

## **TEMA 29: INFLUENCIAS AMBIENTALES ADVERSAS SOBRE EL DESARROLLO FETAL .**

### **AGENTES TERATÓGENOS:**

La teratogénesis entiende del desarrollo embriológico aberrante en el que pueden identificarse influencias ambientales específicas, que son los agentes teratogénos.

Entre éstos destacan por su importancia:

Radiaciones e hipertermia.

Medicamentos.

Hábitos sociales: Tabaco, alcohol y drogas.

Sustancias ocupacionales empleadas en el ámbito laboral.

### **ACCIÓN DE LAS RADIACIONES E HIPERTERMIA:**

#### **1.- ACCIÓN DE LAS RADIACIONES SOBRE LAS CÉLULAS GERMINALES:**

a) El **hombre** repone cada 90 días su dotación espermática, por lo que el efecto y consecuencias de las radiaciones sobre los espermatozoides están mucho más limitados en el tiempo que en el caso de los ovocitos de la mujer.

b) Durante el desarrollo embrionario de la **mujer** se produce la proliferación y desarrollo de sus células reproductoras en la semana 16, llegando a formarse unos 200.000 ovocitos. Éstos no cambian hasta la pubertad, momento en el cual se transforman en ovocitos de 2º orden con emisión del corpúsculo polar, resultando ya útiles para la fecundación. Si actuara alguna radiación sobre estas células, su efecto y consecuencias durarían de por vida, dado que ya no se reproducirán más que en la vida intrauterina.

#### **2.- INCIDENCIA DE LAS RADIACIONES EN LAS DISTINTAS FASES DEL EMBARAZO:**

Según el momento en que incidan las radiaciones las consecuencias serán de uno u otro tipo:

a) En la **implantación**, hasta los días 15-20 postfecundación, predominan las muertes embrionarias.

b) En fase de **organogénesis**, hasta las semanas 12-14, cada órgano o sistema se desarrolla fundamentalmente en un momento determinado ("*reloj embrionario*"). Si la radiación actúa en el momento de máximo desarrollo de un órgano o sistema, se producirá la malformación a dicho nivel. Es el período en que las malformaciones son más frecuente y, si son incompatibles con la vida, provocarán la muerte prenatal.

c) La incidencia en el período **fetal** (>3 meses) no se producirán malformaciones sino, en todo caso, muertes prenatales.

El riesgo relativo en función de lo expuesto dependerá del momento de la gestación:

Período de amenorrea	Factor de riesgo	Efecto biológico
1 <sup>a</sup> -2 <sup>a</sup> semanas	1	Muerte embrionaria
6 <sup>a</sup> -8 <sup>a</sup> semanas	0.5	Malformaciones
8 <sup>a</sup> -15 <sup>a</sup> semanas	0.45	Retraso mental
16 <sup>a</sup> -25 <sup>a</sup> semanas	0.1	Retraso mental severo (mielinización cerebral)
Toda la gestación	0.02	Cáncer

### 3.- CARACTERÍSTICAS Y EFECTOS BIOLÓGICOS DE LAS RADIACIONES:

TIPO DE RADIACIÓN	CARACTERÍSTICAS FÍSICAS	EFECTOS BIOLÓGICOS
Rayos X y rayos $\gamma$ .	Son nocivos y producen: -Alteraciones fetales. -Alteraciones maternas. -Alteración de ovogonias del feto hembra (pueden transmitirse a su descendencia).	-Muerte. -Cáncer en la descendencia. -Mutaciones en las células germinales transmisibles a la descendencia.
Microondas, radar y diatermia.	Producen calor.	A dosis muy elevadas (no las de uso doméstico) pueden producir algún caso de cataratas congénitas en el feto.
Ultrasonidos	No producen efectos sobre el feto.	No provocan malformaciones.

### 4.- RELACIÓN ENTRE LA DOSIS DE RADIACIÓN RECIBIDA Y SUS EFECTOS

La sensibilidad de órganos y sistemas a las radiaciones y los efectos sobre los mismos, vienen determinados por la “**ley de Bergonie-Tribondeau**”, que indica que las células son tanto o más sensibles cuanto:

Más jóvenes sean.

Posean menor período cariocinético (o de crecimiento).

Sea menor su grado de diferenciación (pluripotencialidad).

Sus efectos pueden ser variables (muerte embrionaria o fetal, microcefalia, alteraciones del SNC, mutagénesis, etc.) y acumulativos, aunque difíciles de cuantificar en relación con la dosis que alcanza al embrión o al feto.

Además la radiación que alcanza a un individuo depende de diversos factores (potencia, distancia foco-individuo, etc.). No está pues claro qué dosis puede recibir una mujer sin que tenga repercusiones sobre el feto: La OMS recomienda que ninguna mujer debe ser sometida a procedimientos diagnóstico-terapéuticos que le administren más de 15 rads en sus primeros 30 años de vida.

Debemos tener en cuenta que:

Un rad produce 5 mutaciones por cada millón de células, por lo que no es nocivo.

Para elevar la mutagénesis espontánea y alcanzar niveles de nocividad se requieren entre 25-50 rads.

Estudios realizados en maniqués han permitido evaluar la penetración de las radiaciones para calcular la dosis teórica que alcanzará al feto y emitir un pronóstico. No obstante, la única dosis que podemos considerar de seguridad absoluta es la dosis cero. Y, para evitar problemas, si tenemos que hacer

radiografías en mujeres que pudieran estar gestantes, convendría realizarlas durante la regla.

## 5.- TERATOGENICIDAD DE LA RADIACIÓN EN LAS DISTINTAS FASES DEL DESARROLLO EMBRIONARIO:

Considerando “reloj embrionario”:

Días de gestación	Diferenciación celular y efecto teratogénico
15	No hay diferenciación celular; el embrión puede morir si se mata el suficiente número de células, pero, por lo demás, no se observan efectos teratogénicos.
15-25	Fase de diferenciación del SNC
20-30	Se inicia la formación del esqueleto axial, de la musculatura y de los brotes de las extremidades.
25-40	Diferenciación de ojos, corazón y miembros inferiores.
60	Diferenciación completa de muchos órganos
90	Diferenciación completa; escasa susceptibilidad a la aparición de malformaciones congénitas.

## 6.- ACCIÓN DE LA HIPERTERMIA:

Aunque no comúnmente aceptado, parece ser que hipertermias maternas de  $>39^{\circ}\text{C}$  antes de la semana 14 pueden ser teratogénicas, sobre todo para el SNC y relacionadas con algunos casos de anencefalia.

## ACCIÓN DE LOS FÁRMACOS SOBRE LA GESTACIÓN:

**1.- Fármacos en el embarazo:** La FDA (*Food & Drug Administration*) americana clasifica los fármacos, de acuerdo con su poder teratogénico, en cuatro categorías, que constan en el envase junto al precio del producto:

**Categoría A:** Fármacos que en estudios controlados se ha comprobado que no producen malformaciones, ni efectos perjudiciales en el feto.

Ejemplos: Levotiroxina; oxitocina; ác. fólico; complejo vitamínico B, vitamina C.

**Categoría B:** No existen indicios de riesgo en humanos:

Estudios en animales no han demostrado riesgo para el feto, pero no existen suficientes estudios en mujeres embarazadas.

O también aquéllos que han demostrado efectos adversos en animales, pero no se han observado en adecuados estudios sobre mujeres embarazadas.

Ejemplos: Penicilinas (ampicilina, amoxicilina); cefalosporinas; eritromicina; nistatina; metronidazol; acetilcisteína; prednisona/prednisolona; calcio; probenecid; ritodrina; fentanilo (D); ibuprofeno/ketoprofeno/piroxicam (D); meperidina (D); naloxano.

**Categoría C:** No puede descartarse el riesgo.

Estudios animales han demostrado un efecto adverso en el feto, pero no hay estudios adecuados en mujeres embarazadas. No obstante los beneficios del tratamiento pueden ser aceptables en embarazadas a pesar de los riesgos.

O también cuando no se dispone de estudios reproductivos en animales, ni adecuados en mujeres embarazadas.

Ejemplos: Ác pipemídico; aciclovir; gentamicina; isoniacida; zidovudina; amiodarona; digoxina; lidocaína; furosemida; nifedipino; teofilina; bromocriptina; dexametasona; inmunoglobulinas; hierro; heparina; ác. aminocaproico; efedrina; fenilefrina; AAS (D); anfetamina; clorpromazina; vitamina K.

**Categoría D:** Indicios claros de riesgo fetal en la especie humana. No obstante los beneficios del fármaco pueden ser aceptables por la embarazada a pesar del riesgo.

Ejemplos: Tetraciclinas; kanamicina; tobramicina; flutamida; tamoxifeno; metotrexato; espironolactona; colchicina; penicilamina; azatioprina; dicumarínicos; ác. valproico; diazepam; fenitoína.

**Categoría X:** Contraindicado en el embarazo. Los estudios en animales y en las mujeres embarazadas han demostrado anomalías fetales, con un riesgo que supera claramente a cualquier beneficio.

Ejemplos: Ribavrina; aminopterina; leuprorelina; la mayoría de hipolipemiantes (pravastatina, simvastatina); dietilestilbestrol; estrógenos; danazol; testosterona.

Veremos aquí, ante la imposibilidad de ser exhaustivos, unas series de fármacos de importancia clínica, por su excepcionalidad o gravedad de sus efectos:

#### a) **Fármacos nocivos durante el embarazo** (grupos D y X):

\*Talidomida: Como consecuencia de su administración en la emesis gravídica nacieron niños focomiélicos (defectos en las extremidades), por lo que fue retirada del comercio.

\*Litio: Mayor riesgo de anomalías de la válvula tricúspide (anomalía de Ebstein).

\*Antiepilépticos:

-Hidantoínas: Usadas como anticonvulsivantes, aumentan el riesgo de fisura palatina o paladar hendido y retraso mental.

-Carbamacepina: Defectos creneofaciales menores.

-Trimetadiona: Como las hidantoínas + defectos septales.

-Ác. valproico: Aumenta el riesgo de espina bífida.

\*Aminopterina (inhibidor del ác. fólico): Produce un aumento de la  $\alpha$ -fetoproteína, asociada a anencefalia y defectos abiertos del tubo neural.

\*Hormonas sexuales:

-Dietilestilbestrol, que, administrado en amenazas de aborto, condicionaba la aparición de un carcinoma de células claras de vagina y malformaciones uterinas en casos de feto mujer.

-19-norderivados: Inducen la masculinización de fetos mujer e hipospadia en varones.

\*Anticoagulantes (warfarina y dicumarínicos): Atraviesan la barrera placentaria y producen efectos dependientes del momento de la gestación:

Entre las semanas 6<sup>a</sup>-8<sup>a</sup>: Malformaciones cardíacas.

Tras la 8<sup>a</sup> semana: Retraso mental o alteraciones

esqueléticas.

\*Vitamina A (dosis >25000 UI/día) y retinoides: En el primer trimestre pueden inducir malformaciones diversas.

**b) Quimioterapia antineoplásica en la gestación:** Ante una gestante que padece una neoplasia maligna, se plantea si la gestación debe seguir adelante o abortar y administrar o eliminar la mediación antineoplásica. La decisión dependerá del tipo de tumor, localización, etc y el tratamiento antineoplásico deberá ser:

a) Individualizado.

b) Multidisciplinar: El acuerdo debe tomarse atendiendo a:

Paciente.

Médico de cabecera.

Oncólogo.

Tocólogo.

Pediatra / neonatólogo.

Anestesista.

Médico crítico: Médico con experiencia, que ponga todo en

tela de juicio.

Relator clínico: Encargado de la presentación del caso.

c) Continuado: Evaluando tras el nacimiento:

Desarrollo físico.

Desarrollo psíquico e intelectual.

Función gonadal y capacidad reproductora.

Carcinogénesis transplacentaria.

Mutagénesis transplacentaria.

**2.- Fármacos en la lactancia:** La FDA distingue cuatro grupos:

*Grupo I:* No pasan a la leche. No son nocivos.

*Grupo II:* Pasan a la leche, pero no afectan al niño.

*Grupo III:* Pasan a la leche y existe el riesgo de que puedan afectar al niño.

*Grupo IV:* Se desconoce si pasan o no a la leche.

## ACCIÓN DE LOS HÁBITOS SOCIALES SOBRE LA GESTACIÓN:

**1.- ALCOHOL Y EMBARAZO:** Provoca el síndrome alcohólico fetal (SAF) o fetopatía alcohólica.

El alcohol actúa interfiriendo la diferenciación y crecimiento celular, con un grado dependiente de los niveles y cronicidad del consumo, edad gestacional, duración de la exposición y sensibilidad relativa del tejido fetal.

Se produce ante un consumo diario superior a los 250 ml de alcohol etílico, si bien la relación cantidad / efecto es difícil de evaluar. Cabe considerar además el consumo de sustancias que se transforman en alcohol o en su metabolito, el acetaldehído, en el interior del organismo.

También la gestación y su producto pueden verse influenciadas por factores sociales negativos en relación con el alcoholismo.

No aparece la fetopatía alcohólica si la paciente deja de beber en el embarazo (no tiene efecto acumulativo), y sí aparece en no alcohólicas que comienzan a beber durante el embarazo.

El SAF puede manifestarse con distintos grados de gravedad, desde casos oligosintomáticos con discreto retraso ponderoestatural a casos con múltiples anomalías asociadas. En general el SAF incluye:

1.- *Retraso de crecimiento* : Tanto intrauterino como postnatal, afectando a talla y peso.

2.- *Disfunción del SNC* : Se traduce por:

- Retraso mental.
- Irritabilidad.
- Hipermotilidad.
- Déficit de reflejo de succión.

3.- *Facies dismórfica* :

a) Anomalías craneofaciales mayores:

- Microcefalia (raras veces hidrocefalia).
- Micrognatia.
- Hipoplasia mesofacial.
- Hendidura palpebral estrecha.
- Epicanto.
- Microftalmía.
- Nariz en silla de montar.
- Labios finos con comisuras caídas.

b) Anomalías craneofaciales menores:

- Hipertelorismo.
- Actitud ocular mongoloide.
- Estrabismo.
- Ptosis palpebral.
- Hirsutismo frontal.
- Sinofridia.
- Anomalías auriculares.

4.- *Malformaciones variables* :

a) Principales:

- Cardíacas (CIA-CIV).
- Malformaciones en genitales externos.
- Surcos palmares anormales.
- Hipoplasia ungueal.
- Hemangiomas.
- Defectos osteoarticulares.

b) Malformaciones con incidencia <10%:

- Fisura palatina.
- Pectus excavatum.
- Malformaciones diafragmáticas.
- Hidronefrosis.
- Nevus pigmentarios.

## 2.- TABACO Y EMBARAZO:

El tabaco actuaría sobre la gestación a través de:

- 1) Vasoespasmo producido por la nicotina.

2) Hipoxia fetal, por exceso de carboxihemoglobina en sangre materna.

3) Dudosamente a:  
Alimentación inadecuada, frecuentemente asociada al hábito de fumar.

Lesiones pregrávidas de las arterias uterinas.  
Factores genéticos predisponentes al tabaquismo.  
Acciones de otras sustancias producto de la combustión o usadas en el cultivo del tabaco.

En cualquier caso de sus efectos sobre la gestación cabe extraer los siguientes aspectos:

a) El tabaco no produce malformaciones fetales, al menos no existen datos concluyentes en este sentido.

b) Puede provocar retraso del crecimiento intrauterino, afectándose más los fetos varones. El peso de los fetos de mujeres fumadoras de más de 10 cigarrillos al día es inferior al de las no fumadoras, recuperándose el peso fetal si deja de fumar. No obstante parece acelerar la maduración fetal, por lo que el síndrome del distress respiratorio del recién nacidos es menos frecuente en hijos de fumadoras.

c) La nicotina, a través de su efecto vasoconstrictor placentario, puede desencadenar una hipoxia fetal transitoria y, a través de la misma, condicionar la aparición de un retraso mental.

d) En algunos estudios parece que se asocia a un incremento de placentas previas y desprendimientos prematuros de placenta, probablemente asociadas a la hipoperfusión uterina crónica.

### 3.- DROGAS Y EMBARAZO:

Es difícil evaluar la acción concreta de una droga en el embarazo, dado que en ella influyen distintos factores a considerar:

1) Frecuentemente el drogadicto lo es a diferentes sustancias y no sólo a una.

2) Las drogas no se consumen puras, sino adulteradas por otras sustancias.

3) El ambiente social en que se mueven los drogadictos tiene consecuencias a añadir en la evolución de la gestación y de los recién nacidos.

4) El estado general de los drogadictos suele estar complicado por infecciones o déficits nutricionales.

No obstante trataremos de evaluar aquí los efectos de las drogas de uso más corriente sobre la gestación:

a) **Cannabis (marihuana, haschish)** : Puede condicionar cierto grado de hipofunción testicular y de ciclos anovulatorios o insuficiencia lútea en la mujer.

Sus efectos en la gestación son semejantes a los del tabaco: No produce malformaciones, aunque sí parece aumentar el índice de abortos, muertes intrauterinas y retraso del crecimiento.

Se recomienda inhibir la lactancia de las consumidoras.

b) **Heroína** : También favorece la infertilidad.

Su empleo en el embarazo puede conducir a:

Mayor índice de abortos.  
 Aumento de partos prematuros.  
 Retraso de crecimiento intrauterino: Por malnutrición, por otros tóxicos asociados o por acción directa de la droga.  
 Anemia severa: Es la complicación más frecuente.  
 Mayor frecuencia de embarazos múltiples.  
 Posible incremento de rotura prematura de membranas y accidentes hemorrágicos.

Problemas derivados de la patología médica asociada.  
 Problemas derivados del síndrome de abstinencia, sobre todo alrededor de parto y puerperio (Inhibir la lactancia).

**Sobre el recién nacido:**

Aumento de la mortalidad perinatal.  
 Aumento de casos de bajo peso.  
 Síndrome de abstinencia. De todas maneras es menos severo que el producido por la metadona y con mayor frecuencia de convulsiones, por lo que durante el embarazo se prefiere que la heroinómana siga consumiendo heroína y no metadona.  
 Aumento de la patología infecciosa de transmisión materno-fetal.  
 Menor incidencia de hiperbilirrubinemias y distress respiratorio.  
 No está demostrado el efecto teratógeno.

c) **Cocaína:**

Sus efectos sobre el embarazo son:

Mayor incidencia de abortos.  
 Mayor incidencia de abrupcio placentario.  
 Hipertensión arterial.  
 Aumento de la actividad uterina.  
 Vasoconstricción placentaria.  
 Taquicardia materna.  
 Hiperactividad fetal.

Sus efectos sobre el recién nacido son:

Comportamiento neurológico negativo.  
 Aumenta la mortalidad perinatal.  
 Dudosamente teratógena.

d) **Anfetaminas:** En el embarazo producen:

Disminución de la ganancia ponderal materna.  
 Aumento de recién nacidos de bajo peso.  
 Aumento de partos prematuros.  
 Aumento de complicaciones hemorrágicas postparto.  
 Aumento de la mortalidad perinatal.  
 Posible síndrome de abstinencia del recién nacido.  
 Aumento de ciertas malformaciones fetales:  
 Atresia biliar.  
 Cardiopatías congénitas.  
 Labio leporino.

Retrasos neurológicos en el recién nacido e hiperactividad en épocas posteriores.

e) **LSD:** Aumenta la incidencia de abortos espontáneos, pero no parece interferir sobre el peso fetal, ni produce síndrome de abstinencia en el recién nacido.

Se duda de su acción teratógena, pues se han demostrado anomalías cromosómicas *in vitro*, así como en leucocitos periféricos de usuarios de LSD o de hijos de madres adictas al mismo.

f) **Barbitúricos:** Su abuso puede conducir a la dependencia y a un síndrome de abstinencia en madre y recién nacido. La depresión respiratoria del



recién nacido también es una complicación frecuente, particularmente si el consumo se ha producido cerca del parto.

g) **Opiáceos**: Se ha descrito síndrome de abstinencia en recién nacidos de mujeres que han consumido codeína o pentazocina.

h) **Drogas inhalatorias**: No se dispone de trabajos, ni de información coherente al respecto.

## INFLUENCIAS ADVERSAS EN EL ÁMBITO LABORAL:

Al margen de lo abordado previamente en el apartado de las radiaciones e hipertermia, consideremos aquí otros aspectos de interés con influencias gestacionales negativas en el ámbito laboral:

### 1.- SOBRECARGAS FÍSICA Y PSÍQUICA:

La **bipedestación** prolongada (>6-8 horas), **deambulaci3n** forzada y las **posturas molestas** en más de la mitad de la jornada laboral se han visto asociados a parto pretérmino, retraso de crecimiento intrauterino e infartos placentarios. La relación con el aborto espontáneo es más discutible, excepto en pacientes con aborto iterativo o habitual.

Las **situaciones estresantes** como trabajo excesivamente rápido, plazos marcados, tareas repetitivas o monótonas también se han asociado a un aumento de parto pretérmino.

El **estrés psíquico** condiciona un mayor riesgo de hipertensi3n inducida por el embarazo.

**Cualificaci3n personal**: El parto pretérmino es más frecuente en trabajadoras manuales y no cualificadas. La preeclampsia se da con más frecuencia en condiciones físicas extremas en el ámbito laboral, pacientes no aseguradas y nivel socioeconómico bajo.

**Alteraci3n del ritmo circadiano**: El trabajo por turnos (p.ej. personal sanitario), incluyendo el turno nocturno, se asocia a parto pretérmino y retraso del crecimiento intrauterino. Se ha visto un incremento del riesgo de aborto espontáneo asociado al trabajo nocturno (de seis de la tarde a ocho de la mañana).

### 2.- TÓXICOS LABORALES:

Algunos **gases y sustancias químicas** (benzol, cloruro de vinilo, tolueno,...) aumentan los abortos precoces y tardíos; pueden dar alteraciones genéticas y malformaciones. También se asocian a algunos casos de esterilidad.

En gestantes expuestas a **disolventes** aumenta el riesgo de preeclampsia/eclampsia.

La exposici3n a **Pb y productos químicos industriales** se relaciona con aborto espontáneo y recién nacidos de bajo peso.

Las agricultoras gestantes sometidas a **pesticidas** presentan mayor riesgo de malformaciones (defectos orofaciales, musculoesqueléticos y del SNC) y muerte fetal intrauterina.

**3.- OTRAS:**

La exposición a exceso de ruido, vibraciones, acúmulo de polvo, calor o humedad se han descrito como posiblemente asociada al parto pretérmino.