógenos. En: Salud y cuidados durante el desarrollo. 2017 [citado 13/04/2021]. p. 5. Disponible en: https://www.formacionasunivep.com/Vciise/files/libros/LIBRO_5.pdf#page=139
17. Martínez FM. Defectos congénitos en España. 10 años de vigilancia epidemiológica. Madrid: Ministerio de Sanidad y Consumo; 2017: 13-6.

18. Valle Partida A, Padrón Arredondo G. Asociación de defectos vertebrales, ano imperforado, atresia esofágica con fístula, tráqueo esofágica y polidactilia (VACTERL) relacionada con carbamazepina. Salud Quintana Roo. 2018 [citado 13/04/2021]; 11(39):13-5. Disponible en: <https://salud.qroo.gob.mx/revista/revistas/39/PDF/2.%20ASOCIACI%C3%93N%20VACTERL%20CARBAMAZEPINA.pdf>
19. Hartmann S, Brors O, Bock J, Blomhoff R, Bausch J, Wiegand UW, et al. Exposure to retinoic acids in non-pregnant women following high vitamin A intake with a liver meal. Int J Vitam Nutr Res. 2005; 75(3):187-94.
20. Valdés Valdés A, Pérez Núñez HM, García Rodríguez RE, López Gutiérrez AJV. Alteraciones del desarrollo. En: Embriología humana. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010. p. 73-85.
21. García Algar O, Mendoza R. Consumo de alcohol en el embarazo. Madrid: Ediciones Diaz de Santos; 2021 [citado 13/04/2021]. Disponible en: <https://www.editdiazdesantos.com/wwwdat/pdf/9788490521519.pdf>
22. Favier Torres MA, Ávila García N, Rivero Torres J. Malformaciones congénitas por consumo de alcohol durante la gestación. 2020 [citado 13/04/2021]. Disponible en: <http://drogodependencia2020.sld.cu/index.php/drogodependencia/2020/paper/viewFile/33/25>
23. Maggiolo J. Tabaquismo durante el embarazo. Neumol Pediátr. 2011 [citado 13/04/2021]; 6 (1): 12-5. Disponible en: <http://respiralibre.cl/site/wp-content/uploads/2016/07/SOCHINEP-Rev-Neumo-Ped-1-2011-Tabaco.pdf#page=16>
24. Rodríguez M, Tamayo Fernández M, Rivadeneira F. Agentes teratogénicos y teratogenicidad. Colección Derecho a vivir en desventaja. Folleto No. 10; Bogotá: Universidad Javeriana; 2017 [citado 15/04/2021]. Disponible en: <https://www.javeriana.edu.co/documents/5782625/5901279/10+-+Teratogeno.pdf/8d22feb3-096b-4ddf-b31c-94a9bba1357c>

25. Bastidas Rosas D, López H, Fernández N. ¿Es teratogénica la resonancia magnética durante el embarazo? Revisión de la literatura. Urol Colomb. 2017 [citado 15/04/2021]; 26 (3): 198-207. Disponible en: <https://repository.javeriana.edu.co/bitstream/handle/10554/49620/S0120789X17300540.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
26. Cortina Orts H. Exploraciones con rayos X ¿Por qué tantas precauciones? Valencia: Hospital Infantil La Fe; 2018.
27. Aguilera C, Gimeno V. Riesgo de las radiaciones ionizantes durante el embarazo. Med Clin (Barc). 2008 [citado 15/04/2021]; 131: 631-2. Disponible en: <http://www.sietes.org/buscar/cita/84471>
28. Chaves Loaiza E, Silva Díaz RF, Solis Solis JB. Virus del Zika en el embarazo. Revista Médica Sinergia. 2020 [citado 15/04/2021]; 5 (7): 1-11. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/pdfs/sinergia/rms-2020/rms207f.pdf>
29. Rodríguez Moyano JD. Asociación entre microcefalia e infección por virus del Zika en gestantes pertenecientes a una EPSS, Colombia 2017. [Tesis]. Barranquilla: Universidad del Norte; 2019 [citado 15/04/2021]. Disponible en: <http://manglar.uninorte.edu.co/bitstream/handle/10584/8555/72292456.pdf.pdf?sequence=1>
30. Hernández Martínez L, Vera Gil A. Virus del Zika y microcefalia. Zaragoza: Universidad de Zaragoza, Facultad de Medicina; 2017 [citado 15/04/2021]. Disponible en: <https://zaguan.unizar.es/record/65529#>
31. Ferrer Casero EA, Wilson Correa T, Guerrero Arranz J, Moya González N. Dengue y factores teratogénicos. Reporte de un paciente. Correo cient. méd. 2017 [citado 15/04/2021]; 21(3): 908-16. Disponible en: <http://www.revcoemed.sld.cu/index.php/cocmed/article/view/2407/1130>
32. Cupul Uicab LA, Hernández Mariano JÁ, Vázquez Salas A, Leyva López A, Barrientos Gutiérrez T, Villalobos Hernández A. Covid-19 durante el embarazo: revisión rápida y metaanálisis. Salud Pública Mex. 2021 [citado 18/04/2021]; 63 (2): 242-52. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33989487/>

33. Acosta Torres JR, Acosta Batista B, Pérez Cutiño M, Rodríguez Prieto M. Infección por el virus SARS-CoV-2 y sus consecuencias en embarazadas y recién nacidos. Rev. cuban. pediatr. 2020 [citado 18/04/2021]; 92 (supl. especial): e1189. Disponible en: <http://www.revpediatria.sld.cu/index.php/ped/article/view/1189/623>
34. The Society for Maternal-Fetal Medicine, Dotters Katz S, Brenna H. Coronavirus (COVID-19) y embarazo: lo que necesitan saber los subespecialistas en medicina materno-fetal. 2020 [citado 18/04/2021]. Disponible en: <https://blumcare.com/wp-content/uploads/2020/04/Society-for-Maternal-Fetal-Medicine-COVID-19-embarazo.pdf>
35. Morales Peralta E, Álvarez Fornaris MA. COVID-19: aspectos relacionados a la susceptibilidad genética y defectos congénitos. Rev. habanera cienc. méd. 2020 [citado 04/04/2021]; 19 (5): e3595. Disponible en: <http://www.revhabanera.sld.cu/index.php/rhab/article/view/3595>
36. Duran P, Berman S, Niermeyer S, Jaenisch T, Forster T, Gomez Ponce de Leon R, et al. COVID-19 and newborn health: systematic review. Rev Panam Salud Publica. 2020; 44 [citado 18/04/2021]. e54. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7241573/>
37. Robetr E, Reuvers M, Schaefer C. Antiepileptic. En: Schaefer CH, ed. Drugs during pregnancy and lactation. Amsterdam: Elsevier; 2001: 46-57.
38. Gomez Sambucetti MN. Epilepsia y embarazo. Montevideo: Universidad de la República de Uruguay; 2019 [citado 15/04/2021]. Disponible en: https://www.ginecotologicab.hc.edu.uy/images/Epilepsia_y_embarazo.pdf

Conflictos de intereses

Los autores no declaran conflictos de intereses.

Contribución de los autores

Sandra Yiset Calzadilla Lara. Concepción y asesoramiento del trabajo. Redacción y aprobación de la versión presentada (40 %)

Aylén Uriarte Nápoles. Búsqueda y revisión de la bibliografía, actualización del tema. Redacción y aprobación de la versión presentada (35 %)

Farah María Ricardo Saint Félix. Metodología y análisis del trabajo. Redacción y aprobación de la versión presentada (15 %)

Cecilia Melian Savignón. Metodología del trabajo. Aprobación de la versión presentada (10 %)



Esta obra está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento-NoComercial 4.0 Internacional](https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/).