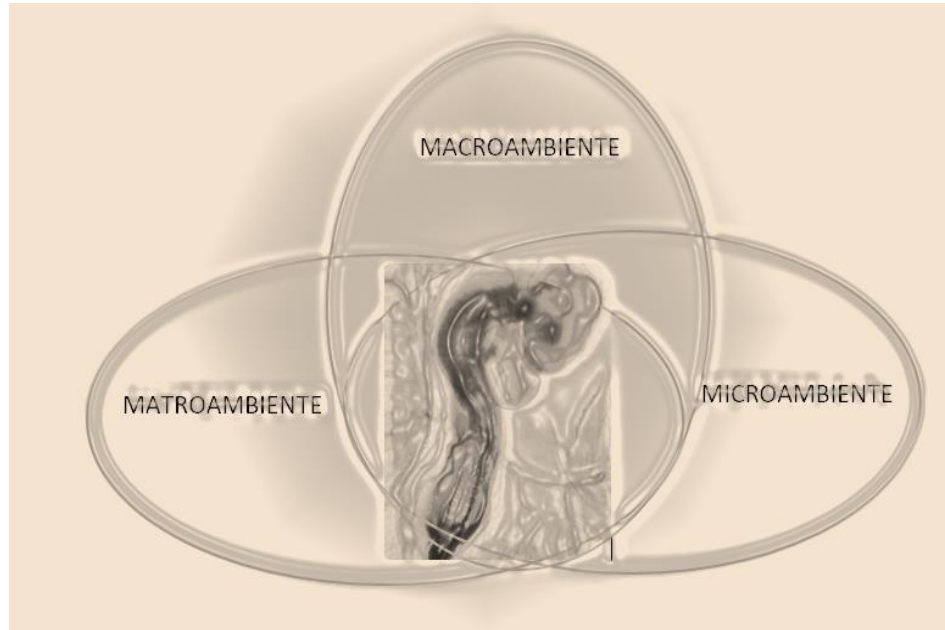




ECOLOGÍA EMBRIONARIA Y FETAL



«La civilización comenzará el día en que la preocupación por el bienestar de los recién nacidos prevalezca sobre cualquier otra consideración»

Wilhelm Reich 1950

«La primera escuela es el vientre materno»

Verny Th. 2007

«La relación con la madre y la relación con la Madre Tierra son dos aspectos de un mismo fenómeno»

Odent M. 2008

Departamento de Embriología

Dra. María Dolores González Vidal

Dra. Flory Aurora Aguilar Pérez

Dr. Salvador Bobadilla Domínguez

Dra. Montserrat González López

En colaboración con el departamento de Fisiología

Dres. Frayre García Francisco Javier, Guerra Pérez Cynthia Stephanie, Juárez Padilla Jhoanna, Peralta Ugalde Valeria Fabiola y Quirino Yescas Luis Fernando

ÍNDICE

TEMA	PÁGINA
I. Ecología embrionaria y fetal Macroambiente Matroambiente Microambiente	3
II. Defectos y malformaciones al nacimiento.	8
III. Epidemiología de las malformaciones congénitas	17
IV. Teratógenos	19
V. Glosario	26
VI. Bibliografía	29

I. ECOLOGÍA EMBRIONARIA Y FETAL

En humanos al igual que en muchas especies la interacción de la madre y el producto de la gestación es muy estrecha durante el embarazo. Las condiciones ambientales y maternas influyen en el desarrollo normal o anormal del producto de la gestación.

La Ecología fetal es el estudio del entorno que acoge al producto desde el momento de la fecundación hasta el nacimiento.

La Ecología estudia, el *oikos*, la casa, el hogar y la relación que existe entre los seres vivos y el ambiente en el que viven. Para que se lleve a cabo el desarrollo del ser humano es necesario que cuente con el espacio necesario, los nutrientes y condiciones adecuadas.

Los seres humanos, igual que el resto de los seres vivos, nos desarrollamos en una serie de ambientes en los cuales somos capaces de satisfacer nuestras funciones vitales.

Desde el comienzo de la vida, cuando se organiza nuestra primera célula, el cigoto es nuestro primer hogar, aquel en el que se fusionaron los pronúcleos del espermatozoide y del óvulo.

La madre y su útero conforman el primer hábitat del ser humano y a lo largo del ciclo vital, se suceden otros hábitats que permiten establecer relaciones de hermandad, familiares, con otras personas y con el resto del mundo (Blázquez García MJ 2011).

Durante el desarrollo embrionario y fetal, el individuo se encuentra rodeado por un:

Macro-ambiente

El macro-ambiente es considerado como el conjunto de factores que rodean a la madre; es el lugar físico que habita o medioambiente, y su influencia se puede observar en el desarrollo normal o patológico del nuevo individuo.

El **Macro-ambiente** se refiere factores físicos, geográficos y políticos presentes en el entorno de la embarazada.

Estos factores se dividen en:

- Agentes físicos: Altura sobre el nivel del mar, radiaciones ionizantes, hipertermia.
- Agentes biológicos: Virus, bacterias, protozoarios.
- Agentes químicos: Alcohol, cocaína, Talidomida, Difenilhidanoína, Ácido valproico, Cumarinicos, Ácido retinoico, etc.

Varios autores han relacionado el lugar de nacimiento con el desarrollo de deficiencias en el sistema nervioso central, que aparentemente no está relacionado con la raza, pero sí con la pobreza en que viven las familias.

Existen cerca de 140 Millones de personas viviendo en una altitud de más de 2500 m sobre el nivel del mar, este dato es importante porque se ha considerado que a esta altura la saturación arterial de O₂ (SaO₂) comienza a caer y se relaciona con riesgo

restricción del crecimiento fetal (Krampl, 2002).

Las personas que han estado a esta altura experimentan hipoxia intermitente debido a anemia, enfermedades cardiovasculares o pulmonares. Esta disminución en la saturación de oxígeno puede repercutir en el desarrollo fetal.

La OMS en 1975 relacionó el bajo peso de los recién nacidos con un menor tiempo de gestación y una restricción del crecimiento. Estos eventos están relacionados con la disminución de la presión parcial de oxígeno atmosférico como consecuencia de una altura mayor a 2500 m sobre el nivel del mar.



Las alteraciones sociopolíticas influyen en el nivel socioeconómico, escolaridad, actividad laboral, calidad de atención en salud y control prenatal. El embarazo juvenil afecta considerablemente los logros educativos y contribuye a frenar el desarrollo social, cultural y económico de la madre (*Rodríguez-Medina CL 2018*).

Se ha identificado que las demoras o retrasos en la atención prenatal materna aumentan los riesgos de muerte fetal debido a:

- Retraso en reconocer los signos y síntomas de complicaciones durante el embarazo
- Retraso en la asistencia a la institución de salud
- Retraso en la atención de urgencia en la institución de salud. (*Rodríguez-Medina CL 2018*)

Matro-ambiente

El **Matro ambiente** se refiere a todos los factores físicos, metabólicos, infecciosos agudos y crónicos que presenta la madre antes de la concepción o durante ésta; también influyen el estilo de vida de la madre, las costumbres y las modas.

Los antecedentes maternos que se deben de tomar en consideración son: edad menor de 17 o mayor de 40 años, la toxemia en embarazos anteriores, hipertensión, diabetes previa o gestacional, hemorragia en cualquier momento del embarazo, la depresión, anemia severa, enfermedad cardíaca, enfermedad renal crónica y epilepsia. **Las infecciones como la tuberculosis, y enfermedades de transmisión sexual previas o durante el embarazo.** Infecciones por el virus de la rubéola, citomegalovirus, *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*, virus de VIH, herpes simples, virus del papiloma humano, etc. (Rodríguez-Medina CL 2018).



También debemos tomar en cuenta la sobrecarga que implica para la mujer el embarazo, esto genera muchos cambios fisiológicos “adaptativos” como se muestra en la siguiente tabla, para que la mujer pueda nutrir adecuadamente a su producto. Debemos tomar en consideración que si existe una buena adaptación esto llevará al producto a tener un peso adecuado para su edad gestacional, en caso contrario esto puede generar un retraso en el crecimiento fetal.

MATROAMBIENTE

CAMBIOS FISIOLÓGICOS QUE OCURREN EN LA MUJER DURANTE EL EMBARAZO

Aparato o sistema	Cambios	Modificaciones fisiológicas	TRIMESTRE		
			1°	2°	3°
Aparato cardiovascular	Aumento del <i>gasto cardiaco</i>	<p>El <i>gasto cardiaco</i> se va incrementando a partir de la quinta semana de gestación y durante los primeros dos trimestres hasta alcanzar sus valores más altos hacia la semana 16 de gestación, para que el feto pueda recibir el oxígeno y los nutrientes que necesita.</p> <ul style="list-style-type: none"> • En las semanas 16 y 20 de gestación el <i>gasto cardiaco</i>, llega hasta un 50% por encima de los valores previos al embarazo. A las 20 semanas deja de subir y así permanece hasta el parto. • Por lo mismo aumenta el <i>volumen sistólico</i> y la <i>frecuencia cardiaca</i>. • La <i>presión arterial diastólica</i> aumenta y la <i>presión sistólica</i> se mantiene. 			
	Reducción de las <i>resistencias periféricas</i>	<p>La <i>resistencia vascular periférica</i> disminuye al iniciarse el embarazo y sigue disminuyendo durante el segundo y el tercer trimestre, aunque con menos intensidad hasta el parto.</p> <ul style="list-style-type: none"> • La <i>distensibilidad arterial</i> va aumentando durante el primer trimestre y permanece elevada durante el resto del embarazo, de modo que en un embarazo normal se produce la disminución de la <i>poscarga</i>, tanto de la <i>estática</i> como de la <i>pulsátil</i>. • Mecanismo de acción: la <i>relaxina</i> que aumenta durante el embarazo normal y la producción de <i>óxido nítrico (NO)</i> en respuesta a la acción de los <i>estrógenos</i>, están implicados en la <i>vasodilatación</i>. • El efecto de la <i>relaxina</i> está mediado por su interacción con los <i>receptores de la endotelina B</i> y el <i>óxido nítrico</i>. 			
	<i>Edema</i>	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Edema de miembros inferiores</i>, es provocado por los cambios <i>electrolíticos (sodio y potasio)</i> y por el aumento de la <i>presión venosa</i> en los miembros inferiores, debido a la dificultad del <i>retorno venoso</i> por la <i>compresión</i> que el <i>útero</i> ejerce sobre las <i>venas cava inferior e iliacas</i>. • <i>Edema generalizado</i> (incluyendo cara y manos), no cede con el <i>reposo</i> y se acompaña de <i>proteinuria</i> e <i>hipertensión arterial</i>. 			
	Hipotensión arterial	<ul style="list-style-type: none"> • «Síndrome de hipotensión en decúbito supino», se produce como consecuencia de la <i>compresión del útero</i> sobre la <i>vena cava inferior</i>, provocando un cuadro de <i>palidez</i>, <i>mareo</i>, <i>frialdad</i> e <i>hipotensión</i> que mejora de inmediato al <i>cambiar de posición</i>. • La progesterona, producida en grandes cantidades por la <i>placenta</i>, tiene un efecto <i>vasodilatador</i> al actuar sobre la <i>fibra lisa</i> lo que puede en ocasiones provocar la aparición de <i>lipotimias</i>. 			
	Insuficiencia venosa (varices)	<ul style="list-style-type: none"> • La dificultad del <i>retorno venoso</i> por la <i>compresión del útero</i> sobre la <i>cava inferior</i> y las <i>iliacas</i>, sumada a la acción de la <i>progesterona</i>, puede provocar <i>varices</i> en miembros inferiores (con menos frecuencia en la <i>vagina</i> y la <i>vulva</i>) y también <i>hemorroides</i>. 			

	Volumen sistólico	<ul style="list-style-type: none"> Hay una estabilización del aumento del volumen sistólico. 			
Sistema hematopoyético	Hemodilución	<ul style="list-style-type: none"> Este incremento se observa por el aumento del <i>volumen plasmático</i>, lo que genera una situación de hemodilución, con un hematocrito disminuido (hasta el 35%) y una hemoglobina en los límites de la normalidad. 			
	Aumento de los niveles de eritropoyetina	<ul style="list-style-type: none"> Esto estimula un aumento en la producción de la serie roja (que se relaciona con el tamaño del feto y sus necesidades), aunque no se logra compensar la hemodilución. 			
	Disminución del hematocrito, de la Hb y del número de glóbulos rojos totales	<ul style="list-style-type: none"> La Anemia Fisiológica de la Gestación es debida a la hemodilución que alcanza su nivel máximo entre las 30-34 semanas pudiendo llegar hasta el 15% mayor en comparación de los valores de la no embarazada, a las pérdidas de hierro y proteínas que provoca la disminución del hematocrito, la Hb y la cantidad de glóbulos rojos. 			
	Leucocitos levemente elevados	<ul style="list-style-type: none"> El promedio de glóbulos blancos es de 10 500/mm³ Aunque puede llegar a estar por arriba de las 12.000 cél/mL. Velocidad DE sedimentación globular VSG puede estar aumentada en algunas ocasiones hasta alcanzar los 50 mm, el valor normal es de 20 mm en mujeres. 			
	Cambios en arterias espirales	<ul style="list-style-type: none"> La capa muscular de las arteriolas espirales es reemplazada por una matriz de fibrina lo que facilita el cierre veloz de la porción terminal de estas arterias. 			
	Elevación de los factores de la coagulación	<ul style="list-style-type: none"> Provocada por los estrógenos y la progesterona. * Estos cambios conducen a una hipercoagulabilidad que garantiza una rápida hemostasia en la superficie de adhesión de la placenta. 			
	Incremento del flujo plasmático renal	<ul style="list-style-type: none"> El flujo plasmático renal es de aproximadamente 836 ml/min. Se observa la dilatación de la pelvis renal y de los uréteres debido a la estimulación de la progesterona. En el tercer trimestre esto tiende a disminuir. Se piensa que el responsable de dicho incremento en el primer trimestre suele ser el lactógeno placentario. Se altera el flujo urinario y la tasa de excreción de Na⁺ que puede ser debido a la posición de la madre. 			
Aparato urinario	Polaquiuria	<ul style="list-style-type: none"> La vejiga es desplazada hacia arriba y es aplanada en su diámetro anteroposterior. La presión del útero produce aumento de la frecuencia miccional. 			
	Glucosuria	<ul style="list-style-type: none"> Por el aumento del filtrado glomerular. Se encuentra la presencia de glucosa en orina (>150 mg/24 h). 			
	Poliuria	<ul style="list-style-type: none"> Por aumento de la volemia que condiciona un aumento de la función renal → Aumenta la diuresis 			
	Nicturia	<ul style="list-style-type: none"> Durante el descanso nocturno se descomprime la presión sobre la cava provocando un incremento de la función renal. 			
	Pielonefritis	<ul style="list-style-type: none"> Por disminución del tono uretral que facilita el reflujo vesico-uretral, dando lugar a pielonefritis 			
Piel	Estrías de	<ul style="list-style-type: none"> Aparición de estrías de distensión: abdomen, mamas, muslos, brazos, área inguinal. Inicialmente aparecen como placas lineales rojas (vinoso) o violáceo, luego se vuelven blancas y 			

	distensión	atróficas, no desaparecen. * Efecto de los corticoides que suele alterar al tejido elástico.			
	Hiperpigmentación	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la pigmentación en la línea alba (localizada desde el ombligo al borde superior del pubis) • Aumento de la pigmentación de la areola mamaria y de los pezones. • Cloasma o melasma es un aumento de la pigmentación en las mejillas, frente y nariz, el color es pardo amarillento. Aumenta su intensidad cuando se expone al sol. *Se debe a un aumento de la hormona estimulante de los melanocitos			
	Arañas vasculares y eritema palmar	Manchas rojo brillante, localizadas en cara brazo y cuello y a veces en la parte superior del tórax. El eritema palmar es una variante de estas arañas vasculares, pero con una mayor extensión, la causa principal que se le atribuye es una elevación de estrógenos.			
Sistema endocrino	Páncreas	<ul style="list-style-type: none"> • Mayor sensibilidad a la insulina a dosis más bajas de glucosa. La concentración de insulina basal en el plasma está elevada en la segunda mitad del embarazo. 			
	Glándulas suprarrenales	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de las cifras de cortisol en plasma. Al estar fijado a una proteína denominada transcortina. Por tanto, no existe sintomatología asociada debido a la asociación con dicha proteína. * Aumento progresivo de ACTH en sangre materna debido a la secreción placentaria.			
	Ovarios	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de la vascularización del ovario. • Hiperplasia del estroma. • Aparición de folículos atrésicos ya que durante el embarazo no se produce ovulación. 			
	Hipófisis	Hiperplasia e hipertrofia de la hipófisis. <ul style="list-style-type: none"> • Las gonadotrofinas hipofisarias FSH y LH están bajas. • Mantenimiento de los niveles de la hormona del crecimiento hipofisaria o HGH. Prolactina <ul style="list-style-type: none"> • La concentración de prolactina plasmática alcanza valores 10 a 20 veces mayor para la preparación de las mamas para la lactancia. 			
	Paratiroides	<ul style="list-style-type: none"> • Al disminuir notablemente las concentraciones de calcio total, aumentan las concentraciones de PTH como mecanismo compensatorio. 			
	Tiroides	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de su tamaño durante la gestación. • Aumento de la concentración de las hormonas tiroideas tiroxina (T3) y triyodotironina o T4. • La hormona estimulante tiroidea o TSH está levemente elevada. 			
	Pirosis	Reflujo gastroesofágico por la relajación de las fibras musculares lisas que produce la progesterona, además de efectos mecánicos (compresión del estómago)			
	Retardo en el vaciamiento gástrico	Debido a una digestión lenta producida por la compresión del estómago de la gestante, además, de la acción hormonal de la progesterona sobre el cardias.			

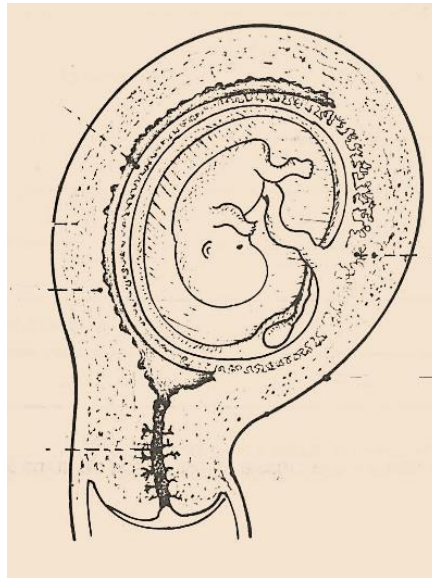
Aparato digestivo	Estreñimiento	<ul style="list-style-type: none"> • Por la acción de la progesterona. • Disminución del peristaltismo en los intestinos delgado y grueso. • Aumento en la absorción de agua y sodio en el colon (heces secas). • Compresión los sigmoides y el recto por el útero. • Defectos de la dieta (poca fibra, exceso de azúcares, etc.). 			
	Hemorroides	Son producidas por el propio estreñimiento, así como por la compresión del útero que impide un adecuado tránsito venoso.			
	Vesícula biliar	Enlentecimiento del vaciado de la vesícula biliar aumentando la concentración de bilis. Esta colestasis puede ser el origen de prurito generalizado.			
	Gingivitis hipertrófica	Desaparece después del parto. El consumo de Vitamina C ayuda a mejorar los síntomas.			
	Sialorrea	Incremento en la secreción de saliva, debida a la acción de la progesterona.			
Aparato respiratorio	Disnea	<p>Por aumento de la presión abdominal e intratorácica debido a la presión ejercida por el útero.</p> <p>La causa principal la podemos relacionar con la percepción que ellas tienen de su hiperventilación como un hecho anómalo.</p>			
	Cambios espirométricos	<ul style="list-style-type: none"> • Consumo de oxígeno aumenta 15% • Disminuye la capacidad residual funcional en 20% desde el 5º mes con aumento de la capacidad inspiratoria. • El nivel del diafragma se eleva cerca de 4 cm; comprimiendo los pulmones y disminuyendo el volumen residual. • Aumenta el volumen corriente de 500 a 700 ml. • La ventilación por minuto suele estar aumentada en un 40%. 			
Aparato reproductor femenino	Cambios uterinos	<ul style="list-style-type: none"> • Útero toma forma esférica con paredes delgadas: (1,5 cm), blandas y depresibles lo que permite palpar las partes fetales a través de la pared abdominal. • El volumen total del útero aumenta hasta 5 litros al final del embarazo, llegando hasta un máximo de 10 lt. • El peso del útero aumenta a 1100 gramos aprox. al término del embarazo. • Hipertrofia uterina que es estimulada por acción de estrógenos y la progesterona. 			
	Modificaciones del cuello uterino	<ul style="list-style-type: none"> • Eversión del conducto endocervical; debido a los niveles hormonales, sobre todo las de origen placentario. 			
	Aparición de metaplasia escamosa	<ul style="list-style-type: none"> • Producida por la acción de las secreciones vaginales y por el pH de estas. 			
	Modificaciones en el tejido conjuntivo subepitelial	<ul style="list-style-type: none"> • Por aumento de la vascularización y edema, lo cual explica el tono violáceo que adopta esta zona durante la gestación 			
Mamas	Aumento de tamaño e hipersensibilidad	<ul style="list-style-type: none"> • Aumento de tamaño desde el 2º mes de gestación con importante hipertrofia e hiperplasia glandular. • Aumento de la vascularización. • Aumento de la pigmentación, especialmente de la areola. • Aumento progresivo de la sensibilidad y de la capacidad 			

		eréctil del pezón.			
	Secreción de calostro	<ul style="list-style-type: none"> Debido al aumento en la secreción de prolactina 			
Aparato músculo-esquelético	Modificaciones en la columna vertebral	<ul style="list-style-type: none"> Lordosis lumbar para mantener el centro de gravedad. Además de rectificación de la columna cervical. 			
	“Marcha de pato”	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en deambulación: hiperextensión de músculos paravertebrales y dorsales produciendo desviación del tronco hacia atrás y abducción de los pies. 			
	Remodelación pélvica	<ul style="list-style-type: none"> Cambios en fibrocartilago interpúbico produciendo separación de 3-8 mm (relaxina). Para favorecer el parto (puede haber dolor). 			
	Calambres	<ul style="list-style-type: none"> Los calambres, que suelen aparecer a partir del tercer trimestre, están motivados principalmente por la compresión del útero de la mujer gestante sobre el sistema venoso. 			
		<ul style="list-style-type: none"> Factores predisponentes: Aumento del fósforo y disminución del calcio. 			
	Lumbalgias	<ul style="list-style-type: none"> Son frecuentes a partir del tercer trimestre, cuando el aumento de peso y volumen provoca un cambio en el centro de gravedad de la embarazada lo que conduce a una lordosis lumbosacra de compensación, que se suele acompañar de la adopción de posturas incorrectas. 			
Cambios en el metabolismo	Caries	<ul style="list-style-type: none"> Pueden aparecer durante el embarazo debido principalmente a cambios en el pH de la saliva. 			
	Aumento de peso	<p>Metabolismo basal está incrementado en un 20%. El aumento medio de la embarazada lo podemos fijar en 9,5 kg (11-12 kg) distribuidos de la siguiente manera:</p> <ul style="list-style-type: none"> Feto: 3.000 gramos. Placenta: 400 gramos. Líquido amniótico: 800 gramos. Útero: 1.000 gramos. Volumen sanguíneo: 1.500 gramos. Resto no fijado con exactitud. 			
	Hidratos de carbono	<ul style="list-style-type: none"> Disminución de la utilización de glucosa de tipo periférico por lo tanto existe un aumento de los niveles en plasma de insulina. <p>* Efecto diabético en el embarazo.</p>			
	Grasas	<ul style="list-style-type: none"> El colesterol unido a lipoproteínas de alta densidad (LDL) alcanza su valor máximo a las 25 semanas, luego disminuye en forma progresiva. A las 36 semanas el colesterol unido a lipoproteínas de baja densidad (LDL) alcanza su valor máximo. Las grasas se almacenan siendo el mayor depósito en sitios centrales que en los periféricos. De acuerdo a los requerimientos fetales estos depósitos van disminuyendo. Predisposición para la formación de cuerpos cetónicos, lo cual puede ser explicado por un aumento de los lípidos totales y de los ácidos grasos libres. <p>* Acción que tiene el HPL placentario que es de tipo lipolítico.</p>			
	Proteínas	<p>Balace nitrogenado positivo, todo explicado por la alta síntesis de proteínas muy necesaria para la formación del feto, placenta,</p>			

		así como la necesidad de las mismas que tiene el útero. Entre las enzimas que se encuentran elevadas tenemos: • Fosfatasa alcalina. • Oxitocinasa. • Diaminooxidasa.			
	Agua y electrolitos	El incremento de agua durante la gestación suele ser de 7 u 8 litros hacia las 36-38 semanas. • La cantidad de agua es tanto a expensas del líquido extracelular como el intracelular.			

Micro-ambiente (causas intrínsecas y extrínsecas)

El **microambiente** incluye los factores extrínsecos como el útero, las membranas ovulares y estructuras extraembrionarias del embrión, y a los factores intrínsecos o propios del embrión, como el genotipo. (Carnevale y cols 2003):



Útero, placenta y membranas extraembrionarias

Dentro del **útero**, los tejidos embrionarios se diferencian temprano en la gestación para dar sostén y nutrición, así como un lugar al propio feto. Los principales componentes de este sistema son la placenta, el cordón umbilical, las membranas extraembrionarias (amnios, decidua capsular y corión liso) y el líquido amniótico. A pesar de que este sistema de soporte vital proporciona lo necesario para las necesidades fisiológicas del feto y un sistema de amortiguadores, las condiciones ambientales en el mundo exterior están sujetas a variaciones, por lo que el ambiente fetal puede presentar cambios durante la gestación. (Smotherman and. Robinson 1988)

Dentro de las alteraciones uterinas que pueden tener influencia en el desarrollo fetal se encuentran, miomas, fibromas, útero bicorne, bidelfo, septado, etc.

Factores placentarios:

La placenta es de vital importancia para el intercambio de nutrientes, pero este intercambio no se produce únicamente en la placenta corio-alantoidea, aunque se deben tener en cuenta las estructuras accesorias que son de importancia vital, especializada y específica para la transferencia de macro y micro-moléculas al embrión / feto en desarrollo. Estas características de la placenta pueden haber aparecido como adaptaciones en especies domésticas y silvestres para satisfacer los requerimientos de nutrientes durante el desarrollo.

Con el funcionamiento anormal o disminuido de la placenta, la placenta previa, el desprendimiento de ésta y la ruptura prematura de membranas, se altera el desarrollo normal del producto en diferentes grados de gravedad. (*Rodríguez-Medina CL 2018*).

Líquido amniótico

Se produce durante todo el desarrollo, aunque en el último trimestre la aportación de la orina del feto es muy importante para mantener un volumen adecuado; el volumen normal se incrementa conforme avanza la gestación hasta llegar aproximadamente a 1000 ml. (Carlson 2014)

Funciones del líquido amniótico:

- Es un medio en el que el feto se mueve libremente.
- Es protección fetal para las agresiones externas.
- Mantiene una temperatura fetal uniforme.
- Protección fetal a las agresiones por contracciones.
- Constituye un ambiente óptimo para el crecimiento y desarrollo fetal.
- Es un medio útil para valorar la salud y la madurez fetal.
- Es un medio útil para administrar medicación al feto.
- Es un elemento favorecedor de la dilatación cervical. (Issler 2000)

Cuando el volumen disminuye por debajo de 500 ml, se llama oligohidramnios y puede condicionar la formación de bandas amnióticas, también se observa la disminución del espacio para el movimiento y crecimiento del feto dando lugar a la Secuencia de Potter. Los agentes mecánicos como las bandas amnióticas, pueden causar malformaciones o amputar las extremidades.

La ruptura prematura de membranas se ha relacionado con una ingesta baja de vitamina C debido al papel que esta vitamina juega en la biosíntesis de colágeno, siendo éste el principal constituyente estructural de las membranas corioamnióticas. El déficit de vitamina C también está relacionado con la presencia de infecciones (*Rodríguez-Medina CL 2018*).

El comportamiento fetal conocido como sufrimiento indica que el medio intrauterino no es saludable, como ocurre en la gestación múltiple (mellizos, trillizos, etc.), el polihidramnios, el

oligohidramnios, la asfixia durante el parto por presentación pelviana, líquido amniótico meconiado, circular en cuello, parto instrumentado o por cesárea.

El nacimiento con menos de 37 o más de 42 semanas de gestación, peso menor de 2500 g o mayor que 4000 g, la administración de medicamentos o reanimación en la sala de partos, defectos congénitos, dificultad respiratoria, infecciones, convulsiones, hipoglucemia; necesidad de oxígeno adicional, monitoreo, medicamentos, tratamiento o procedimientos especiales, pueden llevar al recién nacido a presentar complicaciones médicas con diversos grados de incapacidad o la muerte (*Rodríguez-Medina CL 2018*).

II. Defectos y malformaciones al nacimiento

Los defectos al nacimiento son un conjunto de patologías en las que encuentra alterada la estructura anatómica, fisiológica, los procesos metabólicos y/o del crecimiento y, por lo tanto, el desarrollo de los fetos y neonatos. Algunos de estos defectos pueden ser prevenibles o diagnosticados y manejados oportunamente; esta última acción permite ofrecer a la madre atención con calidad al momento de la resolución obstétrica y al neonato, con posibilidades de una mejor condición de vida. (NORMA OFICIAL MEXICANA NOM-034-SSA2-2002. LA PREVENCIÓN Y CONTROL DE LOS DEFECTOS AL NACIMIENTO).

Los defectos al nacimiento pueden ser o no visibles al nacimiento. Tienen repercusiones estéticas, funcionales, psicológicas y sociales.

Las malformaciones congénitas son defectos estructurales que se observan al nacimiento y se deben a alteraciones en la morfogénesis. Las malformaciones congénitas son defectos o anormalidades en alguna estructura corporal que y se encuentran presentes al momento del nacimiento. (Aviña-Fierro 2008).

Etiología

Pueden deberse a factores del **microambiente**, como causas intrínsecas o propias del embrión, esto es, de origen genético (herencia) o cromosómico (alteraciones numéricas o estructurales).

Las debidas al **matroambiente** pueden ser por factores físicos, metabólicos, infecciosos (antes de la concepción o durante ésta), o por el estilo de vida de la madre; se dividen en agudas y crónicas.

Y las del **macroambiente** o medioambiente que rodea a la madre y al producto.

Se considera que las malformaciones congénitas son de origen multifactorial y ocurren cuando se lleva a cabo la organogénesis (Carnevale y cols 2003).

Cincuenta por ciento de los defectos congénitos son de **etiología desconocida** y pueden ser esporádicos y no son hereditarios; 15% de éstos son de origen teratogénico asociado a la exposición prenatal a factores ambientales que afectan la embriogénesis; 10% tienen como etiología una causa genética, en un solo gen o varios genes, y 25% son de origen multifactorial: por interacción genética y ambiental. (Martínez y cols. 1996).

Tipos de alteraciones morfo-genéticas

En el periodo de morfogénesis, el crecimiento y diferenciación tisular definen la forma y función de cada órgano o sistema; en esta etapa las alteraciones producidas por algún factor que interfiera o altere la proliferación celular da lugar a alteraciones estructurales y a la diferenciación incompleta o anormal de las células de los tejidos maduros, lo que produce una falla en la inducción celular: por ejemplo, la displasia es una alteración en la proliferación normal de las células y la histogénesis anormal afecta a un solo tipo de tejido u órgano de una estirpe celular; lo anterior da como resultado un defecto estructural y la formación o diferenciación incompleta de los tejidos, como sucede en las displasias óseas (acondroplasia, osteogénesis imperfecta).

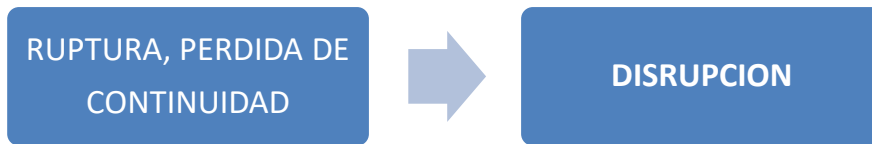
Las alteraciones que pueden ocurrir durante la morfogénesis se clasifican en cuatro tipos: completas, incompletas, redundantes y aberrantes.

- ❖ **La alteración completa**, se trata de la ausencia de desarrollo de una estructura determinada, por ejemplo, la agenesia renal, la atresia de coanas y amelia.
- ❖ **Alteración con morfogénesis incompleta**, hay un desarrollo estructural hipoplásico por falta de crecimiento de la estructura (microcefalia o micrognatia) o en el cierre incompleto de una estructura por inadecuada fusión (como en el paladar hendido o coloboma del iris); o bien, en procesos incompletos de separación (sindactilia), migración (extrofia vesical), rotación estructural (malrotación intestinal), persistencia de una estructural primitiva (divertículo de Meckel) y finalmente, la persistencia de estructuras en sitios corporales tempranos, como pabellones auriculares bajos, testículos no descendidos.(Hersh y cols. 2002)

Mecanismos de producción de malformaciones congénitas

Los defectos en la morfogénesis o “DISMORFOGENESIS” pueden ser explicados por alteraciones en la formación tisular, por fuerzas mecánicas o por ruptura de la continuidad del tejido, se pueden presentar como una malformación, una deformación, una disrupción o una displasia. (Rodríguez y cols.)





(Rodríguez y cols. Folleto 10)

- ❖ **La malformación** se produce tempranamente durante el periodo de embriogénesis, abarca desde la ausencia completa de la estructura afectada o una formación incompleta; es una anomalía primaria que resulta de un defecto estructural y produce una anormalidad intrínseca en el proceso de desarrollo, ocasionando la alteración morfológica de un órgano, parte de un órgano o de una región corporal; es una anormalidad permanente causada por falla en el desarrollo estructural o por inadecuada formación de uno o más procesos embriológicos con pobre formación de tejido, como en la anoftalmia (frecuencia del 94%).
- ❖ **La disrupción** ocurre durante o después del periodo de la organogénesis durante la etapa fetal; es el defecto morfológico de un órgano, parte de un órgano o de un área corporal, producido por interferencia durante un proceso del desarrollo, debido a factores extrínsecos, causando una rotura o desorganización tisular y un defecto estructural ocasionado por la destrucción del tejido que antes era normal. Puede ser ocasionado por fuerzas mecánicas que producen isquemia, hemorragia o adhesión de tejidos afectados, por ejemplo, las constricciones por bandas amnióticas, su frecuencia es del 2%.
- ❖ **La deformación** ocurre durante el periodo fetal y suele afectar una región o la totalidad del sistema musculo-esquelético. Es una anormalidad producida por acción de fuerzas mecánicas aberrantes que distorsionan las estructuras normales produciendo alteraciones de la forma o posición de un segmento corporal; el mecanismo se explica por presión o constricción mecánica, o bien puede ser secundario a efectos de otra anormalidad fetal. Los mecanismos de compresión, restricción o distorsión biomecánica, en un segmento corporal ya formado suelen ocurrir después de la décima semana del desarrollo fetal, lo que ocasiona una anormalidad de la forma, configuración o posición de la parte del cuerpo afectada. Los factores que pueden condicionar la deformación son: anomalías uterinas, embarazo múltiple, mala posición del feto, escasez de líquido amniótico y anomalías neurológicas intrínsecas que impiden el movimiento articular y muscular del recién nacido. (Aviña y cols 2008).
- ❖ El término **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 años (Rodríguez y cols. Folleto 10)

Tipos de malformaciones de acuerdo a su presentación clínica

Hay una amplia variedad clínica de defectos congénitos, que se clasifican en anomalías mayores y menores, dependiendo de la repercusión anatómica y/o funcional a que den lugar.

Las anomalías mayores son defectos que, de no ser corregidos, comprometen significativamente el funcionamiento corporal o reducen la expectativa normal de vida. Generalmente tienen impacto médico, quirúrgico y psicológico; por ejemplo, espina bífida, anencefalia, labio-paladar hendido, cardiopatía, estenosis pilórica, mielomeningocele, hidrocefalia, luxación o displasia de cadera y el pie zambo equino varo. (Rodríguez y cols. Folleto 10)

Una anomalía menor es una alteración con principalmente cosmética que no compromete la forma o funcionalidad corporal y que puede ser corregida o no requiere manejo médico, por ejemplo, la clinodactilia. (Aviña-Fierro 2008). También pueden ser aisladas o múltiples, como, frente prominente, depresiones del paladar, hernia umbilical, pezón supernumerario, arteria umbilical única, hidrocele, hipospadias, estenosis anal, nevus, remolino múltiple, sindactilia. (Rodríguez y cols. Folleto 10)

Pueden clasificarse como aisladas o múltiples: síndrome, secuencia y asociación. (Rodríguez y cols. Folleto 10)

La mayoría de las anomalías son aisladas y afectan solamente una parte del cuerpo (defecto localizado), pero el resto del desarrollo embriológico es 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 una 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. (Rodríguez y cols. Folleto 10)

- ❖ **LA 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 suelen designarse con acrónimos formados por las letras iniciales de los hallazgos clínicos; por ejemplo, la asociación de VATER o VACTERL se refiere a defectos Vertebrales, Anales, Traqueoesofágicos, Anomalías Radiales, e incluso daños Cardíacos o Renales.
- ❖ **EL 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, por ejemplo, bridas amnióticas.

- ❖ **LA SECUENCIA**, se considera cuando una anomalía única da lugar a una *cascada* de eventos de cambios estructurales que aparentemente no están relacionados. Por regla general, el defecto original suele ser una malformación. Por ejemplo, la secuencia de alteración del tubo neural, el defecto desencadenante es la 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.
- ❖ La palabra **SÍNDROME** se aplica al conjunto de anomalías 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 se diagnostica por separado, pero la constelación de signos si es típica y diagnóstica de cada síndrome. (Rodríguez y cols. Folleto 10)

III. EPIDEMIOLOGÍA DE LAS MALFORMACIONES CONGÉNITAS

La Organización Mundial de la Salud (OMS) calculó en el 2004, unos 260,000 fallecimientos en el mundo (alrededor de un 7% de todas las muertes de recién nacidos) fueron a causa de malformaciones congénitas en general; Mientras que actualmente calcula que cada año **276,000 recién nacidos fallecen durante las primeras cuatro semanas de vida a nivel mundial a causa de anomalías congénitas**, con una frecuencia esperada de 2 a 3% en nacidos vivos y de 15 a 20% en muertes fetales. (Clayton-Smith y col 2012) Otro porcentaje mayor puede ocasionar discapacidades crónicas con gran impacto en los afectados, sus familias, los sistemas de salud y la sociedad. Los de mayor gravedad y más frecuentes son las malformaciones cardíacas, los defectos del tubo neural y el síndrome de Down.

Dado que las malformaciones congénitas pueden tener una etiología multifactorial, se ha identificado que los más frecuentes son de origen genético, infeccioso o ambiental. A pesar de que en la mayoría de los casos resulta difícil identificar una sola causa, es posible prevenir algunas anomalías congénitas; por ejemplo, a través de la vacunación, la ingesta suficiente de ácido fólico y yodo, mediante el enriquecimiento de alimentos básicos o el suministro de complementos, así como los cuidados prenatales adecuados.

En México, en 2010, la mortalidad infantil causada por malformaciones congénitas ocupó el segundo lugar, con una tasa de 336.3/100,000 nacimientos. De acuerdo a la Dirección General de Información en Salud, de la Secretaría de Salud, en México las malformaciones congénitas más frecuentes son: malformaciones del sistema musculo esquelético, enfermedades congénitas de los ojos, cara y cuello, malformaciones de los órganos genitales y enfermedades congénitas del sistema nervioso.

En Latinoamérica las anomalías específicas más frecuentes reportadas por diversos centros de vigilancia fueron las fisuras de labio con o sin paladar hendido, gastrosquisis, talipes, hidrocefalia, espina bífida y polidactilia y el síndrome más frecuente fue el síndrome de

Down.

En Estados Unidos la prevalencia de nacimientos con espina bífida fue de 4,6 casos por 10.000 nacimientos (con un rango de 3,0 a 7,8) siendo las más altas para los hispanos y las más bajas para los asiáticos. Con respecto a la prevalencia de tetralogía de Fallot en ese mismo país fue de 4.2 / 10.000 nacidos vivos según estudios realizados de 2003 a 2012.

De acuerdo al reporte emitido por el Departamento de Defensa en los Estados Unidos de Norteamérica la prevalencia de las principales malformaciones congénitas durante 2009 a 2013 fue la siguiente:

Malformación	Prevalencia general	Malformación	Prevalencia general
Anencefalia	0.7	Hypospadias *	104.7
Anoftalmia/macroftalmia	1.6	Arco aórtico interrumpido	1.2
Anotia/microtia	2.3	Deficiencias de las extremidades (defectos de reducción)	5.6
Estenosis de la válvula aórtica	3.2	Onfalocele	3
Defectos del septo atrial	104.9	Atresia y estenosis de la válvula pulmonar	18.8
Atresia Biliar	1.1	Atresia de la válvula pulmonar	2.8
Extrofia vesical	0.4	Atresia / estenosis rectal y de intestino grueso	6.1
Labio leporino solo	6.9	Agenesia renal / hipoplasia	6.6
Labio leporino con paladar hendido	7.9	Ventrículo único	2.9
Paladar hendido solo	11.4	Defecto septal ventricular	4
Extrofia Cloacal	8.1	Atresia del intestino delgado / estenosis	5.7
Coartación de la aorta	9.6	Espina bífida sin anencefalia	4.6
Tronco común (tronco arterioso)	2.2	Tetralogía de Fallot	6.4
Catarata congénita	3.4	Transposición de grandes vasos	3.5
Hernia diafragmática	4.5	Dextro-transposición de grandes vasos	3.2
Doble salida del ventrículo derecho	3.2	Atresia y estenosis de la válvula tricuspídea	1.8
Encefalocele	1.1	Trisomía 13	1.1
Atresia esofágica / fístula traqueo esofágica	2.7	Trisomía 18	1.7
Gastrosquisis	3	Trisomía 21 (síndrome de Down)	13.9
Holoprosencefalia	6.7	Síndrome de Turner †	2.4
Síndrome del corazón	4.3		

* Prevalencia de hipospadias por cada 10.000 nacidos vivos varones, † Prevalencia del síndrome de Turner por cada 10.000 nacidos vivos femeninos.

IV. TERATÓGENOS

Es todo agente capaz de causar anomalías estructurales o funcionales, y dar lugar a defectos congénitos.

Teratología es la rama de la embriología y la anatomía patológica que estudia la producción, la anatomía del desarrollo y la clasificación de los embriones y fetos malformados. (Moore y cols. 2016)

PRINCIPIOS GENERALES

- La acción de un teratógeno varía de acuerdo a la constitución genética (genotipo) del organismo sobre el que actúa.
- La acción de un teratógeno es mayor entre la tercera y octava semana de gestación.
- Un mismo agente teratógeno puede originar diversos tipos de alteraciones, o un mismo defecto ser causado por distintos factores.

- La teratogenicidad de un factor ambiental depende de la dosis administrada a la madre y del tiempo de exposición.
- Los agentes teratógenos ambientales son generalmente inocuos para la madre.
- Los efectos de un agente teratógeno prenatal pueden no ser apreciables al nacimiento. (Rojas y Walker 2012)

En una exposición teratogénica son importantes las dosis y la vía de administración. Asimismo, la mayoría de las drogas llegan al feto a través de la sangre materna, por lo tanto, la exposición embrionaria y fetal depende de varios factores críticos como: edad gestacional al momento de la exposición, absorción de la droga, niveles séricos maternos; y el metabolismo de la droga en la madre y la placenta. Es necesario el pasaje placentario del agente para ejercer su efecto teratogénico, y este pasaje está determinado por el metabolismo materno, la edad gestacional, la unión a proteínas, la carga iónica, la liposolubilidad y el tamaño molecular del teratógeno. (Petracchi, 2015)

CLASIFICACIÓN

- **INTRINSECOS**

Son alteraciones cromosómicas del cigoto. Por ejemplo, mutaciones dominantes o recesivas autosómicas o ligadas al cromosoma X

- **EXTRINSECAS**

De causa materna: edad, desnutrición, carencias vitamínicas, hipervitaminosis, hábitos, grupo sanguíneo y factor Rh; hipotiroidismo, Diabetes mellitus, alteraciones anatómicas del útero, etc. Los factores extrínsecos se pueden clasificar como:

- ✓ **Biológicos:** Virus, bacterias, protozoarios
- ✓ **Físicos:** Radiaciones ionizantes, isótopos radioactivos, hipertermia
- ✓ **Fármacos:** Antibióticos, antitumorales, anticonvulsivos, antitiroideos, hormonas, sedantes, tranquilizantes, analgésicos, antipiréticos, antipalúdicos.
- ✓ **Geográficos:** Hipoxia por altitud
- ✓ **Accidentales:** Hiperoxia.

Mecanismos Teratogénicos

✓ METABOLITOS REACTIVOS, ENLACES COVALENTES ALEATORIOS,
DAÑO EN:

- Ácidos Nucleicos y proteínas
- Reparación del DNA
- Degradación preferencial de ARN y proteínas

✓ ALTERACION DE:

- División celular
- Migración celular
- Transcripción
- Traducción
- Transporte iónico
- pH Intracelular

Medicamentos teratogénicos

Agente	Función	Estructuras y especies afectadas
Antagonistas del ácido fólico	Aminopterin y pirimetamina; Antimicótico y antiparasitario	Embrio-tóxico. Perro y oveja
Tetraciclina	Antibiótico Dientes y esqueleto	Todas las especies. Cabeza, encéfalo, paladar y esqueleto. Gato, perro y equino.
Griseofulvina	Antimicótico	Paladar, miembros. Varias especies.
Corticosteroides	Hormona esteroidea	
Andrógenos	Hormona esteroidea	

Fenitoína (fenilhidantoína)	Anticonvulsivante	Masculinización. Todas las especies. Hendidura palatina. Gato.
Vitamina A	Metabolito esencial	Tubo neural, corazón y miembros. Todas las especies
Talidomida	Sedante	Retraso en el crecimiento en el perro Defectos intestinales en el cerdo Defectos en los miembros en el humano

Rojas y Walker 2012

Teratógenos químicos en México

Los principales componentes de los plaguicidas son lipofílicos, pueden pasar sin problema estructuras mediante un mecanismo denominado difusión pasiva. El etilenglicol y el metilcelosolve, son dos compuestos que encontramos en los plaguicidas, anticongelantes de automóviles o de aviones, compuestos de poliéster e incluso disolventes de pintura, mismo que han causado gran interés en el área de la salud ya que hay reportes en México que aseguran su relación con malformaciones congénitas, pueden atravesar la barrera placentaria causando malformaciones en los embriones y fetos que se encuentran en desarrollo, causando malformaciones de tipo estructural, atraviesan fácilmente la barrera hematoencefálica, pueden ser absorbidos por vía cutánea, respiratoria y debido a su característico sabor dulce, por vía digestiva. Además, (Tabla 1).

Tabla 1. Malformaciones relacionadas con el uso de etilenglicol y metilcelosolve	
Anencefalia	Útero doble
Hidrocefalia	Polidactilia
Meningocele	Hipoplasia pulmonar
Paladar hendido	Hernia diafragmática

En un estudio realizado en Matamoros, Tamaulipas se investigó el efecto del metilcelosolve y etilenglicol en 134 hijos de madres trabajadoras de la industria maquiladora expuestas a solventes elaborados con dichos componentes, la primera vía de entrada al organismo de las trabajadoras fue respiratoria, la segunda vía es la piel debido a que sumergían las manos para dar tratamiento a los capacitores que elaboraban en una "solución de electrolitos" con metilcelosolve y etilenglicol, de manera constante y la tercera vía es la digestiva debido a que ingerían alimentos con las manos contaminadas.

Todos los hijos de madres trabajadoras expuestas a estos solventes presentaron retraso

psicomotor variable y del lenguaje, y el 80% de esos hijos presentaron cuadros repetitivos de obstrucción del ductus lagrimal y/u otitis media purulenta.

Entre las malformaciones encontradas con mayor frecuencia en esta población destacaron las descritas en la tabla 2.

Tabla 2. Malformaciones relacionadas con el uso de etilenglicol y metilcelosolve en hijos de trabajadoras de la industria maquiladora en Matamoros, Tamaulipas.	
Alteraciones faciales	Frente pequeña con implantación baja del cabello
	Fisuras palpebrales pequeñas
	Epicanto
	Telecanto o hipertelorismo
	Paladar hendido
	Protrusión mandibular
	Pabellón auricular pequeño, bajo o displásico
Alteraciones oculares	Ametropía
	Motilidad ocular anormal
Alteraciones otorrinolaringológicas	Estenosis del conducto auditivo externo
	Tapón de cerumen impactado
	Membrana timpánica perforada
Alteraciones musculoesqueléticas	Hiperlaxitud ligamentosa
	Cuello corto
	Limitación en la movilidad del cuello
	Hipertrofia del esternocleidomastoideo
	Esoliosis y/o hiperlordosis
	Acortamiento de una extremidad
	Atrofia muscular severa
Otras	Hipospadias y/o criptorquidia
	Quiste ovárico o mamario
	Trastornos menstruales
	Megacolon aganglionar

Las estructuras más afectadas fueron el cráneo y los tejidos blandos de la misma zona, generando una fascie peculiar en estos pacientes (que llegó a ser confundida con Trisomía 21), otro sistema afectado fue el musculoesquelético, con malformaciones en esqueleto axial y apendicular, con acortamiento de extremidades e hiperlaxitud de ligamentos. Otras malformaciones se observaron en el ojo y en el conducto auditivo externo, lo cual ocasionaba otitis media con ruptura de membrana timpánica y evitaba una adecuada salida de cerumen, También se observó cierto grado de atrofia cortical y alteraciones de la migración neuronal que parece estar relacionado con disfunción del tallo cerebral, alteraciones de la conducta y del lenguaje.

Otros teratógenos son los retinoides orales como la isotretinoína, que ayudan a detener la

producción de sebo reduciendo hasta en 90% el tamaño de las glándulas sebáceas, actúan como queratolíticos inhibiendo la proliferación de los queratinocitos foliculares mediante reducción de la cohesión celular en el estrato córneo, atacan de manera indirecta el *propionobacterium acnes* al disminuir la producción de sebo inhibiendo así su proliferación e incluso disminuyen la inflamación ya que la isotretinoína es un inhibidor del leucotrieno B4, responsable de inducir la migración de células polimorfonucleares en la piel, inhibir la producción de óxido nítrico y del factor de necrosis tumoral.

Los carotenos son compuestos derivados de la vitamina A, con un mecanismo de acción parecidos a los retinoides naturales que al ser ingeridos por vía oral, sufren hidrólisis en la mucosa intestinal por la enzima β - caroteno deshidrogenasa pasando a ser retinaldehído, otra parte es absorbida e incorporada a unas lipoproteínas que se sintetizan en el epitelio (quilomicrones). Así, los carotenos pueden ser depositados en tejidos como el adiposo o viajar hacia el hígado donde serán transformados en dos moléculas de retinaldehído. Al momento de la excreción, entre el 30 a 60% de una dosis de Vitamina A es eliminada en el lapso de una semana mientras que el resto queda almacenado en el organismo causando malformaciones incluso 2 años después de su ingesta.

La manera en la que pueden ocurrir las malformaciones ocurre cuando el retinol se une a la proteína de unión al retinol (RBP) en la circulación materna, esta proteína es sintetizada por la placenta y entra a la circulación fetal, encontrándose ahí con las células en desarrollo para posteriormente unirse a otros receptores convirtiéndose así en ácido retinoico que permanece en el citoplasma de las células en desarrollo o entra en el núcleo, uniéndose ahí en sus receptores nucleares correspondientes, formando un complejo ácido retinoico-receptor que cumple como regulador de diversos genes que tienen como característica responder a éste complejo, un ejemplo de estos son los genes Hox, implicados en diversas etapas del desarrollo embrionario.

La isotretinoína, aumenta el riesgo de malformaciones en un 30% en comparación con las mujeres no expuestas a este medicamento (3-5%). Se consideraba que el uso de dosis mínimas a razón de 1mg/kg en un periodo de 3 a 4 meses en pacientes con acné iba a mejorar de los pacientes reduciendo además el riesgo de teratogénesis, pero se encontró que a los dos años de retirado su uso se reportaban recurrencias de acné, por lo que los pacientes volvían a utilizar el tratamiento, con un mayor tiempo de exposición y de residuos.

Entre las malformaciones reportadas en hijos de madres que consumieron derivados de vitamina A, se encontraron las descritas en la tabla 3.

Tabla 3. Malformaciones encontradas en hijos de madres que utilizaron derivados de la vitamina A	
Malformaciones craneofaciales	Microtia o anotia
	Micrognatia
	Fisura palatina
Cardiopatías congénitas	Malformaciones troncoconales
	Anomalías del arco aórtico
	Ectopia tímica

Alteraciones en timo	Hipoplasia tímica
	Aplasia tímica
Malformaciones de tubo neural	Hidrocefalia
	Hipoplasia cerebelosa
	Agenesia del vermis
	Microcefalia
Anomalías en las extremidades	

No se han reportado efectos en hijos de madres embarazadas que consumieron vitamina A en cantidades de 10,000 UI.

En los hijos de las madres que utilizaron ácido retinoico, el 23% presentó microtia, defectos cardíacos y el 50% de los niños presentó retraso mental.

Sí es necesario un tratamiento con retinoides, debe de aconsejarse a las pacientes que lleven una estricta anticoncepción durante 2 años después de haber recibido tratamiento. En cuanto al uso de vitamina A como complementación de los cuidados durante el embarazo, mientras no se rebasen las 10,000 UI diarias, se puede consumir en cualquier etapa gestacional.

Se ha reportado que una de cada 200 mujeres llega a padecer crisis convulsivas, las cuales se incrementan hasta 30% en el primer trimestre del embarazo, condicionando así el aumento en la dosis de los anticonvulsivantes. En México en un programa llamado “registro y vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas” por parte del INCMNSZ, se estudió una población de 245 hijos, productos de 120 madres epilépticas, 195 fueron hijos de madres que utilizaban monoterapia con carbamazepina, ácido valproico, lamotrigina y Difenilhidantoina, 40 tuvieron hijos que presentaron alguna malformación congénita, tabla 4. Con el tratamiento con difenilhidantoina se reportaron dos casos de síndrome por difenilhidantoina en el recién nacido, con un perímetro cefálico reducido, hipoplasia de huesos nasales, hipoplasia ungueal e hipertriosis.

Tabla 4. Malformaciones reportadas en hijos de madres epilépticas	
Microcefalia	Anotia/ microtia
Anoftalmia/ microftalmia	Espina bífida
Anomalías en reducción de miembros	Hipospadias
Paladar hendido	Polidactilia
Onfalocele	

En el grupo de 50 madres que utilizaron politerapia, la combinación más utilizada fue de ácido valproico, difenilhidantoina y carbamazepina, de las cuales tuvieron 58 recién nacidos con agenesia ungueal y agenesia/hipoplasia nasal, además de 1 recién nacido con anencefalia y paladar hendido. Se reportó un caso de reducción de miembros, hipoplasia ungueal y nasal y otro caso de microcefalia, hipoplasia ungueal e hipertriosis. Otros con la bífida cuando las madres estuvieron expuestas durante el primer trimestre del embarazo, este riesgo fue de 0.6%, versus un 0.5% que presentaron defectos de tabique auricular, 0.3%

paladar hendido, 0.7% hipospadias, 0.2% polidactilia y 0.1% craneosinostosis.

En el grupo de 46 madres que no recibieron tratamiento durante el embarazo, 13 recién nacidos presentaron malformaciones. De estos tres grandes grupos, las malformaciones más reportadas fueron craneofaciales, de piel y sistema nervioso central (Tabla 5).

Comparando grupo tratado versus grupo no tratado, las malformaciones congénitas de recién nacidos con madres que reciben tratamiento fue un 48.3% más que en los hijos de madres no tratadas.

Tabla 5. Malformaciones encontradas en hijos de madres con tratamiento anticonvulsivante en el programa de registro y vigilancia epidemiológica del INCMNSZ	
Defectos del tubo neural	Hernia diafragmática
Microcefalia	Hipospadias
Craniosinostosis	Cardiopatías congénitas
Paladar y labio hendido	Polidactilia

Teratógenos biológicos en México

Las infecciones adquiridas por la madre durante el embarazo pueden causar un desarrollo anormal en el feto llegando a producir diversas malformaciones congénitas. A pesar de los múltiples organismos que pueden afectar el desarrollo normal, unos de los más preocupantes es el virus de la rubeola las estadísticas reportan que el 40% de la población que la padece, cursa la enfermedad de manera asintomática.

La infección por virus de rubéola puede llegar a tener graves consecuencias si es que se adquiere durante el embarazo debido a que del 5 a 15% de la población en edad fértil es susceptible y más si este evento ocurre en las primeras 8 semanas de gestación, entonces un 85 a 90% de productos llegan a presentar malformaciones congénitas hasta los 4 años de vida. El síndrome de rubéola congénita se caracteriza por la tríada de catarata, cardiopatía congénita y sordera, aunque puede ser que no se presenten las 3 malformaciones juntas. Otras malformaciones que se han reportado se encuentran en la tabla 6.

Tabla 6. Malformaciones reportadas en pacientes con rubeola congénita	
Lesiones de los huesos	Desórdenes adrenales
Defectos cardíacos	Diabetes Mellitus
Defectos del sistema nervioso central	Pubertad precoz
Cuadriparesia espástica	Retraso en el crecimiento
Endocrinopatías	Deficiencia de hormona del crecimiento

La infección por el virus de la rubéola se puede diagnosticar mediante un método directo que consiste en amplificar el material genómico del virus, técnica denominada PCR. Otro método que se puede utilizar es buscar la presencia de anticuerpos IgM e IgG en el suero materno. Si existe un resultado negativo, se debe repetir el estudio al mes para rectificar que no hubo

infección, en el caso de ser positivo hay una probabilidad elevada de que existan alteraciones en el feto, se debe confirmar con una segunda prueba al mes, si se encuentra una cantidad cuatro veces mayor de anticuerpos (inmunoglobulina G) contra el virus de la Rubéola, podemos inferir que hubo infección y podemos confirmar el diagnóstico de Síndrome de Rubéola congénita.

Prevención. Se sabe que el virus de la rubeola puede ser excretado por los niños aún un año después de la infección por lo que la aplicación de la vacuna con virus vivos atenuados es la indicación en la población en general. La vía de aplicación de esta vacuna es intramuscular, en el brazo izquierdo, aplicándose 2 dosis la primera a los doce meses de edad y la segunda a los 6 años de edad y la cual se ha visto, produce inmunidad durante toda la vida en un 90% de la población vacunada. En este caso hablamos de la triple viral, sarampión, rubéola y parotiditis.

V. GLOSARIO

- **Acránea**, a la ausencia de huesos de la bóveda craneal.
- **Anencefalia**, a la ausencia de encéfalo organizado, generalmente asociado a acránea.
- **Anomalía**, a cualquier desviación del desarrollo, que cambie el tipo normal de forma, estructura y/o función, y que es interpretado como anormal o patológica, incluye cambios mayores o menores del desarrollo corporal, orgánico, celular, y variaciones ultraestructurales y moleculares.
- **Anomalía en reducción de miembros**, a la ausencia parcial o completa de hueso de un miembro, así como a la alteración transversa o longitudinal de la extremidad, de origen genético o por disrupción vascular.
- **Anoftalmía**, a la ausencia de globo ocular organizado en la órbita.
- **Artrogriposis**, al grupo de alteraciones congénitas que involucran contracturas articulares, generalmente no progresivas y en sitios múltiples.
- **Atención a la salud reproductiva**, al control y manejo de la salud de las mujeres y su pareja, incluyendo las etapas pre y gestacional, además de la atención integral a la salud de las y los niños y de las y los adolescentes.
- **Bajo peso al nacer**, al niño o niña que pesan al nacer menos de 2500 gramos (hasta 2499 gramos inclusive), independientemente de su edad gestacional.
- **Catarata congénita**, a la opacidad del cristalino presente al nacimiento.
- **Clitoromegalia**, longitud mayor a un centímetro del clítoris.
- **Craneosinostosis**, al cierre prematuro de una o varias suturas craneales.
- **Defecto al nacimiento**, a cualquier anomalía del desarrollo anatomofuncional, del crecimiento/maduración y metabólico, presente al nacimiento, notoria o latente, que interfiera la correcta adaptación del individuo al medio extrauterino en los aspectos biológicos, psíquicos y sociales, que sean capaces o no de ocasionar la muerte o la discapacidad para crecer y desarrollarse en las mejores condiciones, en alguna etapa del ciclo vital.
- **Defectos articulares**, a las fallas mayores en articulaciones, que alteran la movilidad y posición de la conjunción ósea.
- **Defecto cardiovascular**, a la serie de fallas en la anatomía del corazón y vasos adyacentes, que ocurren en la etapa prenatal.
- **Defecto del tabique auricular con comunicación interauricular**, a la falla en el tabique que divide las cavidades cardíacas, que permite la comunicación entre las aurículas.
- **Defecto del tabique ventricular con comunicación interventricular**, a la falla en el tabique que

divide las cavidades cardiacas y que permite la comunicación entre los ventrículos.

- **Defecto craneofacial**, a la serie de fallas que se identifican por hendiduras incluyendo las faciales o hipoplasias, hiperplasias y aplasias.
- **Diastematomielia**, al defecto de la columna vertebral que divide el canal raquídeo, con división de la médula espinal.
- **Educación para la salud**, al proceso de enseñanza aprendizaje que permite, mediante el intercambio y análisis de la información, desarrollar habilidades y cambiar actitudes con el propósito de inducir comportamientos saludables.
- **Encefalocele/meningoencefalocele**, a la protrusión de meninges y tejido cerebral, por apertura de huesos craneales.
- **Espina bífida**, al defecto de la columna vertebral, en cualquier nivel, por falta de fusión de la apófisis espinosa; puede ser expuesto u oculto con o sin relación a estigmas cutáneos, como marcadores, pelo, hiperpigmentación o fosetas.
- **Factores de riesgo**, a todas aquellas características o circunstancias que aumentan la probabilidad de que un daño ocurra, sin prejuzgar si es o no una de las causas del daño, aun cuando su identificación haya sido motivada por una sospecha de causalidad.
- **Hidrocefalia**, al aumento del volumen y presión del líquido cefalorraquídeo en el espacio intracraneal, relacionado con el parénquima cerebral.
- **Hipoacusia**, a la pérdida auditiva de 26 a 89 decibeles, como umbral promedio para las frecuencias intermedias del audiograma.
- **Hipospadias**, desembocadura de la uretra en la cara ventral del pene.
- **Hipoxia/asfixia al nacer**, a la acidosis metabólica o mixta (pH menor de 7.0) de una muestra obtenida de sangre arterial de cordón umbilical, si es posible obtenerla en la unidad hospitalaria; Apgar igual o menor de 3 a los 5 minutos; disfunción orgánica multisistémica (cardiovascular, gastrointestinal, hematológica, pulmonar, renal); alteraciones neurológicas neonatales (hipotonía, convulsiones o coma).
- **Holoprosencefalia**, al defecto en la segmentación del prosencéfalo con ventrículo cerebral único, completo o parcial, que se asocia a deficiencias de línea media facial.
- **Labio hendido**, al defecto facial, que involucra el cierre incompleto del labio, unilateral, bilateral o medial, generalmente lateral a la línea media.
- **Luxación congénita de cadera, displásica o no**, a la deformidad de la articulación de la cadera en cuya variedad más típica el acetábulo se desplaza y luxa con facilidad, displásica o no.
- **Malformación**, al defecto morfológico mayor de un órgano o región del cuerpo, resultado de un proceso de desarrollo intrínseco anormal.
- **Meningocele**, al defecto de la columna vertebral, que presenta espina bífida con protrusión de sólo las meninges.
- **Microftalmía**, a la reducción en el tamaño del globo ocular con diámetro corneal menor de 10 milímetros o diámetro anteroposterior del globo ocular menor de 20 milímetros.
- **Micropene**: longitud del pene menor a 3 cm y/o circunferencia menor a 2.5 cm;
- **Mielomeningocele**, al defecto de la columna vertebral, asociado a espina bífida con protrusión de meninges y médula espinal, formando un saco íntegro o roto.
- **Microtia-atresia**, al defecto congénito, que involucra malformación e hipoplasia del pabellón auricular, de grado variable, con presencia de esbozos auriculares y/o disminución del tamaño del pabellón íntegro, que con frecuencia incluye cierre total del conducto auditivo externo.
- **Niveles progresivos de atención**, a los servicios adecuados para cada grado de riesgo, incrementados en su complejidad y en la función que desempeñan, para lograr una mayor eficacia y eficiencia.

- **Paladar hendido posterior**, al defecto palatino en línea media que comunica fosas nasales y cavidad oral.
- **Persistencia del conducto arterioso**, a la persistencia posnatal de un vaso fetal entre la arteria pulmonar izquierda y la aorta.
- **Pie equino varo**, al defecto congénito, caracterizado por dorsiflexión y aducción del pie, con o sin alteraciones óseas, asociadas a alteraciones de la musculatura de la extremidad inferior.
- **Promoción de la salud**, a la estrategia que permite fortalecer los conocimientos, aptitudes y actitudes de la población en general, para participar corresponsablemente en el cuidado de la salud y para optar por estilos de vida saludables, facilitando el logro y la conservación de un adecuado estado de salud individual, familiar y colectiva.
- **Recién nacido pretérmino**, al niño o niña que nace entre las 22 semanas a menos de 37 semanas (menos de 259 días) de gestación.
- **Retardo en el crecimiento intrauterino**, al niño o niña que nace con un peso inferior a la percentila 10 para su edad gestacional, implicándole una restricción patológica en su capacidad para crecer.
- **Riesgo, a la probabilidad que tiene un individuo**, un grupo de individuos o una comunidad, de sufrir daño.
- **Riesgo reproductivo**, a la probabilidad de que uno o varios factores de riesgos previos, presentes o previstos, puedan ocasionar daño a la pareja en edad fértil o a su hijo o hija, en el caso de que ocurra un embarazo, en los niños o niñas y los/las adolescentes, que afecten su fertilidad futura.
- **Sordera (hipoacusia profunda)**, a la pérdida auditiva igual o mayor a 90 decibelios, como promedio para las frecuencias intermedias del audiograma.
- **Tamiz neonatal**, a los exámenes de laboratorio practicados al recién nacido para detectar padecimientos de tipo congénito o metabólico.
- **Capacidad inspiratoria**: En fisiología respiratoria, corresponde a la cantidad de aire que una persona puede respirar comenzando en el nivel de una espiración normal y distendiendo al máximo sus pulmones (3.500 ml aproximadamente).
- **Capacidad residual funcional**: En fisiología respiratoria, se refiere a la cantidad de aire que queda en los pulmones
 - tras una espiración normal (2.300 ml aproximadamente)
- **Disnea**: Dificultad para respirar
- **Distensibilidad arterial**: Capacidad que tienen los vasos sanguíneos para distenderse y contraerse apropiadamente en respuesta a los cambios de volumen y de presión.
- **Edema**: Extravasación de líquido en el espacio intersticial.
- **Flujo plasmático renal**: Cantidad de plasma que irriga a los riñones por minuto y que en un adulto normal es alrededor de 600 ml/min.
- **Frecuencia cardíaca (FC)**: Número de veces que el corazón late por minuto. La frecuencia cardíaca normal de un adulto en reposo es entre 60-100 latidos por minuto.
- **Gasto cardíaco (GC)**: Cantidad de sangre que los ventrículos impulsan cada minuto. El gasto cardíaco se calcula multiplicando el volumen de eyección o volumen sistólico con la frecuencia cardíaca.
- **Gingivitis**: Inflamación y aumento de volumen de las encías. Si se acompaña de sangrado se le conoce como gingivorragia.
- **Glucosuria**: Presencia de glucosa en la orina.
- **Hemostasia**: Conjunto de mecanismos fisiológicos para detener los procesos hemorrágicos
- **Lipotimia**: Pérdida súbita del estado de conciencia, secundario a una disminución del flujo sanguíneo cerebral.
- **Lumbalgia**: Dolor localizado en la parte baja de la espalda, correspondiente a la zona lumbar de la columna vertebral.

- **Nicturia:** Expulsión involuntaria de orina durante la noche.
- **Pielonefritis:** Infección de la vía urinaria superior que afecta a la pelvis y al parénquima renal.
- **Pirosis:** Sensación de dolor o quemazón en el esófago, justo debajo del esternón, que es causada por la regurgitación de ácido gástrico.
- **Polaquiuria:** Aumento anormal del número de micciones por día.
- **Poliuria:** Emisión de un volumen de orina superior al esperado.
- **Presión arterial (PA):** Fuerza que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias.
- **Presión arterial diastólica (PAD):** Presión mínima de la sangre contra las arterias y ocurre durante la diástole.
- **Presión arterial sistólica (PAS):** Presión máxima que ejerce la sangre contra las paredes de las arterias, que se alcanza durante la sístole.
- **Proteinuria:** Presencia en la orina de proteínas en una cantidad superior a la normal.
- **Resistencia vascular periférica:** Fuerza que ejerce la pared de los vasos sanguíneos durante el paso de la sangre por su luz.
- **Sialorrea:** Excesiva producción de saliva.
- **Volumen corriente:** En fisiología respiratoria, corresponde al volumen de aire inspirado o espirado en cada respiración normal. En un adulto sano es de 6 o 7 ml/kg (unos 500 ml aproximadamente).
- **Volumen plasmático:** Porción líquida de la sangre en la que están inmersos los elementos formes.
- **Volumen sistólico o volumen de eyección:** Cantidad de sangre que sale del ventrículo al finalizar la sístole (contracción ventricular). El volumen sistólico final en un adulto humano medio en condiciones normales es de alrededor de 70 ml.

VI. BIBLIOGRAFÍA

1. Blázquez García MJ. LA ECOLOGÍA AL COMIENZO DE NUESTRA VIDA ¿UNA ASIGNATURA PENDIENTE? Medicina Naturista. Volumen, 5. Número 1. Enero-junio 2011. <http://www.medicinanaturista.org/images/revistas/mn5%281%29.pdf>
2. Rodríguez-Medina CL. Causas frecuentes de condiciones críticas de salud madre-hijo, en los hospitales universitarios de la samaritana y del Valle entre febrero y junio de 2005. Rev.Fac.Med 2008 Vol. 56 No. 2 www.scielo.org.co/pdf/rfmun/v56n2/v56n2a04.pdf
3. Carnevale A., Vargas-García C., Esmer MC., Gracia M., Urrusti J. Los defectos al nacimiento. Prevención... para un mejor futuro. (2003) Grupo de Estudios al Nacimiento A.C. (GEN).
4. NORMA Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2002, Para la prevención y control de los defectos al nacimiento. [NOM-034-SSA2-2002, Para la prevención y control de los defectos al ... www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/034ssa202.html](http://www.salud.gob.mx/unidades/cdi/nom/034ssa202.html)
5. Aviña-Fierro J. Tastekin A. Malformaciones congénitas, clasificación y bases morfológicas. Revista Mexicana de Pediatría Vol. 75, Núm. 2 • Mar.-abr. 2008 pp 71-74.
6. Martínez FML, Rodríguez PE, Bermejo SE, Urioste AM, Villa MA, Lorda SI, Frías JL. Etiologic distribution of children with congenital defects. An Esp Pediatr 1996; 45: 635-8.
7. Hersh JH, Angle B, Fox TL, Barth RF, Bendon RW, Gowans G. Developmental field defects: coming together of associations and sequens during blastogenesis. Am J Med Genet 2002; 110: 320-3
8. Anomalías congénitas <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/es/>
9. Issler JR. Fisiología del Líquido Amniótico. Revista de Posgrado de la Cátedra VIa Medicina - Facultad de Medicina - UNNE - Septiembre/2000
10. Vigilancia de anomalías congénitas. Atlas de algunos defectos congénitos. Autores: Organización Mundial de la Salud, el Centro Nacional de Defectos Congénitos y

Discapacidades del Desarrollo (NCBDDD, por su sigla en inglés) de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por su sigla en inglés) de los Estados Unidos, Organización Internacional de Vigilancia e Investigación de los Defectos Congénitos (ICBDSR, por su sigla en inglés).

http://apps.who.int/iris/bitstream/10665/149821/1/9789243564760_spa.pdf?ua=1&ua=1

11. 63.ª Asamblea Mundial de la Salud a63/10 punto 11.7 del orden del día provisional 1 de abril de 2010. Defectos congénitos, Informe de la Secretaría. Disponible: http://apps.who.int/gb/ebwha/pdf_files/WHA63/A63_10-sp.pdf?ua=1&ua=1&ua=1
12. The global burden of disease: 2004 update. Ginebra, Organización Mundial de la Salud, 2008.
13. Hernández et al. Prevalencia de malformaciones congénitas registradas en el certificado de nacimiento y de muerte fetal. México, 2009-2010 Bol Med Hosp Infant Mex 2013;70(6):499-505. Disponible: <http://www.medigraphic.com/pdfs/bmhim/hi-2013/hi136k.pdf>
14. CA Howson CP, Modell B. Global Report on birth defects. The hidden toll of dying and disabled children. March of Dimes Birth Defects Foundation, White Plains, New York. 2006.
15. Mai CT1, Kirby RS, Correa A, Rosenberg D, Petros M, Fagen MC. Public Health Practice of Population-Based Birth Defects Surveillance Programs in the United States J Public Health Manag Pract. 2016 May-Jun;22(3): E1-8. doi: 10.1097/PHH.0000000000000221. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25905668>
16. Lary JM, Edmonds LD. Prevalence of spina bifida at birth--United States, 1983-1990: a comparison of two surveillance systems MMWR CDC Surveill Summ. 1996 Apr 19;45(2):15-26. Disponible: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8602137>
17. Nelson JS, Stebbins RC, Strassle PD, Meyer RE, Geographic distribution of live births with tetralogy of Fallot in North Carolina 2003 to 2012. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2016 Nov;106(11):881-887. doi: 10.1002/bdra.23566.
18. Acheson A, Vaidy A, Stomieroski K, Surveillance of ventricular septal defects in Delaware. Birth Defects Res A Clin Mol Teratol. 2016 Nov;106(11):888-893. doi: 10.1002/bdra.23574
19. Birth Defects Research (Part A) 106: S1-S177 (2016) Disponible: <http://onlinelibrary.wiley.com/store/10.1002/bdra.23587/asset/supinfo/bdra23587-sup-0001-supinfo01.pdf?v=1&s=a66628ed3a4427473ac4b41ec3a3fec99deb911>
20. ICBDSR (International Clearinghouse for Birth Defects Surveillance and Research: www.icbdsr.org)
21. EUROCAT (European Surveillance of Congenital Anomalies: www.europat-network.eu).
22. Rodríguez M., Tamayo Fernández M., Rivadeneira F. COLECCIÓN: DERECHO A VIVIR EN DESVENTAJA. Agentes teratógenos y teratogénesis. Folleto 10.
23. Moore P., Parsaud T, Torchia M. Embriología Clínica. 10 ed. Elsevier Ed, 2016
24. Smotherman W. Robinson A. The uterus as environment. The Ecology of Fetal Behavior. HANDBOOK OF BEHAVIORAL NEUROBIOLOGY, VoL 9 Edited by Elliott M. Blass. Plenum Publishing Corporation, 1988
25. Petracchi F. ACTUALIZACION SOBRE AGENTES TERATOGENOS. Sociedad de Argentina de diagnóstico prenatal y tratamiento. Febrero de 2015.
26. Rojas M., Walker L. Malformaciones congénitas: Aspectos generales y genéticos. *Int. J. Morphol.*, 30(4):1256-1265, 2012
27. Tomado de: (NORMA Oficial Mexicana NOM-034-SSA2-2002, Para la prevención y control de los defectos al nacimiento). *GLOSARIO*
28. Arteaga, J. Luna, L. & Mutchinick, O. (noviembre- diciembre 2012). Malformaciones congénitas en hijos de madres epilépticas con y sin tratamiento con anticonvulsivantes. Salud Pública de México, 54, pp. 579- 585.

29. Gómez M., García L., Fierro L., Ruiz J., Herz M. & Garza J. (2011). Declaración de posición conjunta. Uso de isotretinoína en acné común. Revista Medica del Instituto Mexicano del Seguro Social, 49, pp. 281- 288.
30. Rosales, L. Aguilar, C. Álvarez, M. & Ulloa, P. (septiembre- diciembre 2011). Rubéola congénita, análisis de un caso con lesión hepática. Salud en Tabasco, 17, pp. 77-80.
31. Saavedra, D. Arteaga M., Serrano, B. Reynoso, F. Prada, N. Cornejo, L. . (1996). Contaminación industrial con solventes orgánicos como causa de teratogénesis. 29 enero 2019, de Salud Pública de México Sitio web: www.saludpublica.mx/index.php/spm/article/view/
32. Sierra O., Fregoso L., Saavedra D.& Serrano B. (1999). Nuevo síndrome teratológico: estudio de campo (alteraciones músculo- esqueléticas) Matamoros, Tamps. . Revista Mexicana de Ortopedia y Traumatología, 13, pp. 82-85.