

Defectos congénitos: de la embriogénesis a la prevención

Birth defects: from embryogenesis to prevention

Yasmín Rodríguez-Acosta^{1*}  <https://orcid.org/0000-0002-5829-5150>

Santiago Almeida-Campos¹  <https://orcid.org/0000-0002-4351-8817>

María Elena Blanco-Pereira¹  <https://orcid.org/0000-0003-2550-9252>

¹ Universidad de Ciencias Médicas de Matanzas. Matanzas, Cuba.

* Autor para la correspondencia: yazmin.mtz@infomed.sld.cu

RESUMEN

Los defectos congénitos constituyen causa de discapacidad física, psíquica y social, con un impacto en el incremento de los indicadores de morbilidad y mortalidad infantil. Pueden ser prevenibles en el nivel primario o preconcepcional. Con el objetivo de sistematizar los referentes teóricos relacionados con la embriogénesis de los defectos congénitos en función de su prevención, se realizó una búsqueda sobre el tema, consultándose 29 referencias bibliográficas. Se abordaron generalidades del desarrollo ontogénico, aspectos históricos de los defectos congénitos, su embriogénesis, etiología y definición. Asimismo, la prevención como estrategia de intervención en salud en diferentes niveles de actuación aplicados a los defectos congénitos. La etapa prenatal de la ontogenia —la más significativa— se divide a su vez en tres subetapas: la preembrionaria, la embrionaria y la fetal. La embrionaria, que transita entre la segunda y la octava semanas del desarrollo, es la más susceptible y vulnerable, y por tanto es el momento en el que, con mayor frecuencia, acontecen los errores en la embriogénesis, lo cual se traduce en el producto como un defecto congénito. La etiología de estos desórdenes de la ontogenia, obedece a factores genéticos, ambientales y multifactoriales. Existen tres niveles de prevención: preconcepcional, prenatal y posnatal; en el primero, se ponen en práctica diferentes acciones, y resulta vital la contribución de los médicos de la atención primaria de salud.



Palabras clave: defectos congénitos; embriogénesis; prevención.

ABSTRACT

Birth defects cause physical, mental and social disabilities, with an impact on the increase of infantile morbidity and mortality indicators. They may be preventable at primary or preconception level. In order of systematize the theoretical references related to the embryogenesis of birth defects in function of their prevention, a search was carried out on the topic, consulting 29 bibliographic references. Generalities of ontogenic development, historical aspects of birth defects, their embryogenesis, etiology and definition are addressed. Also, prevention as strategy of health intervention at different levels of action applied to birth defects. The prenatal stage of ontogeny —the most significant one— is in turn divided into three sub-stages: pre-embryonic, embryonic, and fetal. The embryonic one, which passes between the second and eight weeks of development, is the most susceptible and vulnerable, and therefore it is the time when, most often, errors in embryogenesis occur, which translates into the product as a birth defect. The etiology of these ontogeny disorders is due to genetic, environmental and multifactorial factors. There are three prevention levels: pre-conceptional, pre-natal and post-natal; in the first, different actions are put into practice, and the contribution of the primary health care physicians is vital.

Key words: birth defects; embryogenesis; prevention.

Recibido: 04/01/2023.

Aceptado: 01/06/2023.

INTRODUCCIÓN

Salder⁽¹⁾ considera defecto congénito toda anomalía del desarrollo estructural, funcional, metabólico y de la conducta, presente al nacer, aunque puede manifestarse más tarde, resultante de una embriogénesis defectuosa. En la actualidad, malformaciones, anomalías congénitas y defectos del nacimiento, son términos utilizados para describir los defectos del desarrollo. Se le adiciona a este concepto la alternativa de que sea interno o externo, familiar o esporádico, hereditario o no, único o múltiple.

A nivel mundial se estima que un 2-3 % de todos los recién nacidos presentan algún defecto detectable al nacimiento, cifra que se incrementa de 4 a 6 % al año de vida.⁽²⁻

⁴⁾ Son causa de discapacidad física, psíquica y social, con un impacto en el incremento



de los indicadores de morbilidad y mortalidad infantil, por lo que constituyen un problema de salud a nivel mundial, con atención especial por parte de las políticas de salud de cualquier país.⁽⁵⁻⁷⁾

Se considera que, en el proceso de formación de pregrado y posgrado de los profesionales de la salud, se debe profundizar en los conocimientos sobre el desarrollo prenatal, al igual que en las causas, incidencia y prevalencia de los defectos congénitos, que establecería una base teórica en dichos profesionales, para desarrollar actividades de prevención durante el ejercicio de la profesión, lo cual constituyó la motivación para realizar este trabajo.

Problema científico: ¿Cuáles son los referentes teóricos relacionados con la embriogénesis de los defectos congénitos que contribuyen a la prevención de los mismos? El objetivo de esta investigación es sistematizar los referentes teóricos relacionados con la embriogénesis de los defectos congénitos en función de su prevención.

MATERIALES Y MÉTODOS

La revisión bibliográfica se realizó mediante una búsqueda en la Biblioteca Virtual de Salud, de Infomed, en las bases de datos Medline Complete, PubMed Central, SciELO regional y SciELO Cuba, así como seis libros (*Embriología médica con orientación clínica, Morfofisiología, Embriología humana, Embriología clínica, Embriología humana y biología del desarrollo, y Medicina general integral*).

Se utilizaron los descriptores: defectos congénitos, embriogénesis, prevención. La búsqueda se realizó entre los meses de junio de 2021 y diciembre de 2022, y quedó limitada a los últimos 7 años. Se seleccionaron los estudios originales y revisiones bibliográficas sobre embriogénesis, epidemiología y prevención de defectos congénitos. Fueron revisados 52 trabajos, de los cuales se escogieron 29 por su calidad y ajuste al objetivo de la investigación.

DISCUSIÓN

Desarrollo ontogénico

El desarrollo ontogénico es el que ocurre durante toda la vida, desde la fecundación hasta la muerte. Se divide en dos etapas: prenatal y posnatal, cada una con características distintivas.^(8,9)

La etapa prenatal se extiende desde la fecundación hasta el momento del nacimiento, con una duración aproximada de 40 semanas. Es la más corta, pero donde ocurre el mayor número de procesos y transformaciones, que no vuelven a repetirse con esa intensidad en ningún otro momento y que son decisivas para la vida futura. Se describen tres subetapas dentro de esta: la preembrionaria, que se extiende en la



primera semana; la embrionaria, desde la segunda a la octava semanas, y la fetal, de la novena semana al nacimiento.⁽⁸⁻¹⁰⁾

En la etapa preembrionaria ocurren la segmentación y el inicio de la implantación. La embrionaria se caracteriza por una rápida diferenciación de los tejidos embrionarios, para dar lugar a los esbozos de los órganos que forman el embrión, con una forma más humana. Están presentes todos los mecanismos básicos de la embriogénesis, los cuales moldean la configuración interna y externa del embrión, por lo que se considera la etapa más crítica del desarrollo; la alteración de estos mecanismos por agentes externos provoca defectos congénitos, por lo que se considera el período de mayor susceptibilidad y vulnerabilidad. Por su parte, en la etapa fetal se establecen los patrones secuenciales de crecimiento y maduración orgánica.⁽⁸⁻¹⁰⁾

Salder⁽¹⁾ y Carlson⁽¹¹⁾ relacionan los períodos de la gestación con los riesgos de defectos congénitos inducidos. Hacen referencia a que la mayoría de estos se producen en el período embrionario; sin embargo, resaltan que durante las dos primeras semanas se establecen los ejes cráneo-caudal e izquierda-derecha, por lo que pueden ocurrir alteraciones del desarrollo. Asimismo, son del criterio de que durante el período fetal pueden producirse afectaciones en la funcionabilidad de los sistemas orgánicos. Refieren que el hecho de que la mayor parte de los defectos congénitos acontezcan entre finales de la tercera y finales de la octava semanas del desarrollo, obliga a establecer estrategias preventivas antes de la concepción, criterio que comparten los autores de esta investigación.

Reseña histórica de los defectos congénitos

En el desarrollo histórico de la humanidad, la presencia de los defectos congénitos apareció con el origen del propio hombre. En diferentes sitios donde habitaron los primeros pobladores, existe la evidencia de individuos afectados. Las explicaciones se basaron a partir de supersticiones.^(1,11)

En un análisis de siete esqueletos de adultos neandertales, encontrados en un yacimiento del Paleolítico medio, en Shanidar, Irak, se estimó que en uno de ellos la muerte fue temprana, y que presentaba defectos al nacer inhabilitantes para la caza.⁽¹²⁾

En algunas cuevas de la cultura auriñaciense, en Europa, pertenecientes al Paleolítico superior, y en yacimientos correspondientes del período neolítico, existen representaciones, en esculturas y pinturas, de seres con un aspecto diferente, que fueron interpretados como creaciones por fuerzas divinas o del mal.⁽¹²⁾

En las culturas de la Edad Antigua, como la griega, egipcia, babilónica, maya, africana y otras precolombinas, las personas con defectos congénitos fueron representadas en pinturas de la época como cíclopes y sirenas. Las explicaciones a su génesis fueron diversas: una de ellas se le atribuyó a accidentes de la naturaleza, considerados augurios de acontecimientos futuros en los órdenes político, social y económico. Otra explicación era que ocurrían como resultado del apareamiento de seres humanos con demonios, brujas y otros seres malignos.^(11,12)

Existen documentos antiguos donde aparecen reflejados diversos defectos congénitos. Por ejemplo, en la colección del rey Asurbanipal, de Asiria (669-627 a.n.e.) —de más



de 22 000 tablillas de arcilla, en la biblioteca real de Nínive, y que las especiales condiciones de sequedad del desierto iraquí han hecho posible preservar—, aparecen descritos más de 60 ejemplos, cada uno con una significación profética. Otro ejemplo es el catálogo antiguo *De generatio animalium*, de Aristóteles (384-322 a.n.e.), filósofo y científico griego, quien realizó descripciones muy exactas de distintas alteraciones del desarrollo.⁽¹²⁾

En la Edad Media, las representaciones de los defectos fueron más imaginativas, como híbridos de seres humanos y animales.⁽¹¹⁾ En los siglos siguientes, tanto de la Edad Moderna como de la contemporánea, el hombre continuó la investigación sobre esta temática. Surgió entonces la teratología —del griego *tépaç* o *teratos* (monstruo) y *hóyoç* (ciencia)—, término utilizado por primera vez en 1832 por Geoffrey St. Hilaire, en su libro *Tratado de teratología*, que estudia el desarrollo anormal. Este comprende el estudio de los defectos congénitos, sus manifestaciones, la incidencia y los mecanismos del desarrollo prenatal anormal.^(8,10,11)

En el siglo XX, los incesantes descubrimientos científicos en los campos de la genética, la embriología, la bioquímica, la pediatría y la toxicología, contribuyeron a esclarecer el origen de los defectos congénitos, lográndose éxitos en el tratamiento e incremento en la supervivencia y calidad de vida de los afectados.^(10,12) Ya en pleno siglo XXI y con los avances de la medicina preventiva y genómica, se abren nuevas posibilidades en este campo.⁽¹³⁾

Epidemiología

Los defectos congénitos son causas de mortalidad infantil. Se reportan cada año, a nivel mundial, entre 270 000 y 300 000 fallecidos durante las primeras cuatro semanas de vida, debido a esta causa. En los países desarrollados, constituyen la segunda causa de mortalidad infantil, y en la mayoría de los países de América Latina ocupan entre el segundo y el quinto lugar.^(2-4,7)

En Cuba, representan la segunda causa, con una tasa al nacer, en el año 2020, de 0,7, y en 2021 de 0,9 por cada 1 000 nacidos vivos. En el grupo de 1 a 4 años ocupan el cuarto lugar, con una tasa en el año 2020 de 0,4, y en el año 2021 de 0,3 por cada 10 000 habitantes. En otros grupos etarios ocupan entre el tercer y quinto lugar, y tienen un similar comportamiento en las diferentes provincias del país.⁽¹⁴⁾

Representan la quinta causa de pérdida potencial de vida antes de los 65 años y constituyen causas de discapacidades. Están presentes en todas las poblaciones del mundo, sin importar etnia, raza o región geográfica.^(1,10)

Clasificación

Algunos autores^(1,8,10) clasifican a los defectos congénitos, según su embriogénesis, en: malformación, disrupción, deformidad y displasia. Definen como malformación al defecto morfológico de un órgano, parte de este o región de mayor tamaño del cuerpo, resultante de un proceso de desarrollo intrínseco anómalo. La disrupción, a alteraciones morfológicas en un órgano, parte de un órgano o región de mayor tamaño del cuerpo, consecuentes de una interrupción o interferencia extrínseca en un proceso de desarrollo que se inició normal.



La deformidad, cuando una estructura que se formó recibe el efecto de una fuerza mecánica por un período de tiempo largo, y produce cambios en su forma o posición. En la displasia ocurre una organización celular anormal, que tiene consecuencias en la formación del tejido correspondiente, de origen genético.^(1,8,10)

Lagman,⁽¹⁾ Moore⁽¹⁰⁾ y Carlson⁽¹¹⁾ clasifican los defectos congénitos, de acuerdo a su magnitud, en mayores y menores. Los defectos mayores afectan del 2 al 3 % de los recién nacidos, con compromiso funcional para la vida, consecuencias médicas, estéticas, sociales y con requerimientos de los servicios de salud. Los menores, afectan aproximadamente al 15 % de los neonatos, no generan por sí mismos daño a la salud, pero, en ciertos casos, se relacionan con defectos mayores.

También los defectos congénitos múltiples han sido clasificados en secuencia, asociación y síndrome.^(1,8,10) La secuencia son los causados por eventos sucesivos, que se inician por un factor primario, ocasionados por una anomalía estructural o un factor mecánico. La asociación es la tendencia de algunos defectos de presentarse juntos, con mayor frecuencia de lo que se esperaría por azar; su causa es desconocida. Síndrome, por su parte, se le denomina al conjunto de anomalías que se presentan al mismo tiempo y tienen una causa específica en común, que puede ser genética o ambiental.

Etiología

A mediados del siglo XX, se consideraba que los defectos congénitos eran causados por factores hereditarios. Sin embargo, cuando Norman McAlister Gregg descubrió que la rubeola afectaba a la madre durante la etapa temprana del embarazo, provocando en el embrión alteraciones del desarrollo, valoró la posibilidad de que estos podrían ser provocados por factores del medio ambiente.^(10,11,15)

Estudios realizados por W. Lenz en la década de 1960, 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.^(10,11,15) Desde entonces, disímiles agentes se identifican como teratógenos, y son definidos como factores ambientales causantes de defectos congénitos.^(1,10,15)

Es así que se le otorga al medio ambiente un papel en el desarrollo prenatal humano, criterio que comparten los autores, al igual que la definición de medio ambiente durante la vida prenatal. Esta se refiere a todo aquello que queda por fuera de la piel del embrión o feto: el líquido amniótico, las membranas que lo rodean, la placenta, el útero, el resto del cuerpo materno y todos los diversos factores a los que se encuentra expuesta la madre, no solo de índole física, química y biológica, sino también psicológica y social.⁽¹⁾

Salder⁽¹⁾ considera que la etiología de los defectos congénitos obedece al factor ambiental en un 15 %, al genético en un 30 %, y a causas multifactoriales —por poligenes mutados más un desencadenador ambiental— en un 55 %. Los autores son del criterio de que debe tenerse en cuenta que en muchos defectos congénitos no es posible precisar categóricamente la causa, y por tanto debe considerarse la etiología desconocida también.



Concuerdan los autores con Luna Ceballos et al.,⁽¹³⁾ al expresar que cada día se añaden nuevos elementos al proceso de la teratogénesis, por lo que se deberá tener presente otra fuente de desarrollo embrionario anormal: los cambios epigenéticos. De ahí se infiere que el estudio de la génesis de estos se torne aún más complejo, pero a la vez positivo, pues siempre existirán y actuarán estas variaciones epigenéticas, cuyo conocimiento permitirá aclarar la etiología de los defectos antes inexplicables.

Son factores genéticos las aberraciones cromosómicas y mutaciones genéticas. Las aberraciones cromosómicas pueden ser numéricas y estructurales. Las numéricas pueden ser trisomías o monosomías, como la trisomía 21 o síndrome de Down, trisomía 13 o síndrome de Edwards, trisomía 18 o síndrome de Patau, síndrome de Klinefelter, síndrome de Turner o monosomía X, entre otros. Por su parte, las estructurales pueden ser deleciones, translocaciones, duplicaciones, inversiones e isocromosomas.^(1,9-11)

Las mutaciones genéticas se definen como cualquier alteración permanente y hereditaria de la secuencia del genoma, que de manera general se acompaña de la pérdida o cambio en la función de un gen. La frecuencia de mutaciones puede aumentar a consecuencia de varios agentes ambientales como grandes dosis de radiaciones.^(1,9-11)

En la actualidad, es conocido el mecanismo bioquímico a través del cual actúan casi todos los factores ambientales, definidos como teratógenos. Descrita en la literatura una serie de principios que determinan la capacidad de un teratógeno para provocar defectos congénitos, incluye la susceptibilidad del genotipo del producto de la concepción y del materno, de la etapa del desarrollo prenatal, y de la dosis y el tiempo de exposición, así como de la actuación de manera específica en un aspecto del metabolismo celular y tisular. Se reconoce que las manifestaciones resultantes pueden ser defectos congénitos, retraso del crecimiento, trastornos funcionales o la muerte.^(1,8,9)

Los teratógenos se clasifican, de acuerdo a su naturaleza, en biológicos, físicos, químicos, mecánicos, así como en una serie de factores maternos y en la teratogénesis mediada por el varón.^(1,9,10,16)

Los biológicos incluyen organismos infecciosos de diferentes características filogenéticas: virus, bacterias, protozoarios, cuya infección a la gestante se asocia con los siguientes defectos congénitos:

Virus:^(1,8,9,15,16)

Rubeola: causa el síndrome de rubéola congénita, y se caracteriza por catarata, coriorretinitis, microftalmia, glaucoma, ceguera, sordera, defectos dentarios, bajo peso al nacer, discapacidad intelectual, microcefalia, cardiopatía congénita del tipo de persistencia del conducto arterioso, estenosis de la arteria pulmonar, defectos septales y miocardiopatías.

Citomegalovirus: se relaciona con microcefalia, ceguera, sordera, calcificaciones, retardo de crecimiento intrauterino, atrofia cerebral, retardo mental y muerte fetal.

Herpes simple: microftalmia, microcefalia, displasia retiniana.



Virus de la inmunodeficiencia humana: a pesar de su bajo umbral teratogénico, se reportan casos de retardo mental, del crecimiento y microcefalia.

Varicela zóster: se asocia a hipoplasia de los miembros, atrofia muscular y retardo mental.

Virus del zika: se describe el síndrome de zika congénito, caracterizado por hallazgos clínicos e imagenológicos: microcefalia severa con colapso del cráneo de forma parcial, calcificaciones intracraneales periventriculares e intraparenquimales, cicatriz macular y pigmentación característica de retina, contracturas congénitas, marcada hipertonía temprana, y síntomas extrapiramidales.^(1,15,16)

Ortega Pérez et al.⁽¹⁷⁾ describen en algunos casos hidrocefalia, hidranencefalia, polimicrogiria, trastornos de mielinización, agenesia o disgenesia del cuerpo calloso, agenesias de las motoneuronas del asta anterior, defectos del tubo neural, defectos hepáticos y renales. Otros defectos oculares como microftalmia, anoftalmia, coloboma bilateral del iris, catarata, calcificaciones intraoculares, subluxación del cristalino, atrofia y otras anomalías del nervio de óptico.

Virus SARS-CoV-2: produce la enfermedad COVID-19, declarada como pandemia en marzo de 2020. Los estudios realizados no aportan evidencias de transmisión vertical, de madre a feto, por la falta de existencia del virus en el líquido amniótico y sangre del cordón umbilical, por lo que no se relaciona como causa de defectos congénitos, aunque se señalan evidencias como abortos, crecimiento intrauterino retardado y parto pretérmino. A esto se le añade la no existencia de transmisión vertical en epidemias previas por otros coronavirus similares (SARS-CoV y MERS-CoV).^(15,16,18-20)

Los autores concuerdan con el criterio de investigadores nacionales e internacionales, de que se necesitan estudios adicionales, y que debe tenerse en cuenta el efecto teratogénico de la hipertermia producida por la enfermedad.

Bacterias:^(1,8-10)

Treponema pallidum: se asocia a retardo mental, sordera, hidrocefalia postnatal, lesiones viscerales y cutáneas, como parte del síndrome de sífilis congénita.

Protozoarios:^(1,8-10)

Toxoplasma gondii: produce la toxoplasmosis congénita, caracterizada por hidrocefalia, calcificaciones cerebrales, microftalmia y aumento del grosor placentario.

Los factores físicos incluyen las radiaciones ionizantes y la hipertermia:^(8-10,15)

Radiaciones ionizantes: pueden tener efectos teratogénicos, mutagénicos o carcinogénicos. Se asocian con microcefalia, espina bífida, fisura del paladar, defectos en los miembros, cardiopatías congénitas (comunicación interatrial baja, comunicación interventricular alta, canal atrioventricular persistente, malformaciones del tracto de salida del corazón), así como con mutaciones en las células germinales transmisibles a la descendencia.



Hipertermia: tanto de causa endógena como exógena, se asocia con defectos de cierre del tubo neural del tipo anencefalia, espina bífida, retraso mental, microftalmia, defectos esqueléticos en formación de cara y extremidades, y cardiopatías congénitas.

Los factores químicos incluyen sustancias químicas de diferentes tipos que pueden ser ingeridas por la gestante o exponerse a ellas, como medicamentos, drogas, alcohol, algunos químicos ambientales e industriales, que pueden causar defectos congénitos.^(1,8-10,15)

Medicamentos:

A pesar del uso tan difundido de los fármacos, solo se han identificado por su acción teratogénica sobre el embrión humano unos pocos, de los tantos utilizados, como:^(1,9-11,15,16,21)

Talidomida: defectos en los miembros (amelia, meromelia, focomelia) y malformaciones cardíacas.

Antiepilépticos: medicamentos como trimetadiona, parametadiona, difenilhidantoína, fenitoína y valproato de sodio, se asocian a defectos de cierre del tubo neural (DCTN), anomalías craneofaciales, hidrocefalia, defectos del labio y el paladar, orejas de implantación baja, retardo mental y del crecimiento intrauterino, defectos cardíacos y de las extremidades, defectos genitourinarios; la carbamazepina se asocia con espina bífida.

Psicofármacos: se relacionan con defectos craneofaciales como fisura del labio y del paladar; el litio con defectos cardíacos.

Antihipertensivos: los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina II (IECA), en particular el enalapril, producen retardo del crecimiento, disfunción renal, oligohidramnios, muerte fetal.

Antibióticos: la tetraciclina se relaciona con hipoplasia de esmalte dental y disminución del índice de crecimiento óseo lineal; la estreptomina con sordera congénita. El sulfametoxazol-trimetoprim se evita en el primer trimestre, por ser un inhibidor de la síntesis de folatos; la ciprofloxacina atraviesa la placenta humana, y no se registran efectos teratogénicos, pero se ha observado artropatía en animales inmaduros.

Vitamina A: se demostró que la isotretinoína (ácido 13-cis-retinoico), un análogo de la vitamina A, ocasiona la embriopatía por isotretinoína o vitamina A, y se caracteriza por microtia, hipoplasia mandibular, fisura del paladar, anomalías de los pabellones auriculares, microcefalia, hidrocefalia, aplasia tímica, cardiopatías congénitas (transposición de los grandes vasos, tetralogía de Fallot, tronco arterioso común, comunicación interventricular y dextrocardia) y defectos del tubo neural.

Warfarina: hipoplasia nasal, hidrocefalia y retardo mental.

Antineoplásicos: los antagonistas del ácido fólico, como aminopterina y metrotexate, producen defectos del sistema nervioso central y de las extremidades, así como muerte intrauterina.



Fármacos tiroideos: el yoduro de potasio contenido en los jarabes para la tos y el yodo radiactivo (¹³¹I) pueden producir bocio congénito, crecimiento de tiroides, retardo mental y del crecimiento; el propiltiouracilo puede producir bocio.

Hormonas: los andrógenos producen masculinización de genitales femeninos dado por la fusión de los labios e hipertrofia del clítoris, y se asocian con cardiopatías congénitas e hipospadias; el dietilelbestrol produce malformaciones del útero, trompas, vagina y malformaciones testiculares.

Otras sustancias químicas con efecto teratogénico son el alcohol, el tabaco y las drogas ilícitas:^(1,9-11)

Alcohol: su efecto teratogénico es conocido hace muchos años. Es frecuente el síndrome alcohólico fetal (SAF). El patrón de anomalías incluye dismorfia craneofacial con presencia de fisuras palpebrales cortas, nariz corta, labio y paladar fisurado, retardo en el crecimiento intrauterino y extrauterino, disfunción del sistema nervioso dado por retardo mental, trastornos de conducta, y otras anomalías como las cardiopatías congénitas del tipo defectos septales, tetralogía de Fallot, transposición de los grandes vasos. Puede presentarse holoprosencefalia, microcefalia, deformidades extremidades. Se han descrito hipoplasia o agenesia del cuerpo calloso, hipoplasia del vermis, lisencefalia, polimicrogiria.^(11,15,16,22,23)

Tabaco: se relaciona con crecimiento intrauterino retardado, trastornos de inserción placentaria, anencefalia, cardiopatías congénitas, hendiduras orofaciales, gastrosquisis, defectos en vías urinarias, aumento de la mortalidad infantil, riesgo de craneosinostosis en la segunda mitad de la gestación y trastornos de conducta.^(1,9,15)

Drogas ilícitas como la cocaína, marihuana, dietilamida del ácido lisérgico (LSD), éxtasis, anfetaminas y heroína, se asocian a defectos mayores. La cocaína, a defectos disruptivos, atresia o infarto intestinal, gastrosquisis, defectos distales de las extremidades, malformaciones craneoencefálicas, medulares, faciales, cardiopatías congénitas, anomalías oculares, del tracto urinario, y con el síndrome de Prune-Belly; la marihuana, a abortos espontáneos, retraso en el crecimiento fetal y trastornos de conducta.^(1,9,10,15)

El LSD ocasiona defectos de las extremidades y del sistema nervioso; el éxtasis, las anfetaminas y la heroína, se asocian a abortos espontáneos, bajo peso, muerte fetal y casos aislados de defectos en las extremidades y cardiacos, cuyos resultados no son concluyentes.^(1,9,15,16)

Hipoxia: el déficit de oxígeno ocasiona defectos congénitos secundarios a necrosis y apoptosis inducidas en animales de laboratorio, pero no se ha comprobado que esto sea válido también para el humano. Se reportan comunicación interatrial (CIA) y persistencia de conducto arterioso (PCA) en nacidos a grandes altitudes o asociada a inmadurez neonatal.^(1,9,10)

Sustancias químicas ambientales:^(1,9,10,15,24)

Mercurio: se asocia a defectos neurológicos.



Plomo: se asocia a retraso del crecimiento y trastornos neurológicos.

Herbicidas y pesticidas agrícolas se relacionan con DCTN, defectos de pared abdominal, cardiopatías congénitas. La exposición ambiental a pesticidas con actividad endocrina y a compuestos organoclorados se asocian con alteraciones del desarrollo del sistema reproductor de los fetos masculinos, micropene, criptorquidia, hipospadia.⁽²⁴⁾

Dioxina “agente naranja”: defectos de las extremidades y siameses.^(9,11)

Los factores mecánicos producen deformidades como tortícolis congénito, talipes o pie zambo, y las interrupciones producidas por bandas amnióticas provocan constricciones, amputaciones de extremidades y dedos, así como defectos faciales.^(1,9-11)

Se describen factores maternos que se consideran determinantes del desarrollo embriofetal, e incluyen condiciones antes y durante la gestación:^(1,9,10,15)

Diabetes mellitus: se asocia a síndrome de regresión caudal (sirenomelia), *situs inversus*, defectos de cierre del tubo neural, cardiopatías congénitas del tabique interventricular, transposición de grandes vasos, enfermedad de membrana hialina, duplicación del uréter, alteraciones del crecimiento fetal, muerte fetal y neonatal.

Epilepsia: su relación con defectos de cierre del tubo neural, fisuras labiopalatinas, cardiopatías congénitas, y se agregan los riesgos que conlleva la medicación.

Fenilcetonuria: retardo mental, microcefalia y anomalías cardíacas.

Carencias nutricionales de la madre: deficiencia de yodo provoca cretinismo endémico y se caracteriza por retardo del crecimiento y mental; la obesidad se asocia a defectos de cierre del tubo neural, cardiopatías congénitas y onfalocele; la desnutrición a gastrosquisis.

La teratogénesis mediada por el varón tiene en cuenta la edad del padre, se asocia al síndrome de Down y a nuevas mutaciones autosómicas dominantes, defectos de las extremidades y anomalías del tubo neural, y bajo peso al nacer.^(1,8,9)

Prevención en salud

La Organización Mundial de la Salud definió en 1988 a la prevención en salud, como las “medidas orientadas a evitar la aparición de una enfermedad o problema de salud mediante el control de los factores causales y los factores predisponentes o condicionantes”. La salud pública en Cuba tiene entre sus funciones la prevención, y por ello es uno de los pilares del Programa de Atención del Médico y Enfermera de la Familia.⁽²⁵⁾

La prevención en salud se define, además, como estrategias de intervención en los individuos, la familia y la comunidad, caracterizadas por un conjunto de acciones específicas dirigidas a disminuir riesgo, frecuencia y consecuencias de determinada enfermedad o daño de la salud. Se describen cuatro niveles: primordial, cuyo objetivo es evitar el surgimiento y la consolidación de patrones de vida social, económica, cultural y del ambiente físico que contribuyan a elevar el riesgo de enfermedad;



primario o de ocurrencia, reducción de la incidencia de una enfermedad; secundario o de continuidad, reducción de la prevalencia de una enfermedad; y terciario o de rehabilitación, evitar secuelas, complicaciones.⁽²⁵⁾

El Programa Nacional de Diagnóstico, Manejo y Prevención de Enfermedades Genéticas y Defectos Congénitos, se creó en Cuba en 1981, y está incluido en el Programa de Atención Materno Infantil del Ministerio de Salud Pública. El mismo contempla acciones para prevenir la aparición o detener el curso natural de estos en las diferentes etapas del desarrollo, ya sea preconcepcional, prenatal o neonatal, lo que posibilita una disminución de la incidencia de los defectos al nacimiento, y por lo tanto de la mortalidad infantil por esta causa.⁽²⁶⁾

Los autores concuerdan con el criterio de Lantigua Cruz⁽²⁷⁾ en cuanto a los tres niveles de prevención de defectos congénitos: primario o preconcepcional, secundario y terciario. La prevención primaria o preconcepcional está encaminada a la disminución de la prevalencia de estos, a través de acciones que eviten la expresión de factores de riesgo, entre ellas educativas y promotoras de salud, así como de asesoramiento genético a la población en edad reproductiva; la secundaria con dos vertientes, prenatal y neonatal, tiene como propósito evitar la continuidad del defecto, se sustenta en el diagnóstico prenatal, el asesoramiento genético postconcepcional y la pesquisa neonatal; y la prevención terciaria, encaminada a la corrección del defecto y la rehabilitación de la persona afectada.

Es opinión de los autores que, sin obviar la eficacia de la prevención en los niveles secundario y terciario, toda política salubrista en prevención de defectos congénitos debe encaminarse a la prevención preconcepcional, es decir, evitar que se expresen.

En el ámbito internacional, la prevención de defectos congénitos ha sido motivo de análisis. En las asambleas Mundial de la Salud de 2010 y 2014, se hace referencia a esta problemática, y se exponen medidas de prevención primaria preconcepcional para evitar la aparición de los mismos.⁽³⁾

En correspondencia con las directivas de esta asamblea, varios investigadores^(2,28,29) proponen consignar recursos y formular actividades de intervención, desarrollar sistemas de vigilancia e intensificar las investigaciones sobre la etiología, el diagnóstico y la prevención de los principales defectos congénitos, así como la promoción de la cooperación internacional para combatir estas afecciones.

Los autores consideran que se hace impostergable propiciar y facilitar la prevención primaria de defectos congénitos, que es más inocua en lo físico y psíquico, económica, efectiva y eficaz, al considerar, además la contribución de los médicos de la atención primaria de salud, por encontrarse en el primer nivel de atención a la población, así como los beneficios con la prevención a este nivel.

Tomando como base conocimientos aportados por ramas afines del saber e interdisciplinarias como Embriología, Genética, Epidemiología y Ginecología, y los principios de la Promoción y Educación para la Salud, los autores consideran un grupo de acciones a realizar en la prevención de cualquier defecto congénito, sobre todo a los que obedecen a la etiología multifactorial.



Son ellas, planificación de la gestación y chequeo médico preconcepcional, estimulación de la reproducción en edades óptimas, control preconcepcional de enfermedades maternas no infecciosas, identificación de parejas con riesgo para enfermedades monogénicas o hereditarias y brindarles opciones reproductivas, eliminación de hábitos tóxicos, educación dietética e ingestión de suplemento vitamínico de ácido fólico preconcepcional, fomento de actividad física para alcanzar un índice de masa corporal adecuado, vacunación antirrubéolica, corroborando previamente la no existencia de embarazo y evitar el mismo hasta pasados tres meses de aplicada la vacuna, no exposición a agentes potencialmente mutágenos y teratógenos en edad reproductiva.

CONCLUSIONES

La embriogénesis de la gran mayoría de los defectos congénitos acontece entre finales de la tercera a finales de la octava semana de vida prenatal, las causas pueden ser de naturaleza genética, ambiental y multifactorial, el riesgo puede modificarse en muchos de ellos mediante la implementación de acciones que contribuyan a evitar su expresión antes de la concepción, en la Atención Primaria de Salud.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Sadler TW (Langman). Embriología médica con orientación clínica. 14^a ed. Buenos Aires: WoltersKluwer; 2019.
2. Chimah OU, Emeagui KN, Ajaegbu OC, et al. Congenital malformations: Prevalence and characteristics of newborns admitted into Federal Medical Center, Asaba. Health Sci Rep [Internet]. 2022 [citado 12/09/2022]; 5:e599. Disponible en: <https://onlinelibrary.wiley.com/doi/pdf/10.1002/hsr2.599>
3. Durán P, Liascovich R, Barbero P, et al. Sistemas de vigilancia de anomalías congénitas en América Latina y el Caribe: presente y futuro. Rev Panam Salud Pública [Internet]. 2019 [citado 12/12/2021]; 43:e44. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6526783/>
4. Castro González M, Villegas C, Márquez D, et al. Prevalencia de malformaciones congénitas en la Unidad de Perinatología del Hospital Universitario de Caracas. Rev Obstet Ginecol Venez [Internet]. 2022 [citado 12/09/2022]; 82(2): 167-78. Disponible en: <https://doi.org/10.51288/00820206>
5. Correa Uribe NA, Duran León DF, López Patiño DF, et al. Estrategias de administración de ácido fólico en Latinoamérica para la prevención de defectos del tubo neural en embarazadas de 15-35 años [trabajo de grado en Internet]. Bogotá: Universidad El Bosque; 2021 [citado 19/06/2022]. Disponible en: <http://hdl.handle.net/20.500.12495/9122>



6. Barrueta Ordóñez T, Ferriol Dorticós D, Marín García M, et al. Vigilancia epidemiológica de los defectos congénitos en la provincia Cienfuegos. Finlay [Internet]. 2021 [citado 19/06/2022]; 11(1):51-8. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S2221-24342021000100051
7. Travieso-Tellez A, Falcón-Fonte Y, Cabrera-Rodríguez N, et al. Caracterización epidemiológica de los defectos congénitos mayores en Pinar del Río. Rev cuban genét comun [Internet]. 2022 [citado 19/06/2022]; 13(2):e98. Disponible en: <http://revgenetica.sld.cu/index.php/gen/article/view/98>
8. Valladares Suárez B, Fernández Romero T, Suárez Román G, et al. Desarrollo prenatal y su extensión posnatal. En: Morfofisiología. 2ª ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2015. p. 221-69.
9. Valdés Valdés A, Pérez Núñez HM, García Rodríguez RE, et al. Embriología humana. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2016; p. 73-85.
10. Moore KL, Persaud TVN. Embriología clínica. 11ª ed. Madrid: Elsevier; 2020.
11. Carlson BM. Embriología humana y biología del desarrollo. 6ª ed. Madrid: Elsevier; 2020.
12. Rojas Leonart I, García Gasca SA, Bárcenas Ibarra A. Teratogénesis; consideraciones y actualización. REDVET [Internet]. 2015 [citado 12/01/2022]; 16(9):1-16. Disponible en: <https://www.redalyc.org/pdf/636/63641785001.pdf>
13. Luna Ceballos EJ, Castro López M, León Luna D. La epigenética en el curso de la vida: un reto en la formación continua del personal de salud. Rev Méd Electrón [Internet]. 2020 [citado 02/10/2022]; 42(1):1669-73. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1684-18242020000101669
14. Dirección de Registros Médicos y Estadísticas de Salud. Anuario estadístico de salud 2021 [Internet]. La Habana: MINSAP; 2022 [citado 22/11/2022]. Disponible en: <https://temas.sld.cu/estadisticassalud/2022/10/18/anuario-estadistico-de-salud-2021/>
15. Calzadilla Lara SY, Uriarte Nápoles A, Saint Félix FMR, et al. Consideraciones actuales sobre los teratógenos y sus efectos durante el embarazo. Medisan [Internet]. 2022 [citado 28/09/2022]; 26(2):381-402. Disponible en: <https://medisan.sld.cu/index.php/san/article/view/3693>
16. Pérez Prieto M. Anomalías congénitas en el primer trimestre de embarazo [tesis en Internet]. Valladolid: Universidad de Valladolid; 2021 [citado 28/09/2022]. Disponible en: <https://uvadoc.uva.es/bitstream/handle/10324/47882/TFG-H2297.pdf?sequence=1&isAllowed=y>
17. Ortega Pérez MA, González González J, Maragoto Rizo C, et al. Características clínicas del síndrome congénito asociado a la infección por el virus Zika. Invest Medicoquir [Internet]. 2021 [citado 22/09/2022]; 13(3). Disponible en: <https://revcimeq.sld.cu/index.php/imq/article/view/730>



18. Narang K, Enninga E, Gunaratne M, et al. SARS-CoV-2 Infection and COVID-19 During Pregnancy: A Multidisciplinary Review. *Mayo Clin Proc* [Internet]. 2020 [citado 21/12/2021];95(8):1750-65. Disponible en: <https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2020.05.011>
19. Morales Peralta E, Álvarez Fornaris MA. COVID-19: aspectos relacionados a la susceptibilidad genética y defectos congénitos. *Rev haban cienc méd* [Internet]. 2020 [citado 30/08/2022];19(5):1-12. Disponible en: <https://www.medigraphic.com/cgi-bin/new/resumen.cgi?IDARTICULO=103473>
20. Alzamora MC, Paredes T, Caceres D, et al. Severe COVID-19 during Pregnancy and Possible Vertical Transmission. *Am J Perinatol* [Internet]. 2020 [citado 30/08/2022];37(8):861-5. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32305046/>
21. Toapanta Guamán AR, Gamboa Santana KE. Efecto teratogénico de la exposición a fármacos u otras sustancias químicas en niños con defectos congénitos nacidos en el hospital Matilde Hidalgo de Prócel [tesis en Internet]. Guayaquil: Universidad de Guayaquil; 2019 [citado 20/04/2022]. Disponible en: <http://repositorio.ug.edu.ec/handle/redug/40985>
22. Cañizares Villalba MJ, Calderón Salavarría KA. Síndrome alcohólico fetal. Reporte de un caso. *Rev Ecuat Neurol* [Internet]. 2021 [citado 12/09/2022];30(2):90-3. Disponible en: <https://doi.org/10.46997/revecuatneurol30200090>
23. Weitzam C, Rojmahamongkol P. Fetal alcohol spectrum disorder: Clinical features and diagnosis [Internet]. Waltham: UpToDate; 2022 [citado 12/08/2022]. Disponible en: <https://www.uptodate.com/contents/fetal-alcohol-spectrum-disorder-clinical-features-and-diagnosis>
24. Núñez Gómez KG. Malformaciones congénitas y exposición ambiental a pesticidas en la región del Maule [tesis en Internet]. Chile: Pontificia Universidad Católica de Chile; 2020 [citado 12/09/2022]. Disponible en: <https://www.proquest.com/openview/ddeeaf286a87742f9225201a5daa68d6/1?pq-origsite=gscholar&cbl=18750&diss=y>
25. Montalvo Luna JA, Sarduy Faulin MM. Factores de riesgo y prevención. En: Álvarez Sintés R. *Medicina general integral* [Internet]. 4ª ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2022 [citado 22/12/2022]. p. 3-11. Disponible en: <http://www.ecimed.sld.cu/2022/10/12/medicina-general-integral-cuarta-edicion/>
26. Marcheco Teruel B. El Programa Nacional de Diagnóstico, Manejo y Prevención de Enfermedades Genéticas y Defectos Congénitos de Cuba: 1981-2009. *Rev cubana genét comun* [Internet]. 2009 [citado 10/6/2021];3:167-84. Disponible en: <https://www.researchgate.net/publication/282354953>
27. Lantigua Cruz PA. Riesgo genético preconcepcional. En: Álvarez Sintés R. *Medicina general integral* [Internet]. 4ª ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2022 [citado 22/12/2022]; p. 69-83. Disponible en: <http://www.ecimed.sld.cu/2022/10/12/medicina-general-integral-cuarta-edicion/>



28. Zambrano M, Hernández E. Prevención de defectos congénitos en atención primaria en salud. Ateneo [Internet]. 2022 [citado 22/10/2022]; 24(1):123-48. Disponible en: <https://colegiomedicosazuay.ec/ojs/index.php/ateneo/article/view/189>

29. Larrandaburu M, Vieira MT, Luiz F, et al. Anomalías congénitas frecuentes en Uruguay entre 2011 y 2014: importancia de un registro para la evaluación de las necesidades de salud. Arch Pediatr Urug [Internet]. 2022 [citado 01/10/2022]; 93(1):e202. Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1688-12492022000101202

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Rodríguez-Acosta Y, Almeida-Campos S, Blanco-Pereira ME. Defectos congénitos: de la embriogénesis a la prevención. Rev Méd Electrón [Internet]. 2023 Jul.-Ago. [citado: fecha de acceso]; 45(4). Disponible en: <http://www.revmedicaelectronica.sld.cu/index.php/rme/article/view/5116/5650>

