

Malformaciones congénitas relacionadas con los agentes teratógenos

Congenital malformations related to teratogenic agents

Yaimara Valdés Silva¹, Eliset Sánchez Ramírez², Santiago Fuentes Arencibia³

1. Especialista de Primer Grado en Embriología. Profesora Auxiliar. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Cuba.
2. Especialista de Primer Grado en Embriología. Asistente. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Cuba.
3. Máster en Enfermedades Infecciosas. Licenciado en Microbiología. Asistente. Facultad de Tecnología de la Salud (FATESA). Municipio de Cerro. La Habana. Cuba.

RESUMEN

Los agentes teratógenos constituyen un problema social, pues no todos los pacientes que nacen con alguna malformación congénita logran bienestar absoluto, pues arrastran secuelas que repercuten en la calidad de vida. Muchas drogas, medicamentos y sustancias químicas atraviesan la barrera placentaria y causan efectos adversos sobre el embrión o el feto. Se realizó una actualización en cuanto a la toxicología del desarrollo prenatal. Se revisaron 186 resúmenes bibliográficos de *PubMed*, *Scielo*, *Foxitsoftware*, *Latinsalud*, *Infomed* y libros de la especialidad de embriología, de los que se seleccionaron 64 con criterios de relevancia científica, actualidad y autor. Se desecharon 31 repetidos y quedaron solo 35, en las cuales se centró el trabajo. Todo esto evidenció la existencia de diversas drogas, medicamentos, sustancias químicas, exposiciones ocupacionales y del medio ambiente que constituyen embriotóxicos, capaces de producir defectos congénitos con riesgo de mortalidad durante la vida intrauterina, en el período perinatal y las etapas tempranas de la vida.

Palabras clave: teratógenos, malformaciones congénitas, anomalías congénitas.

ABSTRACT

Teratogenic agents have become a social problem. Many drugs, medications and chemical substances can cross the placental barrier, with adverse effects on embryo or fetus. Patients born with congenital malformations have sequelae that influence their life quality. A bibliographic review about antenatal toxicology through Latinsalud, Infomed and embryology books. We picked a group of 64 with scientific criteria, publication and author. We discarded 31 repeated, checked 186 bibliographic PubMed's summaries, Scielo, foxitsoftware themselves. Finally there were only 35 publications, in which various drugs, medications, chemical substances, occupational and the ambient- midway expositions were considered capable toxics to produce congenital defects, with a high mortality range during the intrauterine life, in the perinatal period and in premature life stages.

Keywords: teratogens, congenital malformations, congenital abnormalities.

INTRODUCCIÓN

En condiciones normales, una alta proporción de la población de todas las especies, incluyendo la humana, corre el riesgo de sufrir alteraciones reproductivas o del desarrollo; las que pueden manifestarse a través de condiciones variadas como: infertilidad, aborto, malformaciones físicas o deficiencias funcionales a nivel endocrino, neurológico, o inmunológico. En el caso específico de los defectos congénitos (malformaciones físicas o deficiencias funcionales) se estima que, el 47% ocurre por causas desconocidas; 25% son genéticos; 25% multifactoriales (es decir, combinación de factores genéticos y ambientales) y solo el 3% secuelas de agentes físicos, químicos o biológicos.¹

Del 2% al 3% de los nacidos vivos presentan anomalías estructurales importantes y en niños de hasta 5 años son del 4% al 6%, sin carácter discriminatorio de manera general; pues las tasas por trastornos congénitos son iguales para asiáticos, africanos, norteamericanos, latinoamericanos, blancos e indígenas; aunque algunas afecciones sí tienen una asociación específica.²

Casi el 3% de todos los recién nacidos tienen una anomalía congénita que requiere atención médica. Un tercio de estos defectos pone en peligro la vida. Por ello la prevención de las malformaciones congénitas y la investigación de factores de riesgo son objetivos fundamentales.

Sin embargo, un número limitado de factores han sido identificados como teratógenos humanos definitivos. Algunos son considerados causa probable de anomalías congénitas; aunque la evidencia no es concluyente. En los humanos, un gran número de agentes ambientales y ocupacionales, no presentan una evidencia consistente.¹

El desarrollo fetal puede ser alterado por diferentes factores externos, también llamados teratógenos (radiaciones, calor, sustancias tóxicas, virus) o internos (alteraciones genéticas o cromosómicas, entre otros).^{3,4}

Se denominan teratógenos a los que inducen o aumentan la incidencia de las malformaciones congénitas, cuando se administran o actúan durante su organogénesis. Las muertes intrauterinas y las reabsorciones no siempre son incluidas como efectos teratológicos.^{4, 5}

La teratología, nombre que se da al estudio del crecimiento anormal, deriva del griego τέρας (monstruo) y λόγος (ciencia).⁶

La teratología experimental está muy relacionada con la embriología, biología celular, bioquímica, farmacología y toxicología.⁷

La toxicología del desarrollo es la capacidad de una sustancia para producir efectos tóxicos en la progenie durante el primer período de la preñez, desde la concepción al estado fetal. Estos efectos pueden incluir malformaciones, disfunciones, alteraciones del crecimiento, muerte prenatal y funciones posnatales alteradas.⁸

Las malformaciones congénitas son alteraciones de la anatomía humana o del funcionamiento del organismo, que pueden ser de causa genética, ambiental, nutricional o tóxica.⁹ Estos factores actúan en el embrión antes de su concepción o durante su crecimiento intrauterino. El término congénito quiere decir que: la malformación se manifiesta desde el nacimiento. La lesión se puede producir durante el desarrollo del embrión, el parto o por un defecto genético.⁹

Desde mediados del siglo XX, se consideraba que los defectos congénitos eran causados por factores hereditarios. Sin embargo, el descubrimiento de que la rubéola, afectaba a la madre durante la etapa temprana del embarazo con anomalías en el embrión cambió esta opinión,

cuando se detectó que, las malformaciones congénitas en los humanos podrían también ser provocadas por factores del medio ambiente.⁷

Estudios realizados en la década del 60 del siglo pasado, por *Lenz*, relacionaron los defectos de las extremidades con el uso de la talidomida, lo que evidenció también que las drogas podían producir defectos del desarrollo, al atravesar la barrera placentaria.⁷

Las evidencias anteriores contribuyeron a que muchas otras drogas y medicamentos hayan sido identificados como teratógenos.⁷

En los países desarrollados, las malformaciones congénitas son la primera causa de mortalidad infantil. Se estima que, cada año en los Estados Unidos nacen más de 120 000 niños con defectos congénitos.¹⁰ En Cuba, desde la década de los 90, las malformaciones congénitas constituyen la segunda causa de muerte en niños menores de 1 año, con una tasa al nacer de 1,3 a 1,9 por cada 1000 nacidos vivos; de manera que tiene un lugar primordial en los programas médicos y sociales del país.¹¹

En los países en desarrollo, los defectos congénitos constituyen un problema emergente, en la medida en que las causas de morbilidad infantil de otras etiologías son controladas.¹⁰

Su impacto social no está dado sólo por su repercusión en la mortalidad infantil, sino porque la supervivencia en la actualidad es superior al 90% de los nacidos. Ese 90% que sobreviven requieren de un esfuerzo científico y asistencia social con gran impacto en estas esferas. Cabe señalar que, no todos los pacientes con malformaciones logran un bienestar absoluto. Más del 20% arrastran secuelas para toda la vida.¹²

La importancia actual del empleo de los diferentes tóxicos capaces de producir anomalías congénitas, con la repercusión psicosocial que estas representan, ha sido la motivación para la realización de este trabajo.

El objetivo de esta revisión es describir el efecto de diversos agentes teratógenos en la aparición de malformaciones congénitas.

DESARROLLO

Estrategia de búsqueda de información

Para la búsqueda de información se utilizaron los descriptores *malformaciones congénitas* y *teratógenos* en español e inglés.

En *Scielo* (<http://scielo.sld.cu/scielo.php>) se encontraron 23 referencias a texto completo de los últimos 5 años.

En *Scielo regional* (<http://www.scielo.org/php/index.php?lang=es>) se hallaron 419 referencias a texto completo.

En *PubMed/Medline* (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>) con *congenital abnormalities* se trataron 20 585 artículos a texto completo de acceso libre de los últimos 5 años.

Se revisaron otras bases de datos y libros de embriología.

Embriotoxicidad

La mitad de las malformaciones pueden prevenirse si se actúa a tiempo, lo que implica el principio de responsabilidad moral de la sociedad para poner los medios que sean necesarios para detectar y tratar dichas alteraciones.⁹

Es necesario el conocimiento de los médicos acerca del desarrollo normal y las causas de las malformaciones congénitas para proporcionar al embrión y al feto la mayor posibilidad de desarrollarse con normalidad.

Los factores que determinan la capacidad de un agente para provocar defectos congénitos son definidos y presentados como principios de la teratología: la susceptibilidad, de acuerdo con el genotipo del producto de la concepción y del genoma materno, interacción con el medio, los que obedecen a la dosis del teratógeno y su tiempo de exposición.²

Desde el desastre de la talidomida, toda la atención ha sido enfocada hacia los medicamentos y agentes químicos del ambiente, a los que puede estar expuesta una mujer embarazada. Algunos reportes sugieren que un número grande de mujeres embarazadas toman tres o cuatro medicamentos prescritos o no prescritos.⁹

En la actualidad, muchos de los mecanismos patogénicos por los cuales algunos medicamentos y agentes ambientales producen defectos al nacer incluyen: desorden en el crecimiento celular, control de muerte celular, señalización celular y alteraciones en otros procesos morfogénicos

básicos, además de que muchos pudieran actuar mediante la destrucción de tejidos o la muerte celular.⁹

Mecanismos generales de acción de los agentes teratógenos

Estudios experimentales en animales han permitido identificar mecanismos generales, mediante los cuales los teratógenos actúan sobre el desarrollo del embrión o feto:

- Interfieren en la mitosis y subsiguiente alteración del ritmo, así como la capacidad proliferativa de las células.
- Inhiben la migración celular.
- Causan falta de precursores, sustratos y coenzimas para la biosíntesis.
- Dificultan el aporte energético.
- Inhiben enzimas específicas imprescindibles para la iniciación del desarrollo.
- Provocan compresión física e insuficiencia vascular.^{13,14}

Agentes teratógenos químicos

Medicamentos

En los Estados Unidos existe una entidad reguladora del uso de los medicamentos conocida como *Food and Drug Administration* (FDA). Su objetivo es recopilar toda la información posible sobre cada sustancia química empleada como medicamento, para avalar o prohibir su uso en los seres humanos. Según el riesgo de teratogenicidad de cada uno, la FDA ha asignado una categoría denominada con las letras A, B, C, D o X.

Tipo A: Los estudios de estos medicamentos indican un riesgo inocuo.

Tipo B: Medicamentos inocuos en animales, pero sin estudios en humanos.

Tipo C: Efecto positivo en animales, pero sin estudio en humanos.

Tipo D: Asociado a defectos en humanos, pero el uso implica más beneficios que riesgos.

Tipo X: Estudios en humanos confirman que los riesgos de anomalías son mayores que los beneficios. Se contraindica definitivamente el uso del medicamento.^{15, 16}

De esta manera existen drogas con un potencial teratogénico, como los anticonvulsivantes difenilhidantoina (fenitoina), ácido valproico y trimetadiona, que usan las mujeres epilépticas y producen un amplio espectro de anomalías que conforman diferentes patrones de dismorfogénesis, conocidos como los síndromes de la trimetadiona y la hidantoína fetal. Las hendiduras faciales también son comunes en estos síndromes.² El ácido valproico puede causar anomalías mayores, como defectos del cierre del tubo neural, anomalías cardíacas, craneoencefálicas, de los huesos y rasgos dismórficos, además de manifestaciones de decreciente inteligencia verbal con problemas de comunicación.^{17, 18}

Las drogas antipsicóticas y ansiolíticas (tranquilizantes mayores y menores, respectivamente) como fenotiazina, litio, meprobamato, clordiazepóxido y diazepam demostraron un incremento del labio leporino hasta 4 veces, con fisura de paladar o sin esta.^{2, 19}

Otros medicamentos como los inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina producen retardo del crecimiento, disfunción renal, muerte fetal y oligohidramnios.^{2,16} Otras drogas que se deben usar con prudencia son el propiltiouracilo y el yoduro de potasio (bocio y retardo mental); la estreptomina (sordera); las sulfamidas (kernicterus); la imipramina (deformaciones de los miembros); las tetraciclinas (anomalías de los huesos y los dientes); las anfetaminas (fisuras en la cavidad bucal y anomalías cardiovasculares); la quinina (sordera) y los andrógenos (masculinización de los fetos femeninos).^{2,18}

Existe asociación entre la ingestión de medicamentos teratogénicos, como esteroides y anticonvulsivos (categoría D, en la Clasificación de las Drogas, según Riesgo Beneficio en el Embarazo de la FDA), y la presencia de las cardiopatías congénitas, pues las gestantes que ingieren tales medicamentos tienen 3 veces más probabilidades de tener hijos con cardiopatías congénitas que las gestantes que no los toman.²⁰

Alcohol

Existe una asociación bien documentada entre la ingestión de alcohol en la madre y las anomalías congénitas del hijo. Estas malformaciones, junto con el retardo mental y la falta de crecimiento, componen el síndrome alcohólico fetal. El consumo moderado de alcohol durante el embarazo

puede resultar perjudicial para el desarrollo del embrión. El sistema nervioso es particularmente sensible al alcohol, por lo que es la principal causa de retardo mental.^{2, 21}

Los niños con trastornos del espectro alcohólico fetal (TEAF) muestran una activación del cerebro más débil durante las tareas cognitivas específicas que sus homólogos no afectados, según estudio realizado por *Prapti Gautam* y sus colaboradores del Instituto de Investigación Saban, del hospital infantil de Los Ángeles (Estados Unidos).

Finalmente, los resultados demostraron que una exposición prenatal al alcohol puede cambiar cómo se desarrollan las señales cerebrales durante la infancia y la adolescencia, mucho tiempo después de que se produjeran los efectos dañinos de la exposición a la bebida en el útero. Un desarrollo atípico de la activación cerebral observada en niños con TEAF podría explicar la persistencia, a medida que crecen, de problemas en la función cognitiva y conductual detectada en este sector poblacional.²²

Drogas

Uno de los problemas sociales en aumento es el efecto de drogas como: dietilamida ácido lisérgico (LSD), cocaína, fenciclidina o polvo de ángel (PCP) y marihuana. En el caso del LSD se pueden observar anomalías de las extremidades y malformaciones del sistema nervioso central. La cocaína puede producir alteraciones de la facie, aumento de la mortalidad perinatal y complicaciones neurológicas postnatales, como apoplejía, quizá debido a la reducción del riego sanguíneo uterino, por su acción vasoconstrictora que causa hipoxia.^{7,21}

Los efectos embriotóxicos de la cocaína están en dependencia de la dosis que se consume. Estudios realizados en ratones demuestran alteraciones cardiovasculares y hemorragias, además de defectos de cierre del tubo neural, microcefalia e hipoplasia del prosencéfalo.²³

Tabaco

El humo del cigarro contiene nicotina, hidrocarburos aromáticos policíclicos, alquitrán, partículas de carbón y monóxido de carbono. La exposición de tejidos embrionarios depende del número de cigarrillos, la frecuencia, profundidad de inhalación y mecanismos metabólicos, aunque el efecto perjudicial al producto de la concepción aun no es bien comprendida.²⁴

El consumo de tabaco provoca aumento de la mortalidad fetal, así como en la segunda mitad del embarazo es causa de bajo peso al nacer y riesgo de craneosinostosis.⁷ Puede ocasionar parto

prematureo y trastornos de la conducta en el niño.² También se ha visto asociado con la gastrosquisis.²⁵

Otros químicos

Diversos artículos abordan el tema de la ingesta de café o derivados que contienen cafeína, con la aparición de defectos congénitos del aparato cardiovascular, digestivo y defectos de los miembros.²⁶ La exposición a plaguicidas es un riesgo reconocido para la salud humana. Existe una estrecha relación entre la exposición de los padres y malformaciones congénitas en el neonato. Algunos estudios muestran que los hijos de agricultores tienen una mayor frecuencia de muerte fetal y/o mortalidad perinatal que los hijos de los no agricultores, probablemente debido a exposición a pesticidas. Se ha observado que, la descendencia de los agricultores tiene un mayor riesgo de anomalías congénitas.^{1, 22, 27, 28}

El agrotóxico básico de la industria sojera (glifosato) es altamente tóxico, como lo demuestra la investigación científica de Laboratorio de Embriología Molecular del Conicet-UBA (Facultad de Medicina), que, con dosis de hasta 1500 veces inferiores a las utilizadas en las fumigaciones sojeras, puede provocar efectos devastadores en embriones con efectos negativos en la morfología del embrión; lo que sugiere la interferencia en los mecanismos normales del desarrollo embrionario, además de provocar malformaciones neuronales, intestinales y cardíacas, microcefalia, especímenes de un solo ojo y deformidad craneofacial, entre otros.²⁹

La preocupación por las consecuencias de la guerra para el medioambiente surgió después de la Operación *Ranch Hand*, llevada a cabo en Viet Nam por Estados Unidos en los años sesenta del siglo XX, cuyo objetivo era defoliar la selva para expulsar a los combatientes. Entre 1962 y 1971, la aviación militar estadounidense arrojó sobre ese país unos 70 millones de litros de herbicidas muy poderosos, en particular el "agente naranja" (dioxina), que resultó ser uno de los venenos más poderosos jamás conocidos. La dioxina perturba las funciones hormonales, inmunitarias y reproductivas del organismo y altera la calidad del esperma en el hombre.

Varios informes establecen una relación entre las malformaciones de los recién nacidos y el agente naranja, además de muerte fetal. Según el profesor *Hoang Dinh Cau*, presidente del comité vietnamita encargado de investigar sobre las consecuencias del empleo de armas químicas durante la guerra, decenas de miles de niños se vieron afectados. Nacieron con deformaciones de los miembros, con un miembro menos o con ojos sin pupila. Se teme que la tercera generación también sufra sus efectos.

Se estima que 65 millones de minas antipersonales siguen amenazando a la población y a la vida salvaje en 56 países, de Angola a Nicaragua y de Eritrea a Lao. Suele afirmarse que el uranio empobrecido podría ser el causante del aumento de la incidencia de graves malformaciones en los niños nacidos de soldados expuestos.³⁰ Además se plantea que provoca deficiencia de las extremidades y en siameses.⁷

La mayoría de las malformaciones más importantes son producidas durante el período más vulnerable (teratogénico), que comprende de la tercera a la octava semana de gestación. Sin embargo, los períodos anteriores (incluyendo el de pre- implantación) y después de la octava semana (período fetal), también son susceptibles. Por ello, las medidas de prevención secundaria se sustentan en el diagnóstico prenatal y el asesoramiento genético.³¹

Agentes infecciosos

Los agentes infecciosos que provocan anomalías congénitas incluyen un cierto número de virus, bacterias y parásitos. Sin embargo, se plantea que los virus son verdaderas bolsas de información genética, ya que están constituidos solo por ácidos nucleicos y proteínas. Estos pueden proliferar dentro de las células embrionarias y romperlas o incorporar su información genética al genoma del embrión que determina la síntesis de proteínas dañinas.²¹ La rubéola (catarata, glaucoma, defectos cardíacos y sordera),^{2, 21} citomegalovirus (microcefalia, ceguera, retardo mental y muerte fetal); herpes simple (microftalmía, microcefalia y displasia retiniana); varicela (hipoplasia de los miembros, retardo mental y atrofia muscular);^{2,27} VIH (microcefalia y retardo del crecimiento); toxoplasmosis (hidrocefalia, calcificaciones cerebrales y microftalmía); sífilis (retardo mental y sordera).²

Pediatras y neurólogos no saben aún con exactitud el porcentaje de casos de microcefalia asociado al Zika, ni las secuelas que sufrirán los bebés nacidos de madres con el virus; aunque sí afirman que es determinante en su desarrollo cuando la embarazada resulta infectada.

Si es en el primer o segundo trimestre, tiene más afectación, pues se produce la fase de multiplicación de las células neuronales y el niño tendrá menos neuronas de los cien mil millones que tenemos todas las personas sanas. El tener menos neuronas afecta también a las conexiones neuronales: esto al final es el sustrato de la inteligencia y del resto de funciones que dependen de ellas. Además, abre un abanico de posibles alteraciones (oculares, auditivas o neurológicas, entre otras). Por el momento, ningún estudio epidemiológico ha podido determinar con exactitud el porcentaje de embarazos con virus de Zika que desarrolla complicaciones en el bebé.³²⁻³⁵

Las bacterias no atraviesan la barrera placentaria, por lo cual deben infectar primero a la placenta y llegar a los tejidos fetales cuando ya ha terminado el período de organogénesis.²¹ Los parásitos tampoco atraviesan la placenta, alcanzan los tejidos en el período fetal, y causan lesiones graves cuando se localizan en el Sistema Nervioso Central.²¹

CONCLUSIONES

Existen diversos agentes tóxicos, como drogas, medicamentos, sustancias químicas, exposiciones ocupacionales y del medio ambiente, que contribuyen de manera significativa a la aparición de malformaciones congénitas y a la mortalidad durante la vida intrauterina, en el período perinatal y etapas tempranas de la vida, además de su repercusión psicosocial.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Benítez Leite S, Macchi ML, Acosta M. Malformaciones congénitas asociadas a agrotóxicos. Rev Chilena Pediatr. 2009[citado 10 mar 2014]; 80(4):377-378. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0370-41062009000400010&lang=pt
2. Sadler TW. Langman. Embriología médica con orientación clínica. 12 ed. México: Médica Panamericana; 2013.
3. Cisneros Domínguez G, Bosch Núñez AI. Alcohol, tabaco y malformaciones congénitas labioalveolopalatinas. MEDISAN .2014 [citado 13 jun 2018];18(9): 1293-1297. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000900015&lng=es
4. Viroga S, Ramos C, Speranza N, Tarigo J, Tamosiunas G. Perfil de consumo de medicamentos en mujeres embarazadas asistidas en el Centro Hospitalario Pereira Rossell y el Hospital de Clínicas. Anfamed. 2015. [citado 13 jun 2018];2(1):53-61. Disponible en: <http://www.anfamed.edu.uy/index.php/rev/article/view/125>
5. Santos Solís M, Vázquez Martínez V, Torres González C, Torres Vázquez G, Aguiar Santos D, Hernández Monzón H. Factores de riesgo relevantes asociados a las malformaciones congénitas en la provincia de Cienfuegos, 2008-2013. Medisur.2016 [citado 13 jun 2018]; 14(6): 737-747. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1727-897X2016000600009&lng=es

6. Vera Carrasco O. Uso de fármacos en el embarazo. Rev Méd La Paz.2015 [citado 13 jun 2018]; 21(2): 60-76. Disponible en: http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1726-89582015000200010&lng=es
7. Valdés Valdés A, Pérez Núñez HM, García Rodríguez RE, López Gutiérrez A. Alteraciones del desarrollo. En: Embriología Humana. La Habana: Ciencias Médicas; 2010: 73 – 85.
8. Machado Ramírez D. Efectos del tratamiento con glucocorticoides durante el embarazo. A propósito de un caso. Rev Finlay. 2015 [citado 13 jun 2018]; 5(2):139-144. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342015000200010&lng=es
9. Silva González GK, Rodríguez Peña Y, Muñoz Callol JL, Carcases Carcases E, Romero Portelles LC. Incidencia de los defectos congénitos asociados al uso de medicamentos en Las Tunas. Rev Electrón Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. 2015 [citado 13 jun 2018]; 40(5). Disponible en: <http://www.revzoilomarinaldo.sld.cu/index.php/zmv/article/view/61>
10. Putti P. Defectos congénitos y patologías incompatibles con la vida extrauterina. Rev Méd Urug. 2016 [citado 13 jun 2018]; 32(3): 218-223. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-03902016000300011&lng=es
11. Guzmán Sancho I, Ricardo Saint Félix FM, Muguercia Fornaris A, García Álvarez R, Vega Sams S. Morbilidad y mortalidad por malformaciones congénitas del sistema nervioso central en menores de un año. MEDISAN. 2014 [citado 3 nov 2018];18(12):1671-1678. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014001200006&lng=es
12. Osorio MC. Sistema de proyectos y programas de malformaciones congénitas. II Taller regional de cirugía neonatal de las provincias orientales; 2011 mar 11. Holguín: Recinto ferial Expo Holguín.2010.
13. Pawluk MS, Campaña H, Gili JA, Comas B, Giménez LG, Villalba MI, *et al.* Determinantes sociales adversos y riesgo para anomalías congénitas seleccionadas. Arch Argentinos Pediatr. 2014 [citado 13 jun 2018]; 112(3):215-223. Disponible en: http://www.scielo.org.ar/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0325-00752014000300004&lng=es. <http://dx.doi.org/10.5546/aap.2014.215>

14. Cisneros Domínguez G, Bosch Núñez AI. Alcohol, tabaco y malformaciones congénitas labioalveolopalatinas. MEDISAN. 2014 [citado 3 nov 2017]; 18(9): 1293-1297. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192014000900015&lng=es
15. Shepard, T. Catalog of teratogenic agents. 8^{va} ed. London: The Johns Hopkins University Press; 1995.
16. Alonso Orta I, Alonso López C, Alonso Carbonell L, Calvo Barbado DM, Cires Pujol M, Delgado Martínez I. Formulario nacional de medicamentos. La Habana: Ciencias Médicas; 2006.
17. Ornoy A. Valproic acid in pregnancy: how much are we endangering the embryo and fetus? Reprod Toxicol. 2009[citado 3 may 2017]; 28(1):1-10. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0890623809000422>
18. Silva A, Arancibia M, Pulgar C, Astorga L, Castillo A, Adasme V, et al. Exposición a plaguicidas y prácticas de uso y protección en embarazadas de zona rurales en control de atención primaria en la región de Valparaíso, Chile. Rev Chilena Obstet Ginecol. 2015 [citado 13 jun 2018];80(5): 373-380. Disponible en: https://scielo.conicyt.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-75262015000500004&lng=es
19. Serra Valdés MÁ. Fiebre por virus Zika: una alerta necesaria. Rev Habanera Cienc Méd. 2016[citado 13 jun 2018]; 15(1). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1729-519X2016000100001&lng=es
20. López Baños L, Fernández Pérez Z, García Guevara C. Factores de riesgo prenatales relacionados con la aparición de las cardiopatías congénitas. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2012 [citado 3 nov 2017]; 38(3): 313-321. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2012000300004&lng=es
21. Rojas M, Walker L. Malformaciones Congénitas: Aspectos Generales y Genéticos. Int J Morphol.2012 [citado 3 nov 2016]; 30(4):1256-1265. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0717-95022012000400003&lng=en&nrm=iso&lng=en
22. Pacheco-Romero J. Zika virus: A new challenge for obstetricians and gynecologists. Rev Peruana Ginecol Obstet. 2016 [citado 13 jun 2018]; 62(2): 219-242. Disponible en: http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2304-51322016000200010&lng=es

23. Fisher JE, Potturi RB, Collins M, Resnick E, Zimmerman EF. Cocaine-induced embryonic cardiovascular disruption in mice. *Teratology*.1994 [citado 13 ago 2017]; 49(3):182-191. Disponible en: <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1002/tera.1420490314/full>
24. Martelli DR, Coletta RD, Oliveira EA, Swerts MS, Rodrigues LA, Oliveira MC, *et al*. Association between maternal smoking, gender, and cleft lip and palate. *Braz J Otorhinolaryngol*. 2015 [citado 3 nov 2017];81(5):514-519. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1808869415001020>
25. Dennett KV1, Tracy S, Fisher S, Charron G, Zurakowski D, Calvert CE, *et al*. Treatment of perforated appendicitis in children: what is the cost? *J Pediatr Surg*.2012[citado 3 nov 2016];47(6): 1177-1184. Disponible en: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022346812002643>
26. Chávez Viamontes JA, Duarte Caballero LM, García Barrios C, Quiñones Hernández J, Castro Guevara JE, Ramos Wong ZR. Prevalencia, formas clínicas y factores asociados a defectos congénitos del sistema digestivo. *AMC*. 2013 [citado 3 nov 2016]; 17(6):121-128. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1025-02552013000600005&lng=es
27. Domínguez Fabars A, Boudet Cutié O, Guzmán Sancho I, Gómez Labaut R, Díaz Samada RE. Algunas consideraciones actuales sobre las malformaciones en el desarrollo del sistema osteomioarticular. *MEDISAN*. 2015 [citado 3 nov 2016]; 19(12): 1547-1555. Disponible en: http://scieloprueba.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1029-30192015001200014&lng=es
28. Gallego Úbeda M, Delgado Téllez de Cepeda L, Campos Fernández de Sevilla MA, Lorenzo Pinto A, Tutau Gómez F. Actualización del uso de fármacos durante el embarazo: categorías de riesgo. *Farm Hosp*. 2014[citado 13 jun 2018]; 38(4):364-378. Disponible en: http://scielo.isciii.es/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1130-63432014000400012&lng=es
29. Triana Velásquez TM, Montes Rojas CM, Bernal Bautista MH. Efectos letales y subletales del glifosato (ROUNDUP® ACTIVO) en embriones de anuros colombianos. *Acta Biolog Colombiana*. 2013[citado 5 may 2017]; 18(2):271-278. Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=319028011004>
30. Al-Sabbak M, Sadik Ali S, Savabi O, Savabi G, Dastgiri S, Savabieasfahani M. Metal contamination and the epidemic of congenital birth defects in Iraqi cities. *Bull Environ Contam*

Toxicol. 2012 [citado 5 may 2017]; 89(5):937-944. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3464374>

31. Cuba Marrero J, Jordán Pita Y, Navarro Alemán RE, Batista Santos L, González Palomo I. Efectos teratógenos de algunos fármacos que pueden producir cardiopatías congénitas y otras anomalías. CorSalud.2012 [citado 5 ene 2016]; 4(2). Disponible en:

<http://www.corsalud.sld.cu/sumario/2012/v4n2a12/teratogenia.htm>

32. Núñez E, Vásquez M, Beltrán Luque B, Padgett D. Virus Zika en Centroamérica y sus complicaciones. Acta Méd Peruana. 2016[citado 13 jun 2018]; 33(1):42-49. Disponible en:

http://www.scielo.org.pe/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1728-59172016000100008&lng=es

33. Coronell Rodríguez W, Arteta Acosta C, Suárez Fuentes MA, Burgos-Rolon MC, Rubio-Sotomayor MT, Sarmiento-Gutiérrez M, *et al.* Infección por virus del Zika en el embarazo, impacto fetal y neonatal. Rev Chilena Infectol. 2016 [citado 5 may 2017];33(6):665-673. Disponible en:

<http://dx.doi.org/10.4067/S0716-10182016000600009>

34. Kleber de Oliveira, Cortez Escalante J, Gonçalves Holanda De Oliveira WT, Ikeda do Carmo GM, Maierovitch Pessanha Henriques C, Coelho GE, *et al.* Increase in reported prevalence of microcephaly in infants born to women living in areas with confirmed Zika Virus transmission during the first trimester of pregnancy: Brazil, 2015. MMWR.2016[citado 5 may 2017];65(9):242-247. Disponible en:

<https://espanol.cdc.gov/enes/mmwr/volumes/65/wr/mm6509e2.htm>

35. Lugones Botell M, Ramírez Bermúdez M. Infección por virus zika en el embarazo y microcefalia. Rev Cubana Obstet Ginecol. 2016 [citado 13 jun 2018]; 42(3): 398-411. Disponible en:

http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0138-600X2016000300015&lng=es

Recibido: 12 de diciembre de 2018

Aprobado: 16 de febrero de 2017

Dra. Yaimara Valdés Silva. Facultad de Ciencias Médicas Mariana Grajales Coello. Universidad de Ciencias Médicas de Holguín. Cuba.

Correo electrónico: yaimarahlg@infomed.sld.cu