

TERATOLOGÍA E INMUNIZACIONES

TERATOLOGÍA

Aspectos generales

Principios básicos y tiempo crítico de toxicidad

Período preembrionario

Período embrionario

Período fetal

Etiología de las malformaciones congénitas

Desconocidas

Genéticas

Ambientales

Clasificación

Potencial teratogénico

Grupos de riesgo

Aspectos específicos

INMUNIZACIONES

Aspectos generales

Toxoides

Vacunas inactivadas

Vacunas de bacterias y virus vivos

Preparaciones de globulina inmune

Aspectos específicos

CONCLUSIONES

REFERENCIAS

TERATOLOGÍA

Aspectos generales

El término "malformación congénita" ha reemplazado a la palabra "teratología", que fue originalmente usada para la ciencia encargada del estudio de las monstruosidades. Sin embargo, la palabra "teratógeno" todavía se utiliza para las causas ambientales de malformaciones congénitas

El ginecobstetra, es el profesional clave en la aplicación de medidas que permitan el desarrollo y crecimiento de un feto normal debido a la relación directa con la pareja aun antes de la concepción. Para lograr esto debe comprender, evitar y proteger a los progenitores y al feto de la exposición a los agentes embriotóxicos.

La teratología tiene como objetivo obtener la mayor información posible con el fin de determinar la implicación que puede tener el medio ambiente común, los agentes infecciosos, los agentes farmacológicos, etc. en el desarrollo del feto. También estudia el momento de la embriogénesis durante el cual ocurrió la exposición, la dosis del fármaco y la sensibilidad genética de la madre y del feto. Un teratógeno es cualquier agente o factor cuya exposición embrio-fetal produce una alteración permanente en la forma o la función del producto (Shepard, 1986).

Los defectos fetales se presentan en aproximadamente el 3% de la población general, se incrementan con la edad y son más evidentes después de los 35 años. La causa y el mecanismo que originó el defecto puede ser determinada en menos del 50% de los casos porque sólo algunas sustancias, organismos y agentes físicos son capaces de causar un desarrollo fetal anormal (ACOG, 1997). En este capítulo se analizan los agentes que, en la actualidad, tienen efectos teratogénicos comprobados, así como aquellos cuyo efecto teratogénico en humanos no ha sido comprobado, pero se tienen sospecha sobre la base de estudios en animales.

Principios básicos y tiempo crítico de toxicidad

A continuación se enumeran algunos de los principios básicos de la teratología que permiten el análisis del potencial efecto dañino de un determinado agente (ACOG, 1997).

1. El efecto básico que produce un insulto genético-ambiental depende de la etapa del desarrollo en que actúa. Por ejemplo: la rubéola produce malformaciones en 80% de los casos, si la exposición es en el primer mes, en 22% si es en el tercer mes y entre el 6% y el 8% en el quinto mes.
2. Un agente puede afectar al embrión antes de la concepción si lo ha ingerido tanto el padre como la madre.
3. Los agentes tóxicos pueden ser devastadores para el embrión, aunque no para la madre, y el efecto puede variar de acuerdo con el tiempo en que ocurrió la exposición, así un mismo agente puede producir un aborto si la exposición es precoz o lesionar sólo un órgano si la exposición es tardía.
4. Mientras más temprano actúe mayor es el daño.
5. La susceptibilidad a la embriotoxicidad depende del genotipo del embrión y de la manera en que interactúe el agente con el genotipo.

Las variaciones individuales en la susceptibilidad, a una dosis constante de un agente teratógeno, también influye en su efecto sobre el feto. Por ejemplo: un niño de madre alcohólica crónica puede dar diferentes manifestaciones del síndrome fetal alcohólico debido a las diferencias genotípicas en la susceptibilidad, esto también puede explicar por qué altas dosis de un teratógeno conocido no tiene efectos en algunos fetos expuestos.

El médico generalmente no conoce las variaciones individuales a cada agente teratógeno; sin embargo, puede prevenir el contacto durante el embarazo al conocer su acción durante los diferentes períodos (Lagunes y Guizar, 1988).

Período preembrionario (primeras 3 semanas).

Los agentes tóxicos pueden estar presentes en el aparato genital femenino antes de que ocurra la fecundación y la implantación. En estudios en animales de experimentación se han encontrado algunas drogas en el oviducto y en el blastocisto preimplantado. Cuando la droga es tóxica, el efecto más probable es la muerte o el daño grave del embrión.

Período embrionario (4 a 9 semanas).

El proceso de desarrollo se puede considerar como una serie de instrucciones programadas y aportadas por el ADN del cigoto que permite la diferenciación y especialización celular. Los agentes teratogénicos pueden interrumpir estas instrucciones y producir una cantidad anormal de una sustancia que induce a malformaciones o a la muerte del embrión. Durante este período es cuando existe el mayor grado de especialización y diferenciación celular, por lo que es más frecuente que ocurran malformaciones.

Período fetal (9 semanas al nacimiento).

Durante este período los insultos pueden llevar a aborto, parto pretérmino o daño a tejidos u órganos con las con-

secuentes malformaciones. Sin embargo, los efectos varían mucho de una persona a otra y dependen de la capacidad de respuesta fisiológica, bioquímica, inmunológica, hormonal, nutricional, de resistencia o susceptibilidad a agentes teratógenos.

Entre los factores maternos preexistentes que pueden producir efectos teratógenos se encuentran: la desnutrición severa, que produce disminución de la fertilidad, aumento de la tasa de abortos, restricción del crecimiento intrauterino (RCIU), malformaciones cardiovasculares, mortinatos y muerte neonatal; enfermedades genéticas y cardiovasculares, y las alteraciones metabólicas como la diabetes mellitus y la patología tiroidea (Espinoza de Luna y Guizar, 1988).

Etiología de las malformaciones congénitas

Las causas de malformaciones congénitas se dividen en 3 categorías: desconocidas, genéticas y ambientales (Brent and Beckman, 1994).

Desconocidas. Corresponden entre el 15%-25% de los casos y se pueden ser por alteración de múltiples genes (poligénica), por errores espontáneos del desarrollo o por interacciones sinérgicas de varios agentes teratógenos no determinados.

Genéticas. Corresponden entre el 65%-75% de los casos y son debidas a una enfermedad autosómica o ligada al sexo, a mutaciones genéticas de novo y a anomalías cromosómicas (citogenéticas).

Ambientales. Las causas ambientales de malformaciones en seres humanos constituyen alrededor del 10% de los casos y menos del 1% se relacionan con la prescripción de fármacos, sustancias químicas o radiaciones. La malformación producida por un agente ambiental suele depender de la etapa del desarrollo en el momento de la exposición y la dosis a la que se expuso la madre. Por ejemplo: el período de sensibilidad a la talidomida para defectos en extremidades es sumamente breve, en cambio el período para la microcefalia por radiación es prolongado.

Es importante determinar la relación dosis-reacción en los efectos embriopáticos y la dosis umbral, que es aquella por debajo de la cual la incidencia de muerte, malformación, RCIU o déficit funcional no es mayor que la de las personas que no reciben el fármaco. Generalmente, esta última es 1 a 3 veces menor que la dosis teratógena o embriopática (Carter, 1976).

Tradicionalmente, se ha relacionado la barrera placentaria con una función protectora que evita el paso de sustancias nocivas al embrión, actualmente la existencia de esta barrera está cuestionada porque la placenta varía en forma y estructura de una especie a otra y para cada etapa de la gestación (Brent, 1986).

Los efectos de un fármaco o sustancia química dependen del genotipo materno y pueden ser el resultado de diferencias en la sensibilidad celular, transporte placentario, absorción, metabolitos activos, unión a receptores o distribución del agente. Por tanto, para evaluar el potencial teratogénico de una sustancia se deben tener en cuenta los datos que se enumeran a continuación (Hoyme, 1990).

1. Estudio epidemiológico en seres humanos.
2. Datos de tendencia secular en seres humanos.
3. Estudios de toxicidad en el desarrollo animal.
4. Relación dosis-reacción de la teratogenicidad y la dosis farmacocinética humana equivalente en estudios animales.
5. Consideraciones de credibilidad biológica.

Entre las creencias erróneas que han impedido el uso de fármacos durante el embarazo se encuentran las siguientes.

1. Si un agente puede producir algún tipo de malformaciones, puede causar cualquiera de ellas.
2. Una vez que se ha demostrado que un agente es teratógeno, este constituye un riesgo a cualquier dosis.
3. Con toda probabilidad todo fármaco es abortígeno.

Clasificación

Algunos investigadores clasifican a los fármacos y a las sustancias químicas en 2 categorías: teratógenas y no teratógenas; sin embargo, para evaluar el potencial teratogénico se debe considerar el agente, la dosis que se administró, la especie en estudio y la etapa de la exposición, por lo que esta clasificación resulta muy sencilla para la práctica médica actual. Por ejemplo: la administración de aspirina y de vitamina A no son teratogénicas a la dosis adecuada durante la organogénesis, pero si lo son a dosis mayores (Brent, 1982).

Existen dos sistemas de clasificación de las sustancias que se usan durante el embarazo: una que se basa en el potencial teratogénico y la otra que establece grupos de

riesgo para producir alteraciones en el desarrollo fetal (Brent and Beckman, 1994).

Potencial teratogénico. Mide la capacidad de alterar el embrión o el feto y son las siguientes.

Teratígeno humano: es aquel que ha demostrado producir alteraciones permanentes en el embrión o feto después de la exposición intrauterina.

Teratígeno potencial humano: es aquel agente que no ha demostrado producir alteraciones permanentes en el embrión o feto después de la exposición intrauterina, pero puede afectarlo si la exposición aumenta por encima de la que se administra normalmente.

No teratígeno humano: aquel agente que, a cualquier dosis, no tiene efectos embrio o fetotóxicos. En esta categoría también están incluidas aquellas sustancias que son tan tóxicas para la madre que la matan antes que pueda afectar al embrión.

Grupos de riesgo. Fue desarrollada por el Departamento de Administración de Drogas y Comidas de Estados Unidos, los clasifica en 5 categorías de riesgo y ha sido utilizada por farmacólogos y fabricantes de drogas para su debida prescripción durante el embarazo. A continuación se describe cada una de estas categorías (ACOG, 1997).

A: estudios controlados en humanos no han demostrado riesgo fetal y la posibilidad de daño parece remota. La mayoría de las polivitaminas usadas durante el embarazo están en este grupo.

B: estudios en animales no han demostrado riesgo fetal, pero no se han realizado estudios controlados en mujeres embarazadas o estudios en animales han demostrado un efecto adverso pero no se ha podido repetir en estudios controlados en mujeres embarazadas

C: no existen estudios adecuados, ni en animales ni en humanos, o hay datos de efectos adversos en animales pero no existen datos disponibles en humanos. Las drogas deberían ser administradas solamente si el beneficio justifica el potencial de riesgo fetal.

D: evidencia positiva de riesgo fetal pero el beneficio de su uso en la mujer embarazada puede ser aceptado debido al riesgo materno. Se usa, si la droga es necesaria para mantener la vida o en caso de una enfermedad severa, en la que las drogas seguras no pueden ser usadas o son inefectivas.

X: estudios en animales o en humanos han demostrado anomalidades fetales y el riesgo en mujeres embarazadas sobrepasa claramente el posible beneficio.

Tabla 30-1. Efectos de algunas sustancias sobre el feto y el recién nacido.

DROGA	EFEECTO	COMENTARIOS
Alcohol	Restricción de Crecimiento Intrauterino, retardo mental, hipoplasia media facial, apariencia facial atípica, defectos cardíacos y renales, malformaciones mayores y menores.	Una dosis de 180 ml o más diarios constituye riesgo elevado, se han relacionado 6 o más tragos como riesgo para síndrome fetal alcohólico
Andrógenos	Virilización de fetos femeninos, desarrollo acentuado en los masculinos. Fusión de labios menores.	Depende de la dosis y de la etapa de la exposición. Antes de los 9 semanas: fusión de labio escrotal. Clitoromegalia en cualquier edad gestacional.

Tabla 30-1. Efectos de algunas sustancias sobre el feto y el recién nacido. (Continuación)

DROGA	EFEECTO	COMENTARIOS
Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina (enalapril-kaptequil)	Displasia tubular renal fetal. Oligoamnios, falla renal neonatal. Restricción del Crecimiento Urinario, osificación craneal precoz, hipoplasia pulmonar y craneal. Anuria neonatal.	Incidencia de morbilidad fetal de 30%. El uso en III trimestre produce hipotensión útero-fetal. Disminución de la perfusión renal: falla renal.
Carbamazapina	Defecto tubo-neural. Defecto craneofacial menor. Hipoplasia dedos y uñas. Microcefalia, Restricción del Crecimiento Urinario, desarrollo retardado.	Defecto lumbosacro 1% a 2% cuando es usado en el I trimestre y aumento al asociarla con otros antiepilépticos.
Plomo	Incrementa la tasa de aborto y óbito fetal. Coeficiente de Inteligencia disminuido.	Alteraciones en el desarrollo del SNC.
Cocaina	Rufo prelémbico. Pérdida fetal. Atresia intestinal, anomalías de miembros, cara, cardiovasculares, ginecourinarias, microcefalia, Restricción del Crecimiento Urinario, infarto cerebral. Anomalías del neuroconductuales.	Riesgo aumentado cuando se usan sustancias múltiples. Las complicaciones maternas incluyen Desprendimiento prematuro de placenta y muerte repentina.
Metotrexate	Anomalías varias. Aumento de la tasa de aborto. Microcefalia, hidrocefalia, paladar hendido. Restricción del Crecimiento Urinario. Osificación craneal anormal, retraso mental. Retazo del crecimiento postnatal.	Contraindicada en el tratamiento de la psoriasis y embarazo. Uso de cuidado en casos de malignidad. Drogas citotóxicas son teratógenos potenciales con un 30% de malformaciones cuando se usan en el I trimestre. Son agentes antifolatos y antagonistas del ácido fólico, por lo que inhiben la reductasa dihidrofolato y causan muerte celular.
Litio	Enfermedad cardíaca congénita, en particular de Einstein (cardíaco y de grandes vasos). Riesgo demostrado en animales, pero incierto en humanos.	El riesgo de exposición en el I trimestre es bajo. En los últimos meses de gestación tiene efecto en tiroides, riñón y sistema neuromuscular.
Diethylstilbestrol	Adenocarcinoma de células claras en vagina y cervix. Adenosis vaginal, anomalías de cervix y útero. Alteración en la fertilidad en hombres y mujeres.	Adenosis vaginal es detectado en 50% de las mujeres cuyas madres tomaron droga antes de la semana 9 de gestación. El riesgo de adenocarcinoma es bajo. Los hombres pueden tener 25% de infertilidad. Quiste en epididimo, hipotífo testicular, inordinación testicular, espermograma anormal.
Fentanilo	Síndrome hipofrenico: Restricción del Crecimiento Urinario, retraso mental, microcefalia, hallazgos craneofaciales dismórficos, defectos cardíacos, uñas, falanges distales hipoplásicas, labio y paladar hendido. Rasgos faciales característicos.	El síndrome completo es visto en el 10% de los niños expuestos en útero, pero más del 30% tienen manifestaciones. Se ha encontrado retraso mental moderado en algunos niños con síndrome severo. El efecto se debe a un gen mutante faltante que disminuye la producción de hidrolasa de epóxido, necesaria para disminuir el efecto teratógeno del epóxido.

Tabla 30-1. Efectos de algunas sustancias sobre el feto y el recién nacido. (Continuación)

DROGA	EFEECTO	COMENTARIOS
Estreptomicina Kanamicina	Pérdida de la audición Daño del VII par	No se ha señalado toxicidad en fetos con exposición a gentamicina y vancomicina
Tetraciclina	Hipoplasia del esmalte de los dientes Incorporación de la tetraciclina dentro de los huesos y dientes Coloración marrillo-rojiza de los dientes	No existen efectos conocidos cuando la exposición es en el I o III trimestre
Mercurio orgánico	Atrofia cerebral, microcefalia, retraso mental, espasticidad, ataques, ceguera	Puede ocurrir parálisis cerebral cuando está expuesto en el III trimestre Importante la ingesta de pescado contaminado
Talidomida	Hemangioma facial, crisis esclerodermoides Deficiencia bilateral de miembros. Atrofia y miriada, defectos cardíacos y gastrointestinales	Efectos en el 25% de los niños cuyas madres usaron talidomida entre 35 y 50 días de gestación
Trimetadina, Pronmetadina	Labio leporino Paladar hendido, defectos cardíacos, deficiencia de crecimiento, microcefalia, retraso mental, anomalías en miembros, genitourinarios y oftalmológicas	Riesgo de aborto y defectos en el 40% a 80% en I trimestre. El síndrome incluye dentición irregular, cejas en forma de V, cejas de implantación baja y paladar anulado No son usadas en el embarazo por haber unas más efectivas y menos tóxicas
Ácido valproico	Defecto del tubo neural, espina bífida, defectos faciales menores, volumen cefálico disminuido. Retraso del desarrollo con altas dosis.	La exposición debe ocurrir previo al cierre normal del tubo neural durante el I trimestre Defectos del tubo neural se presentan en 1% de los casos
Vitamina A y derivados (isotretinoína, etretinato, tretinoína)	Tasa de aborto aumentada, microcefalia, defectos del Sistema Nervioso Central, agenesia del timo, retraso mental, defectos cardiovasculares, diafragma concaudal, microfalimia, labio y paladar hendido	La exposición a isotretinoína antes del embarazo no es riesgosa debido a que la droga no se deposita en los óvulos El etretinato tiene media vida larga y los efectos ocurren después de suspender la droga A la aplicación tópica no se le conoce riesgo El ácido tretinoico es citotóxico, puede interactuar con el DNA para retrasar la diferenciación celular, inhibe la síntesis de proteínas
Cafeína	Es teratógena en especies de roedores a dosis de 150 mg/kg de peso No hay datos de que sea teratógena en humanos	300 mg/día o menos de cafeína no es teratógena. No hay pruebas de que exista un síndrome de cafeína fetal para ninguna malformación o conjunto de ellas
Penicilamida	Cutis laxa. Hiperflexibilidad de articulaciones	Agente quelante del cobre Produce deficiencia de cobre que inhibe la síntesis y maduración del colágeno Riesgo bajo
Progestágenos	Masculinización de embriones femeninos expuestos a altas dosis de progestágenos derivados de la testosterona Los progestágenos no producen malformaciones congénitas	

Tabla 30-1. Efectos de algunas sustancias sobre el feto y el recién nacido. (Continuación)

DROGA	EFEECTO	COMENTARIOS
Isótopos radiactivos	Daño téxico y algunos específicos. Depende de radioisótopos y su distribución.	La dosis más alta puede producir muerte celular y retraso de la mitosis. El efecto de la distribución depende del metabolismo y especificidad de la localización.
Derivados warfarínicos (cumarina)	Hipoplasia nasal, RCIU. Anormalidades oftalmológicas, desarrollo retardado, anomalías del SNC y de la nariz. Brazos cortos y anchos. Falanges acortadas.	El riesgo de afectación es en el I trimestre del 15 a 25%. Más tarde pueden llevar a abortos. Anormalidades SNC, DPP. Hemorragia fetal o neonatal.
Tabaquismo (nicotina)	Lesiones placentarias, RCIU. Morbilidad y mortalidad postnatal aumentada. No hay síndrome relacionado con el tabaquismo materno.	La nicotina causa vasculitis espástica con mayor incidencia de alteraciones placentarias.
Ultrasonido	No hay efectos nocivos confirmados	
Fenilretinonitrilo	Retraso mental, RCIU. Pérdida embrionaria.	Los niveles elevados de hormonas alteran el metabolismo celular embrionario. Tasa de abortos aumentada.
Vitamina D	Las grandes dosis profilácticas de vitamina D participan en la estenosis osifica supracervical. Facie de duende y retraso mental.	Puede producir alteración de la regulación del calcio celular.
Radiaciones externas	Microcefalia, retraso mental, anomalías oculares, RCIU y malformaciones viscerales.	Agentes diagnósticos y terapéuticos producen muerte celular y retraso de la mitosis. No hay riesgo con β rayos o neutrones.

Tabla 30-2. Efectos de algunas infecciones sobre el feto y el recién nacido

INFECCIONES	EFEECTO	COMENTARIOS
Citomegalovirus	Hidrocefalia, microcefalia, coriorretinitis, calcificaciones cerebrales, microftalmos, daño cerebral, retraso mental, pérdida de audición, restricción del crecimiento simétrico.	Enfermedad congénita más común, ocurre en el 40% de los casos después de la infección primaria y en el 14% después de infección recurrente. De los niños infectados el 20% presentan defectos físicos. No existe terapia efectiva.
Sifilis	Si la infección es severa lleva a muerte fetal con hidropes. Anormalidades en la piel, dientes y huesos.	El tratamiento con penicilina es efectivo para prevenir el daño. La severidad de la lesión fetal depende de la duración de la infección. El daño es mayor cuando la infección ocurre después de la semana 20, la prevalencia incrementa cuando se asocia con otra enfermedad de transmisión sexual.
Esquizalitis espina	Hidrocefalia, microftalmia, lesiones destructivas del SNC y luxación de cadera.	

Tabla 30-2. Efectos de algunas infecciones sobre el feto y el recién nacido [Continuación].

INFECCIONES	EFEECTO	COMENTARIOS
Toxoplasmosis	Efectos posibles en todos los sistemas sobre todo el Sistema Nervioso Central, microcefalia, hidrocefalia, calcificaciones cerebrales, coriorretinitis aguda. Depende de la duración de la enfermedad.	Baja prevalencia durante el embarazo (0,1% a 0,5%) La infección inicial puede ocurrir durante el embarazo y pone al feto en riesgo En el I trimestre es baja, menor de 9% En el III trimestre 59%.
Parvovirus b19	Eritema infeccioso en niños. En el feto produce hidropesía y muerte fetal. Las anomalías fetales son raras.	
Herpes	Infecciones orgánicas generalizadas, microcefalia, hepatitis, defectos oculares, exantema vesicular. Infección con transmisión intrauterina y perinatal.	Riesgo de aborto aumentado.
Varicela	Posible alteración de todos los órganos incluyendo cicatriz de la piel. Coriorretinitis, cataratas, microcefalia, hipoplasia de los brazos y piel. Atrofia muscular.	El riesgo de varicela congénita es bajo, aproximadamente 2% a 3%. Ocurre entre las semanas 7 y 21
Rubéola	Microcefalia, retardo mental, cataratas, enfermedad cardíaca congénita. Todos los órganos pueden estar afectados.	El 80% de malformaciones ocurren en el I trimestre, disminuye a 6% en la mitad del embarazo. La vacuna no se recomienda durante el embarazo, aunque los virus vivos atenuados no han demostrado ser teratogénicos.

[ACOG, 1997; Brent, 1994].

Aspectos específicos

En las tablas 30-1 y 30-2 se señalan algunos de los agentes que con más frecuencia están en contacto con la embarazada y sus efectos sobre el feto y el recién nacido.

INMUNIZACIONES

Aspectos generales

Las vacunaciones al igual que los fármacos tienen un riesgo teórico de producir efectos teratogénicos, por lo que se deben establecer los beneficios de inmunización en relación con los posibles riesgos. Desde 1960 se ha incrementado la disponibilidad de vacunas que permiten la prevención y promueven la salud en la población general. Hay 4 tipos de agentes inmunológicos que sirven para este propósito: toxoides, vacunas inactivadas, vacunas de bacterias y virus vivos y preparaciones de globulina inmune (Amesty et al, 1984).

Toxoides: Son preparaciones de exotoxinas bacterianas alteradas químicamente.

Vacunas inactivadas: Contienen una suspensión de microorganismos inactivados por calor o por medios químicos.

Vacunas de bacterias y virus vivos: Son suspensiones de extractos de virus o bacterias seleccionados, con disminución de su virulencia, la cual se logra cuando los microorganismos en estado primitivo pasan a células de cultivo (atenuación). Estas vacunas no producen la enfermedad pero tienen la capacidad de estimular la inmunidad.

Preparaciones de globulina inmune: Son fracciones de anticuerpos contenidos en el plasma humano que pueden producir protección pasiva en forma transitoria.

En condiciones ideales todas las mujeres en edad reproductiva deberían estar inmunizadas contra sarampión, rubéola, parotiditis, tétano, difteria y poliomielitis. Sin embargo, como esto no se cumple, es preferible reducir la exposición durante el embarazo que la prescripción de la inmunización, especialmente si la vacuna es de virus o bacterias vivas atenuadas. Es importante fomentar la educación en

cuanto a prevención y tomar las medidas higiénicas adecuadas para la prevención del cólera, hepatitis A y fiebre tifoidea, conocer zonas endémicas de fiebre amarilla, en caso de viajes y, en mujeres con varias parejas sexuales, administrar la vacuna contra la hepatitis B por ser persona con factor de riesgo (CDC, 1985).

En toda mujer que va a ser inmunizada se debe descartar la presencia de embarazo porque hay un riesgo fetal teórico de padecer la enfermedad cuando se administran vacunas con virus vivos atenuados, por lo que las vacunas de rubéola, sarampión y parotiditis deben ser administradas sólo si no hay presencia de embarazo. En Estados Unidos los agentes inmunológicos que están recomendados durante el embarazo son el toxoide tetánico y difteroides.

La vacuna de la hepatitis B puede ser administrada en la embarazada cuando hay un alto riesgo y no hay títulos de anticuerpos presentes para hepatitis. Se catalogan como de

alto riesgo a las que usan drogas subcutáneas, con promiscuidad sexual, las trabajadoras en áreas de la salud, las que tengan contacto familiar con un portador del virus de la hepatitis B y las trabajadoras en una unidad de hemodiálisis. La vacuna del sarampión, rubéola, parotiditis debe ser administrada al menos durante los 3 meses previos al embarazo o en el período postparto inmediato.

La administración de globulinas específicas inmunes después de la exposición a sarampión, hepatitis A, hepatitis B, tétano, varicela o rabia es recomendada por el Centro para el Control de Enfermedades de Atlanta. (CDC, 1989)

Aspectos específicos

En las tablas siguientes se señalan las características de cada uno de los tipos de vacunas así como los riesgos para el feto y para la madre cuando se utilizan durante el embarazo.

Tabla 30-3. Vacunas con virus vivos atenuados.

Agente inmunológico	Riesgo en la embarazada	Riesgo en la madre feto y neonato	Riesgo fetal de la vacuna	Comentarios
Sarampión	Morbilidad significativa, baja mortalidad, no alterada por el embarazo.	Tasa de aborto aumentada, puede causar malformaciones.	No confirmado	La vacuna debe ser administrada en el período postparto.
Parotiditis	Morbilidad significativa, baja mortalidad, no alterada por el embarazo.	Tasa de aborto aumentada en el I trimestre.	No confirmado	La vacuna debe ser administrada en el período postparto.
Rubéola	Morbilidad significativa, baja mortalidad, no alterada por el embarazo.	Alta tasa de aborto y síndrome de rubéola congénita.	No confirmado	La teratogenicidad de la vacuna es teórica, debería ser administrada en el período postparto.
Poliomielitis	La incidencia no está incrementada en el embarazo, pero si ocurre puede ser severa.	Anaxia fetal, 50% de mortalidad en enfermedad neonatal.	No confirmado	La vacuna está indicada en embarazadas que viajan a zonas endémicas o en otras situaciones de riesgo.
Fiebre amarilla	Morbimortalidad incrementada en forma significativa No alterada por el embarazo.	Desaconsejada	Desaconsejada	Perseguir la vacunación en caso de viaje a zona endémica.

[ACOG, 1991; CDC, 1989].

Tabla 30-4. Vacunas con virus inactivos

Agente inmunológico	Riesgo en la embarazada	Riesgo en la madre feto y neonato	Riesgo fetal de la vacuna	Comentarios
Influenza	Incremento de morbilidad durante administración de nuevos extractos antigénicos.	Tasa de aborto aumentada. No malformaciones confirmadas.	No confirmado. Vacuna de virus inactivado.	Está indicada con enfermedad severa subyacente.
Rabia	Alto riesgo de Enfermedad, no alterada por el embarazo.	Determinada por la enfermedad materna.	Desconocido. Vacuna con virus muertos.	Está indicada en profilaxis. No alterada por el embarazo. Cada caso debe ser estudiado individualmente.
Hepatitis B	Severidad aumentada en el III trimestre.	Tasa de aborto aumentada, prematuridad, puede ocurrir hepatitis neonatal con alto riesgo de muerte.	Desconocido. Vacuna recombinante.	Debe ser usada en embarazadas expuestas con riesgo de infección (pre y postexposición)

[ACOG, 1991]

Tabla 30-5. Vacunas con bacterias inactivas.

Agente inmunológico	Riesgo en la embarazada	Riesgo en la madre feto y neonato	Riesgo fetal de la vacuna	Comentarios
Cólera	Morbilidad significativa, sobre todo en el III trimestre.	Riesgo aumentado de muerte fetal durante el III trimestre.	No confirmado.	Su indicación no está alterada por el embarazo. Se recomienda sólo en caso de epidemias.
Plaga	Morbilidad significativa. No alterada por el embarazo.	Determinada por la enfermedad materna.	Desconocido.	Está indicada para personas expuestas en forma selectiva.
Neumococos	No incrementa el riesgo durante el embarazo. No incrementa en la severidad de la enfermedad.	Desconocido.	No hay datos disponibles de su uso en el embarazo.	Su uso está indicado sólo para pacientes de alto riesgo.
Tifoidea	Morbilidad significativa, no alterada por el embarazo.	Desconocido.	No confirmado. Vacuna oral con bacterias vivas atenuadas o muertas.	Recomendada sólo para embarazadas que viajan a lugares endémicos.

[ACOG, 1991].

Tabla 30-5. Toxoides.

Agente inmunológico	Riesgo en la embarazada	Riesgo en la madre feto y neonato	Riesgo fetal de la vacuna	Comentarios
Tétano y difteria	Severa morbilidad. Tétano: mortalidad del 30%. Difteria: mortalidad del 10%. No alterada por el embarazo.	Tétano neonatorum: mortalidad del 60%.	No confirmado.	Para tener inmunización debería ser obligatorio.

(ACOG, 1991; CDC, 1985).

Tabla 30-6. Globulinas específicas inmunes

Agente inmunológico	Riesgo en la embarazada	Riesgo en la madre feto y neonato	Riesgo fetal de la vacuna	Comentarios
Hepatitis B	Severidad incrementada en el III trimestre.	Tasa de aborto y prematuridad aumentada. Hepatitis neonatal con alto riesgo de pérdida neonatal.	Desconocido. Globulina inmune para hepatitis B.	Está indicada en embarazadas y recién nacidos inmediatamente después de la exposición.
Rabia	Mortalidad cercana al 100%. No alterada por el embarazo.	Determinado por la enfermedad materna.	Desconocido. Globulina inmune para rabia.	Es usado en conjunto con vacuna de virus muertos, está indicada en pacientes expuestos.
Tétano	Severa morbimortalidad.	Tétano neonatal con mortalidad del 60%.	Desconocido. Globulina inmune para tétano.	Se usa en forma profiláctica en personas expuestas en conjunto con el toxoide tetánico.
Varicela	Possible aumento de la incidencia de neumonía por varicela. Aumenta la severidad de la varicela.	Puede causar varicela congénita con incremento de mortalidad neonatal. Defectos congénitos son raros.	Desconocido. Globulina inmune para Varicela Zoster.	Se puede usar en embarazadas expuestas y en recién nacidos cuya madre tuvo varicela 4 días previos al parto o 2 días después.

(ACOG, 1991).

Tabla 30-7. Globulina específica.

Agente inmunológico	Riesgo en la embarazada	Riesgo en la madre, feto y neonato	Riesgo fetal de la vacuna	Comentarios
Hepatitis A	Posible aumento de la severidad en el III trimestre.	Posible aumento de la severidad en el III trimestre.	Desconocido.	Debe ser administrado dentro de la 2ª semana de exposición. Los recién nacidos de madres en período de incubación deberían recibir dosis de 0,5 ml después del nacimiento.
Sarampión	Morbilidad significativa, baja mortalidad. No recomendada para el embarazo.	Tasa de aborto aumentada. Puede haber malformaciones.	Desconocido.	Su uso es profiláctico en pacientes expuestas. Debe ser dado en las 6 semanas que siguen a la exposición.

(ACOG, 1991).

CONCLUSIONES

La teratología tiene como objetivo obtener la mayor información posible con el fin de determinar la implicación que puede tener el medio ambiente común, los agentes infecciosos, los agentes farmacológicos, etc. en el desarrollo del feto. También estudia el momento de la embriogénesis durante el cual ocurrió la exposición, la dosis del fármaco y la sensibilidad genética de la madre y del feto.

El médico generalmente no conoce las variaciones individuales a cada agente teratógeno; sin embargo, puede prevenir el contacto durante el embarazo al conocer su acción durante los diferentes períodos; así cuando ocurre durante las primeras 3 semanas generalmente produce muerte del embrión, cuando lo hace entre la semana 4 y 9 es más frecuente que ocurran malformaciones, y cuando ocurren después de la semana 9 pueden producir aborto, parto pretérmino o malformaciones congénitas, pero los efectos varían mucho de una persona a otra.

Para evaluar el potencial teratogénico se debe considerar el agente, la dosis que se administró, la especie en estudio y la etapa de la exposición. Debido a esto se han establecido dos sistemas de clasificación de las sustancias que se usan durante el embarazo: una que se basa en el potencial teratogénico y la otra que establece grupos de riesgo para producir alteraciones en el desarrollo fetal.

Las vacunaciones al igual que los fármacos tienen un riesgo teórico de producir efectos teratogénicos, por lo que

se deben establecer los beneficios de inmunización en relación con los posibles riesgos. Hay 4 tipos de agentes inmunológicos que sirven para este propósito: toxoides, vacunas inactivadas, vacunas de bacterias y virus vivos y preparaciones de globulina inmune.

En condiciones ideales todas las mujeres en edad reproductiva deberían estar inmunizadas contra sarampión, rubéola, parotiditis, tétano, difteria y poliomielitis. Sin embargo, como esto no se cumple, es preferible reducir la exposición durante el embarazo que la prescripción de la inmunización, especialmente si la vacuna es de virus o bacterias vivas atenuadas.

REFERENCIAS

- American College of Obstetricians and Gynecologists. Immunization during pregnancy. Washington: ACOG Educational Bulletin, No. 160, 1991.
- American College of Obstetricians and Gynecologists. Teratology. Washington: ACOG Educational Bulletin, No. 233, 1997.
- Amesty MS, Insel RA, Pichichero ME. Neonatal passive immunization by maternal vaccination. *Obst Gynecol* 1984; 63:105-9.
- Brent RL, Beckman DA. Contribución de los teratógenos ambientales a las pérdidas embrionaria y fetal. *Clin Obstet Gynecol* 1994; 3:593-617.
- Brent RL. Drugs and pregnancy: are the insert warnings too dire? *Comtemp Obstet Gynec* 1982; 20: 42-9.
- Brent RL. Evaluating the alleged teratogenicity of environ-

- mental agents. Clin Perinatol 1986;13:609-13
- Carter CO. Genetics of common single malformations. Br Med Bull 1976; 32:21-6.
- CDC. Immunization Practices Advisory Committee/Center for Disease Control. Measles prevention: recommendations of Immunization Practice Advisory Committee. MMWR 1989; 38(Suppl 9):1-18.
- CDC. Immunization Practices Advisory Committee/Center for Disease Control. Diphtheria, tetanus and pertussis: guidelines for vaccine prophylaxis and other preventive measures. MMWR 1985; 34:405-14.
- Espinosa de Luna G, Guizar JJ. Horizontes embrionarios y teratogénesis. En: Guizar JJ editor. Genética clínica. México: Editorial Manual Moderno S.A., 1988.
- Hoyme E. Anomalías teratógenas fetales. Clin Perinatol 1990; 3:559-79.
- Lagunes R, Guizar JJ. Intervención del ginecoobstetra. En: Guizar JJ editor. Genética clínica. México: Editorial Manual Moderno S.A., 1988.
- Shepard TH. Human teratogenicity. Adv Pediatr 1986; 33:225-68.