

COLECCIÓN
DERECHO A VIVIR EN DESVENTAJA

FOLLETO N° 10



AGENTES TERATOGENICOS
Y TERATOGENICIDAD

COLECCIÓN
DERECHO A VIVIR EN DESVENTAJA

FOLLETO # **10**

AGENTES TERATOGENICOS
Y TERATOGENICIDAD

AUTORES:

Marcela Rodríguez., Biol.
Martalucia Tamayo Fernández, MD, MSc
Fernando Rivadeneira., MD, MSc

EDITORA DE LA COLECCIÓN:

Martalucia Tamayo Fernández, MD, MSc
Medica Genetista
Profesora Asociada Instituto de Genética Humana

INDICE

PRESENTACIÓN

- I. Que es un teratógeno?
- II. Epidemiología Y Etiología de las malformaciones congénitas.
- III. Mecanismos de producción de las malformaciones congénitas
- IV. Tipos de defectos congénitos
- V. Agentes Teratogénicos
- VI. Mecanismos de Acción Teratogénica
- VII. Consideraciones generales sobre teratogenicidad
- VIII. Categorías de los Agentes Teratogénicos
- IX. Prevención y Tratamiento
- X. Línea de Información Teratogénica
- XI. Referencias
- XII. Otros números de la colección

PRESENTACIÓN

El tema de los efectos teratogénicos muchas veces va de la mano del tema de los defectos congénitos, debido a que la mayoría de los agentes teratogénicos los producen. Recordemos que congénito define cualquier situación presente al nacimiento, la que no necesariamente es genética.

En la literatura mundial se ha estimado que aproximadamente el 3% de los recién nacidos vivos presenta alguna anomalía congénita que requiere atención médica y que, de estos, uno de cada tres tiene una condición que amenaza su vida. De la misma forma, se sabe en la actualidad que cerca de la mitad de los ingresos hospitalarios en pediatría se atribuyen a algún tipo de malformación congénita. Más allá del impacto que dichas malformaciones tienen para la epidemiología y la salud pública, es importante considerar los complejos problemas sociales que surgen alrededor de cada nuevo nacimiento con defectos congénitos. Para la familia y su médico tratante, la primera pregunta a contestar frente a esta situación, es la explicación etiológica del problema: ¿A qué se debió?, ¿Cuál fue la causa?

Otro aspecto es la ansiedad generada por el posible contacto durante el embarazo con un agente o evento potencialmente inductor de malformaciones. La capacidad malformativa de esos agentes es lo que se ha denominado “*teratogenicidad*”. Sin embargo, pueden ocurrir asociaciones producto del azar, como la presencia de malformaciones congénitas y la exposición durante el embarazo a diversos agentes (medicamentos, químicos, agentes infecciosos, agentes físicos o desórdenes metabólicos de la madre), lo que evidentemente hace difícil una aproximación clara al problema. Lo importante en todo caso, está en demostrar si se trata de una relación causal (causa-efecto) o de una relación casual.

La evaluación de una potencial “teratogenicidad” en cada situación particular, debe incluir un mínimo conocimiento de sus mecanismos, sus riesgos y las diversas consideraciones relevantes a la práctica médica, para así, poder realizar un enfoque apropiado. Por esta razón, la Colección “**DERECHO A VIVIR EN DESVENTAJA**” ha decidido dedicar este número a los agentes teratogénicos y a la teratogenicidad.

Editora de la Colección

I. ¿QUÉ ES UN TERATOGENO?

Se define TERATOGENO como “*todo agente ambiental capaz de desviar el desarrollo hacia la anormalidad*”. El desarrollo embrionario y fetal normal puede ser alterado por diversos factores externos, como agentes físicos, químicos o biológicos, los que al inducir alguna anormalidad suelen ser causa de defectos congénitos y por ello se les ha denominado **teratógenos** (del griego *teratos*, “monstruo” y *genos o génesis*, “nacimiento u origen”)¹².

Las anomalías congénitas son alteraciones estructurales o funcionales presentes al nacimiento, que pueden ser de origen genético, adquirido o la combinación de ambos factores.

- **¿Por qué estudiar las malformaciones congénitas?** Porque suelen ser tan sumamente frecuentes, que siempre deben ser tenidas en cuenta. Las causas de mortalidad neonatal en 1990 arrojaron los siguientes datos:

1. Defectos congénitos:	21%
2. Bajo peso	18%
3. S.I.D.S.	12%
4. Otras causas juntas	48%

II. EPIDEMIOLOGIA Y ETIOLOGIA DE LAS MALFORMACIONES CONGÉNITAS

Aunque la vigilancia de las malformaciones congénitas sigue vigente en la mayoría de los países, en nuestro medio contamos con muy poca información al respecto y pocos programas que estudien este tipo de situaciones. La marcada variabilidad de los datos disponibles sobre las malformaciones congénitas, demuestra que esta información debe ser controlada y dirigida por grupos de trabajo expertos en el tema.

La mayoría de los análisis concluyen que el origen del 60-70% de las malformaciones humanas es desconocido. La literatura mundial muestra cifras como estas:

1. Factores Citogenéticos	5%
2. Factores genéticos (mendelianos) y mutaciones génicas	15-20%
3. Factores desconocidos (poligénicos, multifactoriales, sinergia, errores, etc)	65-70%

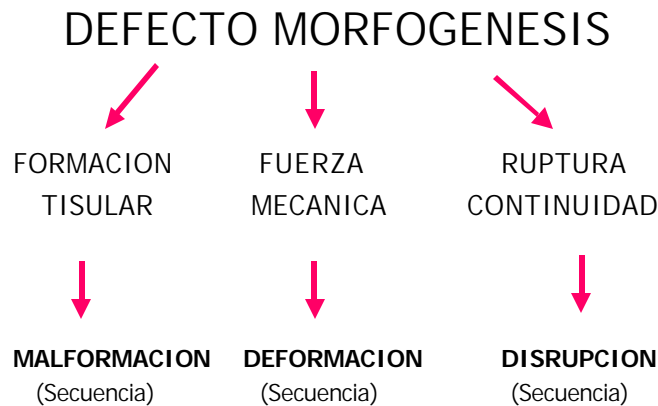
Se sabe que algunos medicamentos y químicos contribuyen a aumentar un pequeño porcentaje de malformaciones. En general se piensa que las etiologías más claras suelen ser causas exógenas, tales como:

1-Infeción materna in útero	3%
2-Patología materna en el embarazo (Fenilcetonuria, diabetes, tabaquismo, alcoholismo, desnutrición)	4%
3-Fuerzas externas in útero	2%
4-Medicamentos, químicos, irradiación hipertermia	1%

III. MECANISMOS DE PRODUCCION DE LAS MALFORMACIONES CONGÉNITAS

Cabe recordar que cualquier anomalía en la formación normal de un feto es denominada "DISMORFOGENESIS". Esos defectos en la morfogénesis pueden ser explicados por alteraciones en la formación tisular, por fuerzas mecánicas o por ruptura de la continuidad del tejido. Por otra parte, cualquier alteración en la morfogénesis, se puede presentar como una malformación, una deformación, una disrupción o una displasia, como se aprecia en la siguiente gráfica. [Gráfica No.1].

GRAFICA No. 1



Ahora bien, entendamos qué significa cada uno de esos términos:

- **MALFORMACIÓN:**

Es un término reservado para los cambios permanentes ocurridos durante la vida intrauterina, producidos por una anomalía intrínseca del desarrollo de alguna estructura del cuerpo. Podría ser debido a errores en la proliferación celular, en la diferenciación, migración, o incluso en la programación de la muerte celular y en la comunicación intercelular.

- **DEFORMACIÓN:**

Se refiere a las alteraciones causadas por un mecanismo de presión inusual sobre el feto en desarrollo. Puede ser ocasionado por la posición del bebé, por anomalías uterinas, por presión de otro feto en los casos de embarazos múltiples, por escasez de líquido amniótico o incluso, por anomalías neurológicas intrínsecas que no permitan un normal movimiento articular o muscular del bebé.

- **DISRUPCIÓN:**

Afecta estructuras que venían teniendo un desarrollo normal. Un agente externo puede causar daño o destrucción de tejido con muerte celular, usualmente en una zona claramente limitada que no corresponde a un área embriológica específica; por eso, las áreas aledañas suelen estar bien desarrolladas. Los agentes disruptivos pueden ser mecánicos (como en el

caso de las bandas amnióticas), infecciones virales intrauterinas (herpes o rubéola), o isquemia tisular.

- DISPLASIA:

Se refiere a un defecto estructural que resulta de una organización celular anormal o función alterada, que como norma, sólo compromete un mismo tipo de tejido en todo el cuerpo. La mayoría de estos defectos son causados por genes mutados que afectan vías intracelulares o metabólicas intermedias. Las displasias no suelen presentar anomalías grandes evidentes desde el nacimiento y suelen ir apareciendo gradualmente durante los primeros años de vida, agravándose más con el paso de los años¹³.

IV. TIPOS DE DEFECTOS CONGÉNITOS

Los defectos congénitos pueden presentarse de muy variadas maneras. Pueden estar solos o acompañados de otras alteraciones; en estos casos, la asociación puede ser al azar o puede tomar un patrón específico recurrente. Esto es lo que se conoce como defectos aislados o múltiples. Por otra parte, la severidad de ellos nos permite clasificarlos como anomalías mayores o menores. Analicemos estos términos:

- **Anomalía Menor y Anomalía Mayor:**

Un defecto congénito MAYOR, puede ser definido como un defecto que de no ser corregido compromete significativamente el funcionamiento corporal normal, o que reduce la expectativa normal de vida. Ejemplos de esto pudieran ser la estenosis pilórica, el labio y paladar hendido o las cataratas. Se cree que alrededor del 3% de los recién nacidos presentan alguna anomalía congénita mayor. Esta cifra puede subir a un 5 o 6%, dado que algunas anomalías no son evidentes desde el nacimiento y sólo presentan alteraciones funcionales un poco más tarde.

La anomalía MENOR es aquella alteración que tiene primariamente una significación cosmética, pero no compromete tan seriamente la forma o funcionalidad corporal. Suelen encontrarse en menos del 4% de los individuos normales, por lo general son aisladas y pueden presentarse en familias, frecuentemente con patrón de herencia autosómico dominante. Se estima que

en el 13% de los bebés recién nacidos se diagnostica una anomalía menor. Menos del 1 % de ellos tienen dos anomalías no relacionadas y aproximadamente, 1 de cada 2000 presenta simultáneamente tres anomalías menores no relacionadas. Sin embargo, en todo recién nacido que tenga tres o más anomalías menores, debe considerarse la presencia de un síndrome dismórfico. En la gráfica 2 veamos la clasificación mencionada.

Lo más importante es saber diferenciar entre una anomalía menor y una variante normal. El término "variante normal", por su parte, se aplica a aquellos hallazgos físicos que caen en el espectro de la configuración normal del ser humano, pero que no son los que suelen estar presentes en la gran mayoría de las personas.

GRAFICA No. 2

CLASIFICACION ANOMALIAS	
MENORES	MAYORES
MÚLTIPLES	SINDROME
AISLADAS	SECUENCIA COMPLEJO
	ASOCIACION
	ANOMALIAS AISLADAS

- **Anomalía aislada Y Anomalía múltiple:**

La mayoría de las anomalías son aisladas y afectan solamente una parte del cuerpo. Esto significa que ocurre un defecto localizado, pero el resto del desarrollo embriológico sigue normal. Clínicamente se observa en el paciente un sólo defecto que puede ser menor o mayor, siendo todo lo demás normal. Eventualmente puede encontrarse algún otro defecto mínimo sin que esto implique compromiso serio corporal o intelectual.

Las anomalías múltiples estructurales que ocurren simultáneamente en la misma persona, tienen implicaciones diferentes, tanto en etiología como en pronóstico. Por regla general, dos anomalías mayores suelen ir asociadas a otras anomalías menores; dicha combinación de defectos puede ocurrir al azar, pero a veces conforma patrones específicos.

Dentro de las anomalías *múltiples*, pueden considerarse las llamadas asociaciones, complejos, secuencias y síndromes. Veamos:

- ASOCIACIÓN:

Se refiere a una combinación no al azar de diferentes anomalías. En esta, los componentes individuales suelen presentarse juntos con más frecuencia de lo esperado por simple azar. Con frecuencia las asociaciones de defectos congénitos suelen designarse con acrónimos formados por las letras iniciales de los hallazgos clínicos; por ejemplo, la asociación de VATER o VACTERRL se refiere a defectos Vertebrales, Anales, Traqueo-Esofágicos, Anomalías Radiales, e incluso daños Cardíacos o Renales.

- COMPLEJO:

Hace referencia a anomalías de diferentes estructuras, las cuales están en la misma región corporal durante el desarrollo embriológico. Algún evento externo afecta evidentemente todas las estructuras en forma simultánea, debido a la proximidad anatómica.

- SECUENCIA:

Es cuando una anomalía única da lugar a una *cascada* de eventos de cambios estructurales que aparentemente no están relacionados unos con otros. Por regla general, el defecto original suele ser una malformación. El ejemplo más claro es la secuencia de alteración del tubo neural, en la cual ocurre primariamente una falla en el cierre del tubo neural primitivo, permitiendo la formación de un meningocele, asociando como consecuencia hidrocefalia y diversos grados de alteraciones cerebrales, parálisis de los miembros inferiores, etc.

- SÍNDROME:

La palabra síndrome se aplica al conjunto de cosas que "suelen ir siempre juntas". Un síndrome dismórfico tiene un patrón específico de anomalías congénitas que se presentan siempre simultáneas en la misma forma en todos los afectados, conformando un cuadro clínico que es perfectamente reconocible y diferenciable de otros. La mayoría de los síndromes están conformados por una o dos anomalías mayores, con un número variable de anomalías menores. Ninguno de ellos es diagnóstico por separado, pero la constelación de signos si es típica y diagnóstica de cada síndrome.

En la gráfica No. 3 se presentan los ejemplos más frecuentes de anomalías observadas en los seres humanos.

GRAFICA No. 3

CLASIFICACION ANOMALIAS

MAYORES

MENORES

<ul style="list-style-type: none"> • ANENCEFALIA • LABIO-PALADAR HENDIDO • CARDIOPATIA • ESTENOSIS PILORICA • MIELOMENINGOCELE • HIDROCEFALIA • LUXACION DE CADERA • PIE ZAMBO EQUINOVARO 	<ul style="list-style-type: none"> • FRENTE PROMINENTE • DEPRESIONES DEL PALADAR • PEZON SUPERNUMERARIO • HERNIA UMBILICAL • ARTERIA UMBILICAL UNICA • HIDROCELE - HIPOSPADIAS • ESTENOSIS ANAL • NEVUS • REMOLINO MULTIPLE • SINDACTILIA
---	---

• CAUSAS DE LAS MALFORMACIONES CONGENITAS

Tabla 1.

Posibles causas de malformaciones congénitas y sus frecuencias en humanos.¹

Supuesta causa		Porcentaje Total
Genética	Enfermedad genética autosómica (monogénica)	15-20
	Citogenética (anormalidades cromosómicas numéricas o estructurales)	5
Desconocida	Poligénica	65
	Multifactorial (interacción genes-ambiente)	
	Errores espontáneos en el desarrollo	
	Interacción sinérgica de teratógenos	
Ambiental	Condiciones maternas: Diabetes, deficiencia nutricional, medicamentos y sustancias adictivas	4
	Infecciones maternas: rubéola, toxoplasmosis, varicela	3
	Problemas mecánicos: (deformación), constricción del cordón	1-2
	Químicos, medicamentos, radiaciones, hipertermia	Menos de 1
	Exposición pre-concepción: Excluyendo mutágenos y agentes infecciosos	0

¹ Tomado de Saunders, Clinics in perinatology. Teratology. Sept. 1986. 13-3

V. AGENTES TERATOGENICOS

Ya hemos dicho que algunos agentes externos o internos pudieran actuar como posibles o seguros teratógenos en los seres humanos. Eso significa que son capaces de producir anomalías que se identifican desde el nacimiento. De manera que ante todo niño con alguna alteración congénita, debe identificarse cuál es el defecto más temprano, se debe ubicar el momento crítico de la morfogénesis, se debe definir si es un defecto aislado o múltiple y si corresponde o no a un síndrome. Finalmente, se debe determinar el tipo de agente externo implicado y por supuesto, debe demostrarse su relación causa-efecto para explicar las alteraciones encontradas.

Ahora bien, no todos los agentes son iguales ni actúan de idéntica manera. Los agentes teratogénicos pueden ser agrupados dentro de cuatro categorías mayores según su naturaleza.

- **Clasificación de los Agentes teratogénicos:**

- 1- Agentes Biológicos (infecciosos)
- 2- Agentes físicos (radiaciones, temperatura)
- 3- agentes Químicos (Medicamentos y otras sustancias)
- 4- Metabolismo maternal (enfermedades maternas) y factores genéticos.

1- Agentes Infecciosos:

Los agentes infecciosos con potencialidad de atacar los fetos in-útero, son los virus, bacterias y parásitos. Efectos reconocidos en el feto incluyen muerte fetal, retardo en el crecimiento intrauterino, defectos congénitos y retardo mental. La patogénesis de estas anomalías puede generalmente ser atribuidas a una invasión directa del feto, produciendo inflamación del tejido fetal y muerte celular. Muchos, si no todos estos defectos, son disruptivos.

Si el agente es capaz de producir una invasión directa al sistema nervioso central, podría causar microcefalia, calcificaciones cerebrales, retardo mental, desórdenes del desarrollo motor, alteraciones del tono muscular y deficiencias visuales y/o auditivas. No es infrecuente que estas deficiencias sensoriales se encuentren asociadas a defectos neurológicos severos. La infección prenatal por un agente infeccioso suele producir prematuridad, retardo en el crecimiento intrauterino, ictericia, cardiopatía y otras múltiples alteraciones. Algunos de estos agentes infecciosos teratogénicos más frecuentes, son el virus de la

rubéola, citomegalovirus, herpes simple, Varicela-Zoster. Otras infecciones frecuentes son la sífilis y las causadas por micoplasmas. Dentro de los parásitos, se conoce muy bien la infección por toxoplasma.

2.- Agentes físicos:

Existe una amplia variedad de agentes físicos que son potencialmente teratogénicos. Dentro de los más importantes se incluyen la radiación ionizante (puede tener efectos teratogénicos, mutagénicos o carcinogénicos), factores mecánicos y el aumento excesivo de temperatura. Con respecto a las radiaciones bajas de energía como las ondas sonoras, microondas, unidades de video-juegos o ultrasonido, hasta el momento no se ha podido demostrar su efecto causal de malformaciones, por lo que no se consideran realmente teratogénicas⁵.

3.- Medicamentos y agentes químicos:

Existe en los Estados Unidos una entidad reguladora del uso de los medicamentos, conocida como la FDA. Dicha entidad se dedica a recopilar toda la información posible sobre cada sustancia química empleada como medicamento y ella misma avala o prohíbe su uso en humanos. Según el riesgo de teratogenicidad de cada uno, la FDA les ha asignado una categoría denominada con las letras "A, B, C, D, o X". La tabla No 2 muestra esta clasificación de los factores de riesgo:

Tabla 2
Clasificación de los medicamentos según teratogenicidad²

Tipo A	Los estudios de estos medicamentos indican un riesgo inocuo.
Tipo B	Medicamentos inocuos en animales, pero sin estudios en humanos
Tipo C	Efecto positivo en animales, pero sin estudio en humanos
Tipo D	Asociado a defectos en humanos, pero el uso implica más beneficios que riesgos
Tipo X	Estudios en humanos confirman que los riesgos de anomalías son mayores que los beneficios. Se contraindica definitivamente el uso del medicamento ³ .

Desde el desastre de la thalidomida, toda la atención ha sido enfocada hacia el papel de los medicamentos y agentes químicos del ambiente a los cuales una

² Tomado de Shepard. Catalog of teratogenic agents.

³ Briggs, A reference guide to neonatal and risk: Drugs in pregnancy and lactation.1996.

mujer embarazada puede estar expuesta. Algunos reportes sugieren que un número grande de mujeres embarazadas toman tres o cuatro medicamentos prescritos o no prescritos.

Muchos de los mecanismos patogénicos por los cuales algunos medicamentos y agentes ambientales producen defectos al nacer, hasta ahora comienzan a ser entendidos. Esos mecanismos posiblemente incluyen desorden en el crecimiento celular, control de muerte celular señalización celular y alteraciones en otros procesos morfogénicos básicos. Muchos de ellos pudieran actuar mediante la destrucción de tejidos o la muerte celular.

4.- Factores metabólicos y genéticos de las madres:

Las enfermedades maternas que alteran su metabolismo normal, pueden tener efectos directos en el feto, dado que se comportan como posibles alteradores del ambiente intrauterino fetal. De importancia en esta categoría tenemos la Diabetes Mellitus y la Fenilcetonuria¹³.

Por otra parte, deben tenerse en cuenta los factores genéticos maternos que pudieran ser causales de alteraciones fetales. No profundizaremos mucho en este punto, pero sí consideramos importante recordar que actualmente se conoce un poco más sobre los genes del desarrollo, lo que ha dado alguna claridad a la etiología y patogenia de ciertas alteraciones congénitas.

- **¿Qué son los genes del desarrollo?**

Se sabe por ejemplo que, en el desarrollo fetal humano existen tres genes o grupos de genes principales que controlan diversos aspectos básicos de la morfogénesis normal. Estos son: El HOX, el PAX y el Zinc-Fingers.

- *Familia Homeobox (HOX)*: Es una secuencia de 180 pares de bases conservadas, tiene cuatro clusters en humanos, codifica para los factores de transcripción del destino celular y el crecimiento axial e interviene en la correlación temporo-espacial.
- *Familia Paired Box (PAX)*: Es una secuencia conservada que codifica para 130 aa y también para factores de transcripción. Se conocen 8 genes en humanos y se sabe por ejemplo que, el gen PAX3 es causal del síndrome de Waardenburg.
- *Familia Zinc-Fingers*: Son residuos de Cisteína con ion de Zinc. Los genes que codifican para las proteínas del complejo tienen papel regulatorio (genes

reguladores o modificadores) y un ejemplo de ellos, es el causal del Tumor de Wilms y la Cefalo-sindactilia.

VI. MECANISMOS DE ACCION TERATOGENICA

Para evaluar el riesgo de la exposición a un agente teratogénico en particular, se deben considerar ciertos principios básicos acerca del mecanismo de acción de los teratógenos. Es bien claro que existen diversos factores que influyen en el posible efecto de un agente. De manera que no es lo mismo estar expuesto en los primeros días o en el primer trimestre del embarazo que al final, ni es lo mismo recibir una dosis alta que una dosis baja, ni es igual recibir sólo un agente que dos o mas, como tampoco es igual el efecto en todas las personas. Veamos esos aspectos en detalle:

1. Fases susceptibles durante el desarrollo:

Los estadios del desarrollo no son todos igualmente susceptibles de sufrir daño por un agente externo. El periodo más sensible ocurre durante la organogénesis en el primer trimestre del embarazo, cuando hay una alta diferenciación y migración celular. La exposición del embrión durante este periodo crítico probablemente lleve a una malformación. Existen pues, varios puntos importantes a considerar.

- a) Las primeras dos semanas de embarazo corresponden al período de pre-implantación y pre-diferenciación del desarrollo embrionario. La exposición a los agentes teratogénicos durante este período **no** produce anomalías congénitas y eso tiene dos explicaciones posibles: Es muy probable que una exposición altamente considerable resulte en un severo y absoluto daño del embrión, haciendo que no se implante y que se pierda sin que la madre llegue a saber siquiera que hubo fecundación. Es decir, que la pérdida pase inadvertida. Otra posible explicación es que, como se carece de una unidad fetoplacentaria, las concentraciones tóxicas del teratógeno en el feto llegan a ser realmente bajas. De todo esto queda claro que en estas dos primeras semanas del embarazo sucede el fenómeno del "Todo o Nada"; es decir, que se afecta tanto que se pierde el embrión o simplemente no le pasa nada y el embarazo sigue su curso normal.
- b) Los estudios en animales y en humanos han mostrado que la mayoría de los agentes teratogénicos tienen un tiempo de acción muy específico y restringido según cada especie. Para muchos teratógenos ese tiempo de

acción es bastante estrecho, como sucede por ejemplo con la Talidomida, que sólo es teratógena en el embrión si se usa entre los días 21 y 36 después de la concepción. Algo de esas fases especiales se aprecia en la gráfica no 4.

- c) Finalmente es bueno considerar que algunos sistemas orgánicos, como el Sistema Nervioso Central o el ojo, mantienen su crecimiento y diferenciación durante casi toda la gestación e incluso, después del nacimiento; por consiguiente, los efectos del teratógeno pueden ocurrir en cualquier momento durante el embarazo o durante la lactancia.

GRAFICA No. 4⁴



En la gráfica No. 5, se aprecian los sistemas más lábiles que otros y eso es otro aspecto a tenerse en cuenta para el estudio de la teratogenicidad.

GRAFICA No. 5⁵

⁴ Tomada de: Bernal Jaime E. "Genética Clínica Simplificada". 1995. Editorial PREGEN.

⁵ Tomada de: Bernal Jaime E. "Genética Clínica Simplificada". 1995. Editorial PREGEN.

PERIODOS CRITICOS EN LA ORGANOGENESIS

	SEMANAS												
	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	
ABDOMEN										■	■		
CEREBRO		■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	■	
CORAZON			■	■	■	■	■	■					
DIENTES						■	■	■	■	■	■		
EXTREMIDADES			■	■	■	■	■	■					
LABIOS					■	■							
OIDOS						■	■	■	■	■	■	■	
OJOS			■	■	■	■	■						
PALADAR										■	■	■	

2.- Bases genéticas que determinan la susceptibilidad a teratógenos

Que los seres humanos no reaccionamos todos igual a las mismas cosas, es algo que ya sabemos. En buena parte, las diferencias genéticas de cada uno son las que hacen que cada cual sea más o menos susceptible a la exposición a determinados agentes. Diversos estudios en animales han mostrado una marcada diferencia en la susceptibilidad al daño teratogénico entre las especies e incluso, entre los miembros de una misma especie incluyendo a los humanos. Esto ayuda a explicar porque ningún teratógeno humano conocido causa daño en el 100% de los embarazos expuestos. Aunque los estudios experimentales en animales son muy útiles para la comprensión de los mecanismos de teratogénesis, no todos los resultados de estos estudios pueden ser aplicados directamente a los humanos¹³.

3.- Relación dosis-respuesta en los efectos teratogénicos

En las etapas iniciales de la teratología se pensó que el embrión y el feto estaban protegidos de cualquier exposición que ocurriera en las madres, debido a la presencia de una barrera feto-placentaria, pero hoy en día se sabe que muchas sustancias o agentes pasan relativamente fácil esta barrera. Se ha determinado que sólo los compuestos con pesos moleculares mayores de 1000, no cruzan la placenta¹³. De manera que el efecto que la barrera placentaria pueda tener, determina una mayor o menor exposición fetal.

Por otra parte, la dosis recibida por la madre es un factor determinante. La evidencia indica que existe un límite, por debajo del cual no se produce efecto adverso alguno en el feto. Esto es lo que se llama la **Hipótesis del Umbral**. Por encima de esa dosis determinada como umbral, se comienzan a

observar los efectos teratogénicos de medicamentos, químicos y agentes físicos. Desafortunadamente, para muchos de los teratógenos humanos, el umbral de dosis no ha sido determinado aún.

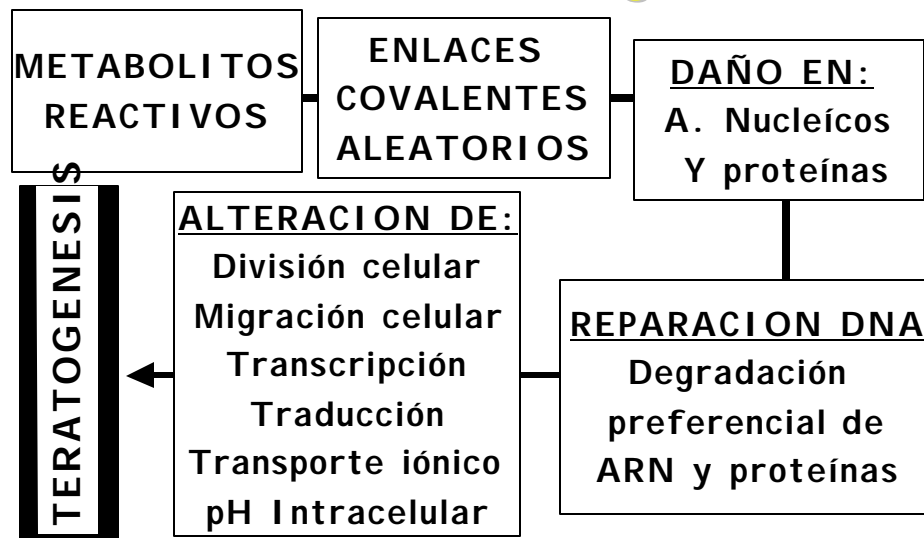
4.- Efectos teratogénicos: Muerte fetal o embrionaria, retardo de crecimiento y patrones distintivos de malformación.

Los teratógenos actúan interfiriendo el crecimiento celular embrionario y fetal, así como la proliferación, migración y diferenciación celular. Este proceso ocurre a través de la interacción del agente con un receptor o receptores específicos de los estadios susceptibles del desarrollo. Las manifestaciones más comunes de teratogenicidad suelen ser deficiencias en el crecimiento prenatal o muerte del organismo en vía de desarrollo. Por otra parte, se ha podido identificar un patrón de malformación específico para cada teratógeno, lo que parece estar explicado por el hecho de que varios de ellos pudieran actuar a través de las mismas vías metabólicas, produciendo entonces modelos similares de malformaciones.

La Gráfica No. 6 nos muestra un esquema de los mecanismos a través de los cuales se presenta la teratogenicidad.

GRAFICA No. 6

Mecanismos Teratogénicos



VII. CONSIDERACIONES GENERALES SOBRE TERATOGENICIDAD

Son varios puntos a considerar cuando se habla de teratología, como la caracterización de un teratógeno, los postulados de Koch y demás.

- **Caracterización de un Teratógeno:** *Indicadores del potencial teratogénico*

Tabla 3.⁶

Caracterización de un Teratógeno	
Agente	Medicamentos Químicos Factores orgánicos Agentes físicos Agentes infecciosos
Periodos de susceptibilidad del embarazo	Primer trimestre Segundo trimestre Tercer trimestre
Otros factores que afectan la susceptibilidad	Dosificación Interacción con otros agentes Susceptibilidad del hospedero
Efectos generales	Alteración de la morfogénesis* Alteración del sistema nervioso central* Infertilidad o pérdida fetal* Deficiencia en el crecimiento prenatal* Carcinogenicidad o mutagenicidad
Efectos específicos	Síndrome reconocido Otros rasgos característicos
Magnitud del riesgo	Absoluto Relativo

Como se aprecia en la tabla No 3, algunos agentes están marcados con un asterisco, que significa un indicador de potencial teratógeno. Los agentes que muestren una o más de estas características (*) podrían ser considerados como probables teratógenos.

⁶ Tomado de Emery. A. Principles and practice of medical genetics. Third edition. Vol 1. Madrid. Churchill Livingstone. 1996. 1579 pag.

- **Postulados de Koch**

Un agente teratogénico actúa durante el embarazo produciendo defectos físicos o funcionales en el feto. La mayoría de la literatura mundial ha aceptado que la definición de un agente teratogénico puede hacerse más específica usando una modificación del postulado de Koch de la siguiente manera:

Tabla 4
Postulados de Koch ⁷

Postulado de Koch	Aplicación a la teratología:
1. Un microorganismo específico debe estar presente en cada caso.	1. El agente debe estar presente durante los periodos críticos de desarrollo.
2. Un cultivo puro de organismos debe producir una enfermedad similar en el animal experimental.	2. El agente debe producir defectos congénitos en un animal experimental. La proporción del defecto debe ser estadísticamente más alta en el grupo tratado, que en los animales de control que reciben el mismo procedimiento de fingimiento.
3. Deben recuperarse organismos del animal experimental y desarrollarse en un cultivo puro.	3. Obtener la prueba de que el agente en estado inalterado, actúa en el embrión directamente o indirectamente a través de la placenta.

Sorprendentemente, los agentes teratogénicos en el humano generalmente cumplen los tres criterios; tal es el caso del virus de la rubéola, la radiación y los andrógenos que masculinizan el feto femenino. Aunque este tercer criterio puede ser innecesario para muchos teratologistas, se cree que un conocimiento más completo de los mecanismos moleculares importantes, puede generar más conocimiento para prevenir malformaciones.

3. Criterios para la prueba de teratogenicidad humana: ⁸

Los siguientes criterios para prueba de teratogenicidad humana, son universalmente aceptados.

1. Probada exposición al agente en el momento crítico en desarrollo prenatal (reglas, registros físicos, fechas).

⁷ Tomado de Shepard: Catalog of teratogenic agents, 1995

⁸ Tomado se Shepard: Catalog of teratogenic agentes, 1995

2. Hallazgos consistentes obtenidos a través de dos o más estudios epidemiológicos de alta calidad.
3. Delineación cuidadosa de los casos clínicos. Es muy difícil definir un defecto o síndrome específico.
4. La exposición a un agente ambiental raro, asociada con algún defecto raro. Probablemente se requiera del reporte de tres o más casos (ejemplos; anticoagulantes orales e hipoplasia nasal, methimazole y defecto del cuero cabelludo, y bloqueo del corazón y reumatismo materno).
5. La teratogenicidad en animales experimentales es importante pero no esencial.
6. La asociación debe poseer algún sentido biológico.
7. Prueba en un sistema experimental donde los agentes actúan en un estado inalterado. Información importante para la prevención.

Los numerales 1,2 y 3 o 1,3 y 4 son criterios esenciales; los 5,6 y 7 son útiles pero no esenciales¹².

VIII. CATEGORÍAS DE LOS AGENTES TERATOGENICOS

Los agentes también pueden ser clasificados según la probabilidad de relación causa-efecto. Las categorías básicas son:

Relación definida, probable relación, relación cuestionable y no relación, dando así lugar a las categorías de agentes teratogénicos probados, posibles teratógenos o teratógenos improbables. Todos estos datos se resumen en las tablas 3 y 4 que son tomadas del libro de Shepard. (Shepard 1995)

- **AGENTES TERATOGENICOS DEFINITIVOS:**

Los definidos son pocos. Dentro de ellas están las radiaciones atómicas, las infecciones como la Rubéola, algunas deficiencias metabólicas maternas como la Fenilcetonuria y el alcoholismo materno. Medicamentos como la Aminopterina y la Talidomida.

- **POSIBLES AGENTES TERATÓGENICOS:**

Dentro de esta categoría podemos encontrar algunos agentes como:

A. Radiación

Enfermedad por radiación, es aquella causada por la exposición del organismo o de una parte de éste a dosis altas de radiación ionizante (radiación que altera los átomos sobre los que incide) como la producida por los rayos X o los rayos gamma, pero también puede originarse por la absorción interna de materiales radiactivos (como el radiocesio), o por ambas causas⁹. Los efectos de la radiación se postularon debido a la gran incidencia de malformaciones en los hijos de las japonesas embarazadas expuestas a las bombas atómicas de 1945, así como en las gestantes sometidas a radioterapia.

La enfermedad por radiación se caracteriza por una sensación súbita de anorexia (pérdida de apetito) o náuseas, a la que sigue un periodo corto de vómitos y en ocasiones diarrea. La enfermedad progresa apareciendo síntomas por lesiones más graves debido a la afectación de otros tejidos, como la médula ósea, que provoca una disminución progresiva del número de células sanguíneas. Las dosis elevadas de radiación pueden producir también esterilidad permanente como consecuencia de la lesión de los órganos reproductores e incluso la muerte cuando hay exceso de dosis. Todos los síntomas dependen de la dosis, de la frecuencia de exposición y del área del organismo sometida a la radiación.

Estos pueden consistir, a corto plazo, en caída del cabello, quemaduras cutáneas o hemorragias y a largo plazo, en un aumento del riesgo de desarrollar cáncer. La enfermedad por radiación aguda es debida a una exposición aguda (durante segundos, minutos, horas) con la que se puede producir la muerte debido al exceso de radiación. El efecto biológico principal es la lesión celular, cuya intensidad depende del tipo de tejido afectado. En la radioterapia, en la que las exposiciones son controladas y repartidas en varias sesiones para permitir que los tejidos normales sensibles se recuperen, las náuseas y vómitos se presentan de manera habitual sólo cuando se realiza una irradiación corporal total a dosis elevadas.

El riesgo para el feto es muy bajo con las radiografías utilizadas comúnmente para diagnóstico. No obstante, los radiólogos no recomiendan los rayos X durante el embarazo, o en casos de extrema necesidad, sólo realizar las radiografías estrictamente urgentes.

B. Anestésicos

Los anestésicos podrían llegar rápidamente a través de la placenta al feto, pero aplicados en el momento del parto no representan un gran riesgo para el bebé. Algunas mujeres embarazadas resultan expuestas a diversos anestésicos

cuando deben ser sometidas a alguna intervención quirúrgica durante el embarazo⁴, pero por fortuna, la mayoría de los anestésicos modernos no suelen ser dañinos para el bebé.

C. Temperatura

Someter a una gestante a temperaturas elevadas (como la de un baño muy caliente) **NO** alcanza a producir anomalías congénitas. Se requiere estar expuesto a una altísima temperatura como la producida en una situación de HIPERtermia, como una insolación por ejemplo, donde se cree que puede haber algún tipo de destrucción neuronal si se está en el primer trimestre del embarazo (Shepard, 1995).

D. Antibióticos

La utilización indiscriminada de antibióticos en la población general, ha agravado el problema de la resistencia bacteriana a la acción del medicamento, con lo que nos lleva a la necesidad de utilizar dosis más altas o a la necesidad de utilizar estos fármacos durante el embarazo.

Algunos antibióticos pudieran causar lesión debido a sus componentes, mientras que otros lo harían debido a que son obtenidos de microorganismos como hongos inferiores y bacterias. Los tres primeros meses del embarazo son el período más delicado del desarrollo humano, por lo que no se recomienda el uso de antibióticos, ni de otras sustancias en esta época de la gestación³.

E. Otros agentes conocidos:

Otros teratógenos conocidos son el alcohol, los anticonvulsivantes, los quimioterapéuticos antineoplásicos, la cocaína, el ácido retinoico (tratamiento para el acné) y la Thalidomida. El abuso del alcohol también afecta a la organogénesis normal produciendo el síndrome de alcohol fetal. La thalidomida muestra defectos del oído externo, focomelia (miembros ausentes de forma total o parcial), hemangioma facial y atresia del esófago o duodeno.

F. Enfermedades infecciosas:

Infecciones como la tuberculosis y el paludismo o malaria están aumentando de nuevo en algunas zonas de África, del Oriente, del Sureste asiático y de Latinoamérica. La infección más conocida es la rubéola y puede producir retraso mental, ceguera y/o sordera en el recién nacido. Otras infecciones que pueden dañar al feto si se presentan durante la gestación, son el SIDA, la varicela, la toxoplasmosis y el citomegalovirus¹².

G. Otras enfermedades durante la gestación:

Las mujeres con diabetes mellitus tipo I (insulino-dependiente) mal controlada durante la gestación, pueden tener hijos con cardiopatías congénitas y otros

problemas. La fenilcetonuria (enfermedad del metabolismo de la Fenilalanina) puede producir polimalformaciones y retraso mental en el niño, si no se controla durante el embarazo.

En la tabla No 5, se resumen los agentes teratogénicos más conocidas y estudiados:

Tabla 5
Agentes teratogénicos en seres humanos⁹

Radiación	Medicamentos y químicos medioambientales
Bomba atómica	Aminopterina y metilaminopterina
Yodo radioactivo	Hormonas androgénicas
Terapéutico	Busulfan
Infecciones	Captopril
Citomegalovirus	Clorobifenil
Herpes Virus	Cocaina
Parvovirus B-19	Coumarin
Virus de la rubéola	Ciclofosfamida
Sífilis	Dietilestilbestrol
Toxoplasmosis	Enalapril
Virus de la Varicela	Etretinate
Virus de la encefalitis equina	Yodo
Enfermedades maternas	Litio
Alcoholismo	Mercurio orgánico
Muestreo de vellos coriónicos	Azul de metileno y defecto en cuero cabelludo
Cretinismo endémico	Penicilamina
Diabetes	Acido retinoico (isotretinoina y acutane)
Deficiencia de ácido fólico	Tetraciclina
Hipertermia	Talidomida
Fenilcetonuria y síndrome Sjogren´s	Abuso de tolueno
Enfermedad reumática	Trimetadione
Tumores virulentos	Acido valpróico

En la tabla No 6, se presentan las sustancias definidas como “posibles teratógenos”, en las que no se ha podido probar el efecto dañino. Los agentes clasificados como no probables”, son aquellos que parecen no tener efectos adversos.

Tabla 6
Teratógenos posibles y no probables¹⁰

⁹ Tomado de Catalog of teratogenic agents, Shepard 1995

Posibles teratógenos	Teratógenos no probables
? Bebidas alcohólicas	Agente Naranja
? Carbamazepina	Anestésicos
? Cigarrillo	Aspartame
? Colchicina	Aspirina
? Disulfiram	Bendectin
? Ergotamina	Drogas ilícitas
? Vitamina A en exceso	Metronidazol
? Plomo	Anticonceptivos orales
? Primidona	Progesterona
? Quinona	Vacuna de la rubéola
? Estreptomina	Espermicidas
? Deficiencia de Zinc	Ultrasonidos
	Video juegos y ondas electromagnéticas

¹⁰ Tomado de catalog of teratogenic agents, Shepard, 1995

IX. PREVENCIÓN Y TRATAMIENTO:

En lo referente a la prevención y tratamiento, sólo podemos discutir lo relacionado con la regulación de medicamentos y la exposición química. Muchos de los nuevos medicamentos aprobados por la FDA desde 1964 contienen una etiqueta que dice: *“Este medicamento no ha sido considerado seguro para mujeres embarazadas”*. Sin embargo, la etiqueta inserta y los comentarios en el Boletín de la FDA no proporcionan la información que el médico necesita para contestar preguntas realizadas por las pacientes cuando se enteran de que estaban embarazadas. Así que por falta de documentación no se tiene la capacidad de manejar una situación de exposición accidental a un determinado producto. Por otra parte, el material inserto en la etiqueta crea un segundo problema al explicar demasiadas cosas, pues puede hacer creer que muchos medicamentos suministrados en rango terapéutico son embriotóxicos, sólo porque no han sido probados en mujeres embarazadas.

Algunas etiquetas comentan que el medicamento cruza la barrera placentaria, pero debe entenderse que esto no necesariamente significa que sea embriotóxico. Por el contrario, el hecho de que una sustancia no cruce la placenta, tampoco demuestra que sea completamente segura. Otras veces la etiqueta dice que en ciertos casos, corresponde al médico medir los riesgos y los beneficios de una medicación particular para una paciente embarazada, con lo que se le pone injustamente al médico toda la carga moral, social y legal. Si el riesgo es inexistente o muy bajo y la medicación es de beneficio, entonces la etiqueta debe decir esto.

Finalmente cabría decir que otra forma de realizar prevención, sería por medio de programas de vigilancia médica, donde se de completa información sobre los efectos de un medicamento¹³. Pensando en esto, desde hace algún tiempo en nuestro país, la Red Colombiana de Medicina Genética – PREGEN, creó una línea telefónica de información nacional sobre estos aspectos.

X. LINEA DE INFORMACIÓN TERATOGENICA

- **¿Qué es PREGEN ?**

Es La Red Colombiana de Medicina Genética (PREGEN). Se trata de una entidad privada que además de adelantar labores de información y educación en genética médica, presta servicios de diagnóstico genético neonatal al ofrecer exámenes para la detección al nacimiento de una veintena de enfermedades genéticas. Adicionalmente, ofrece un completo laboratorio de genética para exámenes especiales en las áreas de genética bioquímica, citogenética, inmunogenética y técnicas diagnósticas moleculares.

- **¿Qué es la Línea de Información Teratogénica?**

La línea de información teratogénica es un servicio establecido por PREGEN, que ofrece a los médicos de todo el país información telefónica rápida y gratuita sobre efectos teratogénicos de medicamentos y otros agentes como radiaciones e infecciones.

La línea de información Teratogénica consta de:

- Una central de información sobre teratógenos, derivada de artículos científicos y textos sobre la materia
- Una línea telefónica de rápido acceso.
- Médicos genetistas que atienden las solicitudes de información.

Puede consultarse sobre la ingestión o exposición a una serie de agentes potencialmente teratogénicos, como por ejemplo:

- Medicamentos prescritos o adquiridos sin fórmula médica.
- Vacunación durante el embarazo.
- Exposición a agentes físicos como radiaciones.
- Consumo excesivo de agentes que pueden ser dañinos para el desarrollo embrionario, tales como el tabaco, café, vitaminas, etc.

OTROS NUMEROS DE LA COLECCIÓN

**OTROS NÚMEROS DE LA COLECCIÓN
DERECHO A VIVIR EN DESVENTAJA**

- FOLLETO NO.1:** **SÍNDROME DE DOWN - La desventaja más frecuente.**
PREGEN, División Editorial
- FOLLETO NO.2:** **ASPECTOS GENÉTICOS BÁSICOS Y DE DISMORFOLOGÍA.**
Hospital Perseverancia - Secretaría
Distrital De Salud
- FOLLETO NO.3:** **LA IMPORTANCIA DEL TAMIZAJE NEONATAL:**
Nuevas Perspectivas En Colombia.
Hospital La Victoria - Secretaría
Distrital De Salud
- FOLLETO NO.4:** **ASESORAMIENTO GENÉTICO**
Hospital La Victoria - Secretaría
Distrital De Salud
- FOLLETO NO.5:** **TAMIZAJE VISUAL PREVENTIVO -Y**
Retinoschisis Juvenil Ligada A X
Instituto Nacional Para Ciegos - Inci
- FOLLETO NO.6:** **CATARATA CONGÉNITA -**
Análisis Epidemiológico, Genético Y Etiológico.
Instituto Nacional Para Ciegos - Inci
- FOLLETO No. 7:** **SORDERAS NO SINDRÓMICAS**
Programa de Estudios Genéticos en Enfermedades Visuales y auditivas. Instituto de Genética Humana
Universidad Javeriana.
- FOLLETO No. 8:** ***SÍNDROME DE Waardenburg***
Programa de Estudios Genéticos en Enfermedades Visuales y auditivas. Instituto de Genética Humana
Universidad Javeriana.
- FOLLETO No. 9:** **ANÁLISIS ETIOLÓGICO, MEDICO-GENETICO, ESTADÍSTICO Y EPIDEMIOLOGICO DE LA LIMITACIÓN VISUAL EN COLOMBIA.**
Instituto Nacional Para Ciegos - Inci

Una Publicación de:

INSTITUTO DE GENÉTICA HUMANA

FACULTAD DE MEDICINA

Universidad Javeriana

Carrera 7 # 40 – 62 Edif. 32

Teléfono: 320 83 20 Extensiones 2787 – 2794 – 2828

Fax : 320 83 20 Extensión: 2793

Bogotá, Colombia

Directora del Instituto: Dra. Angela Umaña., Biol., MPhil.
Editora de la Colección: Dra. Martalucia Tamayo., MD, MSc