

Teratogénesis por acción viral

Teratogenesis by viral action

Dra. Enelis Reyes Reyes*, Dra. Nora María Orive Rodríguez**

*Especialista de Segundo Grado en Inmunología. Máster en Enfermedades Infecciosas. Profesora Asistente. **Especialista de Primer Grado en Genética Médica. Profesora Asistente. Departamento Provincial de Genética Médica. Las Tunas, Cuba.
Correspondencia a: Dra. Enelis Reyes Reyes, correo electrónico: enelis@ltu.sld.cu.

Señor Editor:

A propósito de la atención priorizada que ha logrado el virus Zika en la comunidad científica y en todos los profesionales de la salud, a partir de varios artículos que circulan con la información de su posible asociación a un efecto teratogénico, como es la microcefalia, se considera oportuno compartir con los lectores elementos claves del efecto en el desarrollo embrionario por parte de los virus.

Se parte del concepto de teratología como la ciencia que estudia las malformaciones congénitas, y donde un teratógeno es cualquier agente externo que cause anomalías congénitas durante el proceso embrionario, el cual es un proceso armónico, formado por distintos eventos biológicos, que deben ocurrir en el momento adecuado y en el lugar preciso; justamente los teratógenos actúan a estos niveles, interfiriendo o inhibiendo algunos de estos mecanismos.

Se conocen varios elementos que pueden tener este efecto, entre ellos drogas, algunos medicamentos, tóxicos radiactivos, e infecciones, como los virus. Estos agentes biológicos, los más pequeños del reino animal con propiedades patogénicas, pueden atravesar la placenta fácilmente, morfológicamente están constituidos por proteínas y ácidos nucleicos, siendo verdaderos almacenes de información genética.

Los virus pueden proliferar dentro de las células embrionarias, hasta producir ruptura o incorporar su información genética extraña, determinando la síntesis de moléculas que pueden ser dañinas para el embrión. La posibilidad de que se produzca la alteración y el tipo de malformación depende de la etapa del desarrollo embrionario en que se contrae la enfermedad por la madre.

El embarazo tiene cuatro etapas fundamentales de susceptibilidad a la acción de los teratógenos, (1) las cuales se describen a continuación:

- Periodo de preimplantación: en este periodo hay un incremento en el número de células por la rapidez en la división celular, con poco crecimiento del tamaño. El teratógeno durante este periodo va a producir poco o ningún efecto en el desarrollo, o bien causa la muerte del embrión. Solo causarían daño teratogénico si son compuestos que afectan a la síntesis de ADN o al ensamblaje de los microtúbulos durante la mitosis.

- Periodo de gastrulación: es el periodo en el que se forma el ectodermo, el mesodermo y el endodermo. Es un periodo bastante susceptible a teratogénesis.

- Periodo de organogénesis o embriogénesis: es el periodo de mayor susceptibilidad a teratogénesis y se desarrolla desde la semana tres hasta la semana ocho de gestación en los humanos. El embrión sufre cambios rápidos y dramáticos que requieren proliferación celular, migración celular, interacciones entre las células y remodelado tisular. A lo largo de la embriogénesis hay periodos de máxima susceptibilidad para determinados tejidos, que coincidirán con el periodo en que dichos tejidos se desarrollen. (1, 2)

- Periodo fetal: comienza a partir de la semana nueve y hasta el nacimiento; hay diferenciación, crecimiento y maduración tisular. No se han desarrollado por completo los órganos, pero todos estarán presentes y reconocibles. La exposición durante este periodo dará efectos en el crecimiento y la maduración funcional del sistema nervioso central, déficit motor o descenso en la fertilidad, que se observan más tarde a lo largo de la vida postnatal. (1)

Por otra parte, ya se han reconocido por la ciencia varios virus con efecto teratogénico, entre los más conocidos el citomegalovirus, al cual se le han demostrado los siguientes efectos: microcefalia, corioretinitis, pérdida neurosensorial, retraso en el desarrollo psicomotor, hepatomegalia, íctero,



hidrocefalia y calcificaciones cerebrales (periventricular). (1, 3)

Otros miembros de la familia herpes virus (herpes virus simple y virus varicela-zóster) han sido considerados como teratógenos, a ellos se han asociado las siguientes manifestaciones: vesículas cutáneas o marcas, corioretinitis, hidrocefalia, microcefalia y retardo mental; y en el virus varicela zóster específicamente: cataratas, microftalmia, síndrome de Horner y atrofia óptica. (1, 2)

En los rubivirus, el virus de la rubeola ha sido ampliamente conocido por su efecto en el desarrollo embrionario, a este virus han sido adjudicados los siguientes defectos: CIUR, retardo del crecimiento posnatal, malformaciones cardíacas y de los grandes vasos, microcefalia, pérdida neurosensorial, cataratas, microftalmos, glaucoma, deficiencia mental, sangramiento neonatal, hepatoesplenomegalia, osteopatías y defectos dentales. En cambio al sarampión, un representante de los paramixovirus, sólo se le ha asociado los abortos espontáneos y la fibroelastosis endocárdica. (1, 3)

Es conocido que el parvovirus humano B19 tiene un tropismo por el linaje celular eritroide, de ahí las consecuencias de una infección por este virus en la etapa crítica del desarrollo de este tejido conjuntivo: anemia fetal, hidrópica fetal no inmune, cardiomiopatías y muerte fetal. (1, 3)

El virus de inmunodeficiencia humana se conoce ampliamente por su efecto inmunosupresor, tanto en la embarazada como en el producto de la concepción, quien puede nacer con una infección congénita; pero además se han comprobado efectos teratógenos, como el defecto craneo facial y la microcefalia. (1)

Recientemente ha surgido una nueva epidemia, que se ha extendido desde Sudamérica hasta América Central y el Caribe, el virus Zika, transmitida por vectores (*Aedes aegypti*), a la cual se le ha asociado un aumento de la incidencia de microcefalia, particularmente en Brasil, donde comenzó este brote epidémico. (4) En la patogenia del Zika, que aún no ha sido bien estudiada, los datos iniciales indican que el virus infecta y se replica en células cutáneas,

entre ellas, fibroblastos dérmicos, queratinocitos epidérmicos y células dendríticas inmaduras. Se describe que los queratinocitos epidérmicos infectados rápidamente sufren muerte celular apoptótica y que la replicación viral induce una respuesta inmunológica innata, donde se destaca la producción de interferones tipo I en las células infectadas. (5) Además, es probable que el virus se disemine a través de la sangre, pero aún no se ha demostrado el efecto teratógeno del mismo.

Investigaciones recientes han comprobado la existencia del virus en el tejido cerebral de fetos muertos con microcefalia, donde las madres tenían historia epidemiológica compatible a la infección Zika, algunas de estas demostradas por estudios virológicos moleculares; (6) sin embargo, esto sólo confirma su neurotropismo, pero no su efecto sobre el desarrollo de este órgano anatómico, nuevos estudios serán necesarios.

Asimismo, no debe olvidarse que un agente ambiental (infección, droga, trauma) puede ser responsable de la malformación y también existen predisposiciones del individuo a la malformación. Cuando la tendencia a la malformación supera cierto valor umbral, la característica se presenta, es decir, si supera el umbral de factores predisponentes, el individuo será malformado. En algunos casos se puede sumar el efecto de dos teratógenos ambientales administrados juntos, los cuales separados no tienen ningún efecto, o sea, pueden potenciarse y es importante destacar que ni las madres, ni los embriones, ni los genes, ni los teratógenos constituyen elementos aislados.

Se considera que la comunidad científica debe seguir enfocándose en desarrollar estudios de corte experimental en la embriología, con el uso de modelos de animales, así como estudios virológicos en el campo de la embriogénesis.

Pero lo más importante para nuestra comunidad de profesionales de la salud será la vigilancia clínica epidemiológica de defectos congénitos, asociados a personas sospechosas o enfermas con Zika, o a cualquier otra infección con posible efecto teratógeno.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS:

1. Moore Keith L. Human Birth Defects en Before We Are Born, Cap 19 [en línea]. 9na ed. EUA: Elsevier Health Sciences; 2016. p. 303-319 [citado 29 de marzo 2016]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9780323313377000193?scrollTo=%23hI0000884>
2. Rubin SA, Bautista JR, Moran TH, Schwartz GJ, Carbone KM. Viral teratogénesis: brain developmental damage associated with maturation state at time of infection. Brain Res. Dev. Brain Res [revista en internet]. 1999 [citado 29 de marzo 2016]; 112(2): 237-44 Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/medline/2-s2.0-9878758>.
3. Duff P. Maternal and Fetal Infections En: Creasy and Resnik's Maternal-Fetal Medicine: Principles and Practice [en línea]. 7ma ed. EUA: Elsevier Health Sciences; 2013. p. 802-851 [citado 29 de marzo 2016]. Disponible en: <https://www.clinicalkey.es/#!/content/book/3-s2.0-B9781455711376000519>.

4. Pan American Health Organization. Epidemiological alert. Increase in microcephaly in the northeast of Brazil—epidemiological alert. Washington DC: World Health Organization, Pan American Health Organization; 2015. Disponible en: http://www.paho.org/hq/index.php?option=com_docman&task=doc_view&Itemid=270&gid=32636&lang=en.
5. Gatherer D, Kohl A. Zika virus: a previously slow pandemic spreads rapidly through the Americas. *Journal Gen Virol* [revista en internet]. 2015 [citado 29 de marzo 2016]; 97(2): 269-273. Disponible en: <http://eprints.lancs.ac.uk/77455/>.
6. Schuler-Faccini L, Ribeiro EM, Feitosa IM, G. Horovitz Dafne D, P Cavalcanti D, Pessoa A, et al. Possible Association Between Zika Virus Infection and Microcephaly — Brazil. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* [revista en internet]. 2016 [citado 29 de marzo 2016]; 65(3): 59–62. Disponible en: <http://www.cdc.gov/mmwr>.

Copyright Revista Electrónica Dr. Zoilo E. Marinello Vidaurreta. Este artículo está bajo una [licencia de Creative Commons Reconocimiento – No Comercial – Sin Obra Derivada 4.0 Internacional](#), los lectores pueden realizar copias y distribución de los contenidos por cualquier medio, siempre que se mantenga el reconocimiento de sus autores, no se haga uso comercial de las obras, ni se realice modificación de sus contenidos.