

Teratógenos



Información básica para disminuir riesgo
de malformaciones durante el embarazo

Elizabeth Ramos Raudry
Médica especialista en Genética con posgrado de alta especialidad en Neurogenética

TERATOGENOS

Agentes que pueden producir o aumentar el riesgo de defectos físicos o funcionales en los embriones o fetos después de la exposición materna durante el embarazo


Factores que influyen

Tiempo de exposición
Periodo crítico
Vía de exposición
Umbral/ Dosis
Interacciones
Variabilidad genética

Mecanismos de acción

Mutación genética
Ruptura cromosómica
No disyunción cromosómica
Inhibición o depleción de sustratos o precursores
Depleción de recursos energéticos
Inhibición de enzimas
Cambios en el medio intracelular
Cambios en la integridad de las membranas

Muerte celular
Alteración en
División
Comunicación
Migración celular



Clasificación

Físicos

Hipertermia
Radiación

Biológicos

Enfermedades maternas
Infecciones prenatales
Deficiencias nutricionales

Químicos

Metales pesados
Medicamentos
 anticonvulsivos
 anticoagulantes
 antibióticos
 oncológicos
 hormonas
 drogas ilícitas
 otros



CONSEJO GENÉTICO

La aplicación de una prueba prenatal y su consejo requiere considerar las siguientes premisas

- ✿ El diagnóstico prenatal no debe ser retenido por razones sociales o financieras
- ✿ Debe proporcionarse asesoramiento y consentimiento informado de todos los procedimientos
- ✿ Se debe proporcionar el diagnóstico incluso si se había negado a aceptar Terminación del embarazo por adelantado.
- ✿ Los resultados del diagnóstico prenatal deben mantenerse en estricta confidencialidad, por lo que la información sobre La enfermedad No podía utilizarse para justificar la retención de los servicios médicos normales
- ✿ La mujer embarazada o la pareja no debe ser presionada a llegar a cualquier decisión específica después de obtener un diagnóstico prenatal anormal
- ✿ ¿Quién será el beneficiario de las pruebas prenatales, la embarazada, el feto, o ambos?
- ✿ Saber que no todo lo detectable tiene tratamiento

TERATÓGENOS



Físicos

Hipertermia

Radiación

Hipertermia

> 39.8 °C

Primeras 4 sdg

Disrupción

Fiebre, hornos, saunas

2% fiebre en trabajo de parto



- Migración neuronal
- Apoptosis

3°C

- Muerte celular

- División celular

1.5 °C

La hipertermia afecta a MTHFR Convierte la homocisteína en metionina. La homocisteína tiene efectos embriotóxicos.

Tubo neural

SNC

Musculoesquelético

Abortos espontáneos y otros.

LPH

Microftalmía

Microcefalia

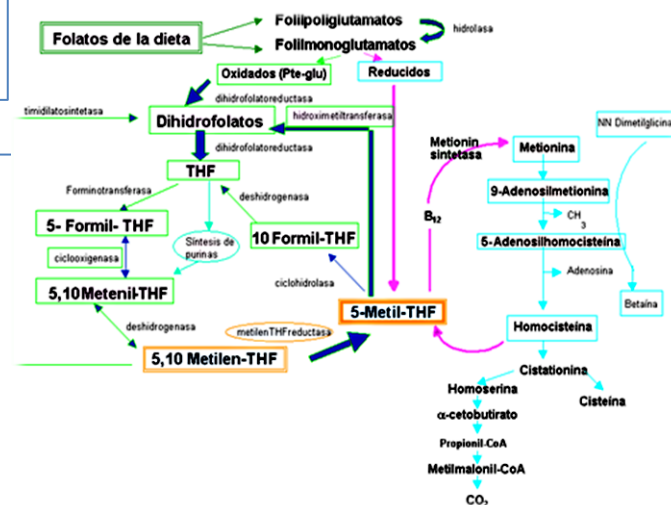
Micrognatia

Megacolon

parálisis de nervios craneales

Compromiso cognitivo

convulsiones



Odry

Radiación

IONIZANTE

Particulada

Alfa

Beta

Electromagnética

Rayos gamma

Rayos X

NO IONIZANTE

Luz visible

Microondas

USG

IRM

Laser

diatérmica

Dosis permitida

**> 100mGy = 10 rad = > 1 000 Rx.
Tórax.**

1 gray (Gy) 100 rad 1 sievert (Sv)

1 mGy 1 mSv

**1 rad 1 rem (roentgen-equivalent
man) 1 cGy**

1 rem 10 mSv

Aborto

Defecto congénito

Anormalidades del
neurodesarrollo

Retraso del crecimiento

Cáncer

Estudio diagnóstica

Dosis de radiación fetal (mGy)

Tele de tórax 0.0006

Radiografía abdominal 1.5-2.6

Tomografía de tórax 0.1-13

Tomografía de abdomen 8-30

Tomografía por emisión
de positrones 1.1-2.43



**Exposición previa a la concepción incrementa el riesgo de anomalías cromosómicas
numéricas y estructurales las divisiones premeioticas en el varón son mas sensibles a este efecto**

Radiación

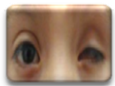
Efectos

Determinísticos

Estocásticos



Microcefalia



Microftalmia



Catarata



Restricción del crecimiento

Muerte celular

Proliferación celular

Coagulopatía

Autoinmunes

Problemas de coordinación

Diarrea, fiebre y quemaduras

Se pierden 30 puntos en coeficiente intelectual por G
Incrementa el riesgo de leucemia y morbilidad peri y posnatal

TERATÓGENOS



Biológicos

Enfermedades maternas
Infecciones prenatales
Deficiencias nutricionales

DESORDENES TIROIDEOS

Durante el embarazo

Hipertiroidismo 0.1-0.4%
Hipotiroidismo 2-3%
y 5-10% ac. antitiroideos



Los trastornos subclínicos constituyen el cuadro más frecuente durante la gestación, con prevalencia de un 1,7% de hipertiroidismo subclínico y un 2,4% de hipotiroidismo subclínico.

Hipotiroidismo

Aborto
Peso bajo
Sufrimiento fetal
Desprendimiento de placenta
Hemorragia posparto

Hipertiroidismo

Riesgo para abortos y óbitos
Parto prematuro
Bajo peso al nacimiento
Complicación en el desarrollo cerebral fetal

Metimazol y Carbamazepil

Defectos en cráneo, dismorfias faciales inespecíficas, aplasia cutis, atresia en vías respiratorias, esófago o gastrointestinales, defectos de pared abdominal y defectos del septum ventricular

El feto depende totalmente de las hormonas tiroideas maternas hasta la **semana 10-12 de gestación** aunque durante todo el embarazo continúan el efecto de las hormonas maternas

La subunidad **alfa** de la **hCG**, idéntica estructuralmente a la subunidad beta de la **TSH**, estimula el tiroides, y produce una disminución de TSH inversamente proporcional.

Puede ocurrir **hipertiroidismo fetal** por anticuerpos tiroideos que atraviesan la placenta

Medicamentos antitiroideos atraviesan placenta 1er trimestre riesgo para defectos congénitos y en etapas tardías riesgo de **hipotiroidismo fetal**

Propiltiuracilo

Quistes, fistulas y senos preauriculares y defectos del tracto urinario

DIABETES MATERNA TIPO 1 Y 2

Incremento del riesgo para:

Regresión caudal **211 veces**

Situs inversus **42**

Artrogriposos **28**

Alteraciones vertebrales **23**

Duplicación ureteral **23**

DNT **11.5**

ADS **11**

Anormalidades óseas **10**

Hidronefrosis **7**

Anencefalia **6**

Agenesia renal bilateral **5**

Cardiopatías **4.5**



El exceso de metabolitos de la glucosa causa una sobre producción de radicales libres a nivel mitocondrial

Hiperglicemia



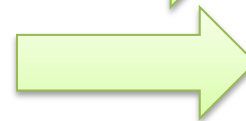
Estrés oxidativo



Dnmt3b



Alterando acceso a la cromatina



Insuficiencia de *PAX3*

MIASTENIA GRAVIS MATERNA

Artrogriposis múltiple congénita

OBESIDAD

4.7% (doble de riesgo)

IMC > 40

Defectos del tubo neural

Cardiacos **(a partir de sobrepeso incrementa el riesgo)**

Hendiduras orofaciales



LISTERIA

Listeria monocytogenes

Incidencia en el embarazo 10 veces mas.

14% de las infecciones ocurren ***durante el embarazo.***

Generalmente se contrae por comida contaminada.

Periodo de incubación 1-90 días

Se encuentra en el suelo, polvo, comida procesada, intestino y heces de los animales, en el tracto gastrointestinal humano

*Aborto, óbito(20%), corioamnioitis, parto pretermino e infección neonatal, **Transmisión vertical**, puede presentar sepsis temprana, meningitis neonatal tardía (25%).*

Evitar durante el embarazo quesos blandos, leche no pasteurizada, pescado crudo, comidas refrigeradas que incluyen: carnes preparadas, pates, carnes saladas, lavar adecuadamente las frutas y verduras.

dx. Microscopia y cultivo

Toxoplasmosis



90% de las madres infectadas son asintomáticas
Si hay síntomas son dolor de cabeza, malestar y linfadenopatía cervical

Toxoplasma gondii

Incidencia de toxoplasmosis congénita 1.5/1000

Ocurre por el pasaje transplacenta de taquizoitos al feto

La transmisión vertical incrementa durante el embarazo

6% 13sdg

40% 26sdg

72% 32 sdg

Riesgo para coreorretinitis e hidrocefalia es del 10 % cuando la seroconversión es entre 24-30sdg

Evitar manipular carnes crudas, ingerirlas una vez que estén adecuadamente cocidas , evitar exposición a heces fecales de los gatos y lavado adecuado de manos después de contacto con el suelo.

TERATÓGENOS



Químicos

Drogas ilícitas y lícitas

Metales pesados

Vitaminas

Medicamentos

anticonvulsivos

anticoagulantes

antibióticos

oncológicos

hormonas

Tabaquismo pasivo

> 4,000 químicos

CDC reporta marcadores de tabaquismo pasivo en el 40% de los no fumadores

El riesgo se estima 3 veces mayor a la población.

Por efecto de aminas aromáticas, cadmio y vasoconstricción

Atresia anorrectal

Defectos del tubo neural

Defectos cardiacos septales

Defectos en extremidades

Hendiduras faciales

Onfalocelo

Síndrome de bandas amnióticas

Anencefalia /Craneorraquisquisis/Espina bífida

Labio y /o paladar hendido

Agenesia renal



Tabaquismo

Activo



Aborto espontaneo

Embarazo ectópico

Placenta previa

Polihidramnios

Desprendimiento de placenta

Síndrome de muerte súbita del lactante

Infecciones respiratorias

Asma

Infecciones de oídos

Disminución de función pulmonar

TDAH

Dism. CI

Enfermedades vasculares

Aumento de cáncer en la infancia

Fisiopatología

Catecolami
nas

Demanda
de oxígeno

Isquemia

Lesión
endotelial

Ateroma



Odry

ALCOHOL FETAL

Espectro

1-3/1,000 a 9/1,000

>150 mg/dl

Facies característica

Disfunción cerebral

Retraso en crecimiento pre y posnatal

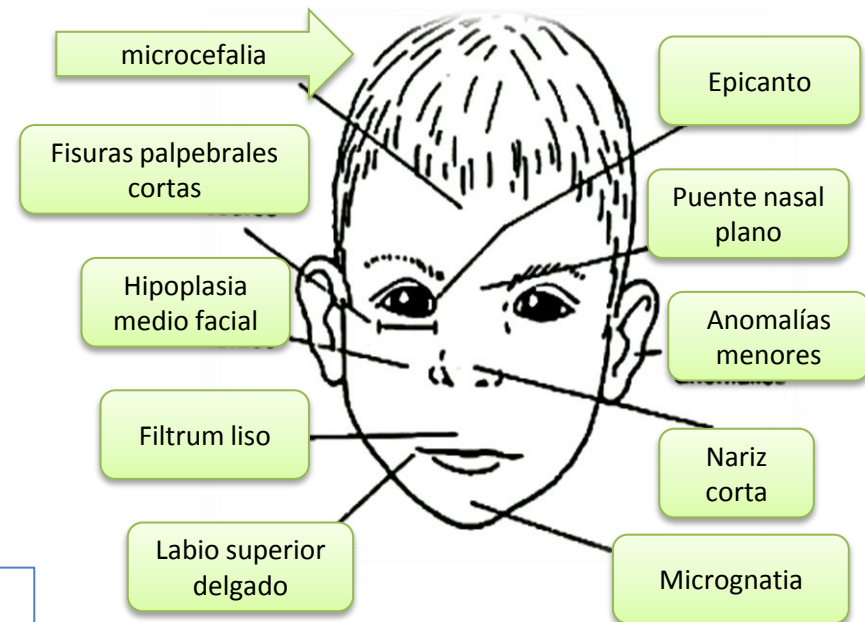
Síndrome de alcohol fetal con exposición prenatal confirmada

Síndrome de alcohol fetal sin exposición prenatal confirmada

Síndrome de alcohol fetal parcial

Defectos congénitos relacionados con el alcohol

Trastorno del neurodesarrollo relacionado con el alcohol.



ETIOLOGÍA

1

Defectos congénitos
y neurológico

2

3

Déficit de crecimiento
y neurológico

Fisiopatología

Síntesis de prostaglandinas

Síntesis de ácidos grasos

Señales de insulina

Adhesión celular

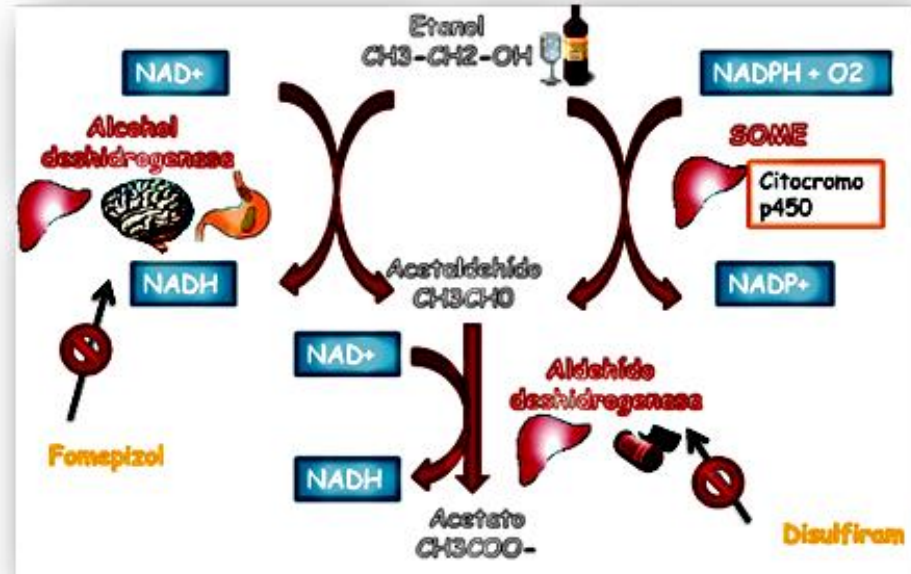
L1

NAPVS1PQ

ADH2-1

ADH2-2

ADH2-3



Alteración de la progresión del ciclo celular.
Alteración en el desarrollo y migración de la glía, en la producción de factor neurotrópico y en la mielinización.
Alteraciones en la adhesión celular.
Cambios en las membranas celulares.
Producción o respuesta alterada al factor que regula el crecimiento, división celular o sobrevida celular.
Regulación alterada del calcio intracelular.
Mayor producción de radicales libres.

CEREBRO

Hiperactividad

Déficits de atención

Perdida de inhibición

Retraso mental y dificultades en el aprendizaje

Reducida adaptabilidad

Perseverancia

Dificultades en la alimentación

Anormalidades en la marcha

Dificultad en motor fino y grueso

Retraso en el desarrollo

Anormalidades auditivas

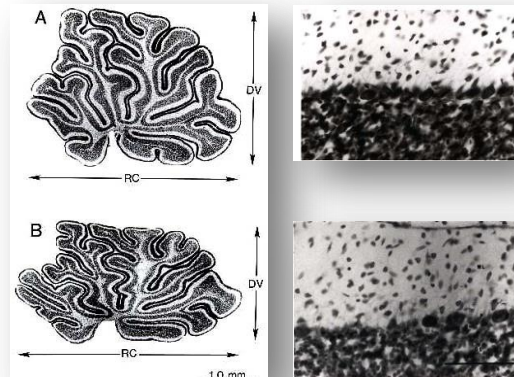
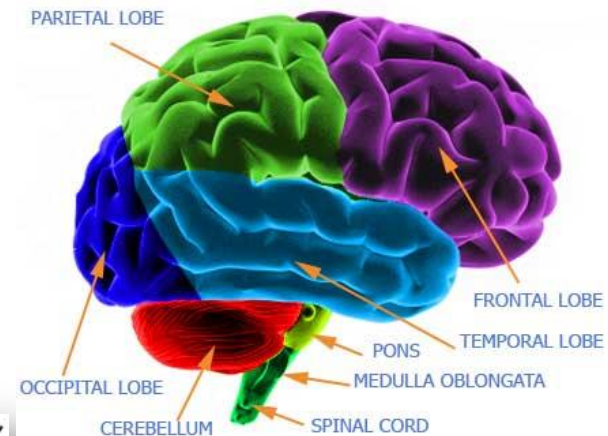
Migración neuronal comprometida

Hipoplasia de cuerpo calloso

Hipoplasia cerebelar

Hipoplasia de ganglios basales e hipocampo

Déficit funcionales en corteza



Contaminación

Exposición a partículas de PM 10 en el aire durante las primeras 8 semanas se ha asociado a incremento de 5% para **defectos cardiacos múltiples defectos atriales, del septum atrial y persistencia del ducto arterioso** La exposición a partículas PM 2.5 disminuye el riesgo de persistencia del conducto arterioso



http://es.123rf.com/imagenes-de-archivo/la_contaminacion_del_medio_ambiente.html?mediapopup=44154457

Pesticidas

Efecto teratógeno en útero o acción mutagénica en gametos



Mercurio

Reacciona con los grupos sulfidrilo (SH) provocando inhibiciones enzimáticas y alteraciones patológicas de membranas celulares

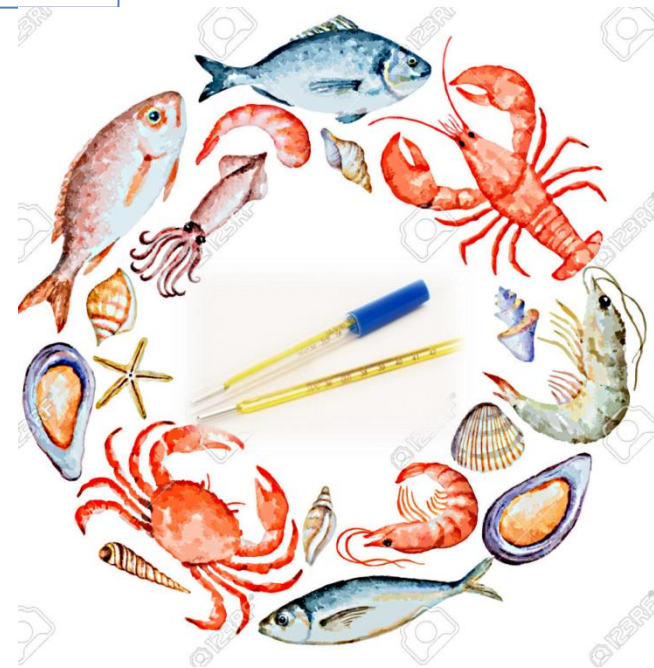
Mercurio orgánico un antifúngico en desinfección de semillas

El mercurio orgánico presenta neurotoxicidad selectiva

Debe consumir menos de 350 grs. de pescado a la semana

presentan alteraciones neurológicas y conductuales que semejan la parálisis cerebral.

Atrofia cerebral ,convulsiones, espasticidad retraso mental y ceguera



Plomo

Abortos

Anormalidades fetales

Retraso de crecimiento intrauterino

Déficit funcionales.



Evitar

Los chapulines fritos típicos de Oaxaca

La greta un polvo de color amarillento que se usa para el empacho (100% plomo)

El azarcón de color naranja vivo

El litargirio es un polvo amarillo antifúngico.

TOLUENO

Microcefalia
Compromiso cognitivo
Facies similar alcohol fetal
Movimientos incoordinados
Foseta pilonidal
Peso bajo

Madre

Ataxia

Compromiso
cognitivo

Tremor

**UN RIESGO DE 25% POR ESPOSICION ORAL A
ISOTETRINOINA**

ABORTO ESPONTANEO Y PARTO PREMATURO

HIDROCEFALIA MICROCEFALIA

MALF. DE OIDO

**DEFECTOS CONOTRUNCAL Y ANOMALIAS EN
EXTREMIDADES**

**DEBE DESCONTINUARSE 1 MES ANTES DEL
EMBARAZO.**

VITAMINA A



Odry

COCAÍNA



Incluyen
desprendimiento
prematureo de la
placenta



Síndrome de
muerte súbita del
lactante.



Anormalidades del
cerebro, cráneo, cara,
ojos, corazón,
extremidades, intestinos,
genitales y del tracto
urinario.



Parto pretermino

Síndromes placentarios (abrupto placentario, preeclampsia, infarto placentario)

Compromiso del crecimiento fetal

Compromiso cognitivo y alteraciones del neurodesarrollo

Gastrosquisis (también por falta de alimentación en madres demasiado preocupadas por el peso corporal)

En cerebro fetal la cocaína induce estrés oxidativo

Antihistamínicos

8-15% los usan durante el embarazo
4-10% en el primer trimestre

Clasificación

Receptor H1

1ª Generación

El uso de **difenhidramina** en las 2 ultimas semanas de embarazo

Incremento de riesgo para fibrodisplasia retrolental en prematuros (Tratados 21% vs 11% no tratados)

Su uso en las etapas tempranas de embarazo se asociado con:

labio y paladar hendido, defectos del tubo neural, espina bífida, defectos reductivos en extremidades y gastrosquisis

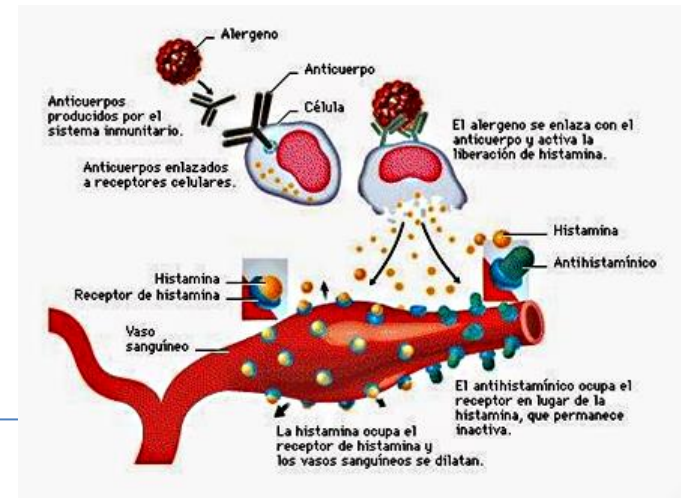
En altas dosis tiene efectos uterinos similares a la oxitocina.

2ª Generación

El uso de loratadina en las etapas tempranas del embarazo asocian su uso con hipospadias glandular leve.

3ª Generación

Receptor H2



Fluconazol



**Evitar su uso durante el embarazo
Por riesgo de craneosinostosis con
múltiples malformaciones**

Recomendaciones puntuales

- Ácido fólico
- dosis 800microgramos por día (reduce riesgo 85% de defectos del tubo neural, 50% para cardiopatías, 30% para labio y paladar hendido)
- No usar ropa ajustada por riesgo de bandas amnióticas
- No cuidar excesivamente el aumento del peso.
- Medicamentos permitidos en la lactancia (www.e-lactancia.org)

Valoración con ultrasonido

primer Trimestre (entre semanas 11 y 14 del embarazo)

translucencia nuchal

Triple marcador sérico

Ginecólogo Materno Fetal

Segundo trimestre

Ultrasonido estructural (sema 18-22)

- Detección de cromosomopatías

Antecedentes

Edad Materna Avanzada

Datos sugestivos (bioquímicos y ultrasonograficos)

- Detección de diabetes gestacional (semanas 24-28 y se repite en las semanas 30-33)
 - Curva de tolerancia a la glucosa
- Evitar viajes innecesarios
 - En especial a zonas endémicas para infecciones transmitidas por mosquitos, parásitos, o alimentos
- Evitar Consumo de tés (abortivos, o que se desconozca su efecto, incluyendo valeriana)
- Ante infecciones comunes

Diarrea (ingerir una taza de suero oral por cada evacuación o vomito, evitar bebidas deshidratantes, consumir paracetamol en caso de fiebre y consultar a su ginecólogo)

Infecciones respiratorias (consumir paracetamol, evitar medicamentos descongestivos y consultar a su ginecólogo)

Infecciones de vías urinarias (consumir paracetamol en caso de fiebre, evitar automedicarse incluso con óvulos y acudir con su ginecólogo)

Recomendaciones específicas según el riesgo de la pareja

Realizar perfil tiroideo

Realizar Ultrasonido 3D para detección de fisuras orofaciales

En caso de duda sobre cualquier síntoma, resultado de estudio o riesgo favor de avisar para orientar.

En caso de enfermedades específicas no mencionadas favor de solicitar la información correspondiente