

V Congreso Virtual de Psiquiatría

NOXAS TERATOGENICAS Y PREVENCIÓN DE ALTERACIONES DEL DESARROLLO EMBRIONARIO

Más vale prevenir que curar

Iris M. Motta

Lic. en Psicopedagogía. Prof. Adjunta Dto. de Biopsicología Universidad Argentina
John. F. Kennedy. Secretaria del Curso de Posgrado en Neuropsicología Dinámica de la
Universidad Kennedy. Secretaria Sociedad Arg. de Biopsicopedagogía
imotta@fibertel.com.ar

Resumen

La salud biopsicosocial de la persona se asienta en gran medida en el buen desarrollo embrionario y perinatal. Pero para que ello sea posible es necesario que se implementen estrategias de prevención primaria eficientes. Muchas de esas estrategias dependen de políticas sanitarias globales, pero otras tantas se relacionan con el conocimiento y, juntamente con ello, la toma de conciencia de la necesidad de cambios comportamentales que tiendan a mejorar las condiciones de vida en general y durante el período gestacional en particular.

Los profesionales de la salud no podemos desconocer los factores que alteran el normal desarrollo en tanto las consecuencias, sean éstas predominantemente bióticas, psíquicas y sociocognitivas, afectan la totalidad de la existencia de quien las padece. Por ello, a los efectos de ejercer acciones terapéuticas eficaces, pero fundamentalmente a los efectos de evitar su necesidad en tanto sea posible, nos proponemos recorrer sin pretensiones de exhaustividad, la amplia gama de factores que más habitualmente de lo que deseamos, producen malformaciones y/o disfunciones del Sistema Nervioso Central.

Palabras Clave: Factores Teratogénicos - Prevención - Alteraciones del desarrollo embrionario

Key Words: Teratogen Factors - Prevention - Defects in the developing embryo

De antiguo el hombre se ha preocupado por el futuro. En todas las culturas ha habido personajes sociales a quienes se asignaba el don del vaticinio. Dichos personajes cumplían la importante función de calmar el ánimo frente a la angustia que genera la incertidumbre. En el uso corriente, la palabra "profeta" se entiende como "el que predice el futuro". Dentro de nuestra cultura judeo cristiana, estos personajes no faltan. La Biblia es quizá el mayor exponente de relatos en los que una persona es "*el que es llamado y tiene el encargo de llamar a otros*"; es quien señala al pueblo lo que sucederá. Pero salvando algunas excepciones en las que recibían revelaciones por medios sobrenaturales, la gran mayoría de ellos estaban instados por Dios a llamar la atención sobre datos perceptibles de la realidad del momento cuyas consecuencias eran lógica y evidentemente desastrosas porque contradecían la ley divina, pero no eran notados por el pueblo. Cuando Jeremías anticipa la catástrofe que se cierne sobre Jerusalén y que terminará con la conquista del Rey Nabucodonosor y la posterior cautividad en Babilonia, no hace otra cosa que reconvenir al pueblo sobre la necesidad de revertir las conductas de idolatría que se habían generalizado y que estaban explícitamente prohibidas. Tienen, entonces, una función primordialmente **preventiva**.

En la actualidad son muchos los datos científicos con los que se cuenta para evitar una enorme cantidad de daños futuros. Se conocen y divulgan los factores de riesgo cardíaco y cerebrovascular, se desarrollaron gran cantidad de normas y elementos que hacen más seguro el transporte, etc. Pero también ha sido enorme el avance en el descubrimiento de factores que influyen en la aparición de trastornos del desarrollo. Mucha es la expectativa que los futuros padres tienen respecto del bebé en gestación. Se preguntan sobre los ojos de quién heredará, qué color de pelo tendrá.... Pero sin duda también los preocupa su futuro estado de salud.

No se conoce todo, pero se conoce y se puede prevenir mucho. Tal vez seamos los profesionales de la Salud, en sentido amplio como la define la OMS, los primeros que tengamos que ver con claridad las evidencias de la necesidad de una prevención primaria más eficaz que impida la aparición de gran cantidad de existencias frustradas en la plenitud de sus potencialidades, para contribuir a una humanidad más sana. Muchos de los factores que provocan discapacidades de diversos tipos son desconocidos y respecto de ellos poco podemos hacer; pero una gran cantidad se conocen y aún así no se toman medidas adecuadas para evitarlos. Muchas veces, esas medidas dependen de decisiones de política sanitaria que nos exceden en lo particular, pero lo que no podemos permitirnos es que esas medidas no se lleven a cabo por nuestra ignorancia. El dicho popular reza: "No hay peor sordo que el que no quiere oír" y las evidencias están a la vista.

La palabra **noxa** es la sustantivación de **nocivo** (del latín *nocivus*: dañoso, perjudicial) [1]. Las noxas pueden ser de diversos tipos según sea el momento del ciclo vital en el que aparecen. De este modo, existen noxas post-natales (traumatismos, infecciones, etc.) que producirán lesiones específicas en determinados tejidos. Pero también existen aquellas que afectan el normal desarrollo gestacional.

En lo sucesivo intentaremos hacer una aproximación -que no pretende ser exhaustiva- a aquellos factores que pueden intervenir nocivamente en el desarrollo embrionario del humano.

La palabra **Teratogénesis** "proviene del griego *teratos*, que significa *monstruo*. El sentido original de la palabra se refiere a malformaciones anatómicas macroscópicas, aunque los conceptos actuales de este término se han extendido para incluir anomalías del desarrollo más sutiles como el retraso del desarrollo intrauterino, alteraciones de conducta y otras deficiencias funcionales."^a La significación del término señala la índole de las antiguas creencias que otorgaban a la intervención divina o satánica, a hibridación con otras especies o a una experiencia terrorífica de la mujer gestante el papel preponderante en su génesis, en contraste con la etiología multifactorial que hoy en día se acepta.

De esta manera definiremos un *teratógeno* como cualquier sustancia química, agente físico, infeccioso o estado carencial que, actuando durante el período embrionario o fetal es capaz de producir una alteración morfológica o funcional, siendo la **Teratología** *la ciencia que estudia las causas, mecanismos y manifestaciones del desarrollo fetal anormal desde el aspecto estructural y funcional*.

El término deformación o deformidad se utiliza para indicar una alteración de la forma, del tamaño o de la posición de una estructura que había tenido un desarrollo inicial normal (pie zambo, luxación congénita de la cadera). El término disrupción se usa a veces para indicar el fracaso o la interrupción del desarrollo de una estructura previamente bien formada (formación de hendiduras). Displasia debe ser usado sólo cuando lo que existe es una organización anormal de los tejidos de un órgano o estructura. Sin embargo, muchas veces estos términos son utilizados de forma indistinta.

Se estima que un 2-4% de los nacidos vivos tienen anomalías congénitas en forma de alteraciones estructurales mayores, aumentando el porcentaje a 8-10% si se considera el desarrollo hasta los 5 años. Esto se debe a que muchos teratógenos, por sus características o por el momento de la gestación en el que aparecieron, tienen consecuencias funcionales que no se manifiestan hasta más tarde. A pesar de la importancia de su conocimiento para su prevención y/o tratamiento de las consecuencias, tanto desde el punto de vista médico como social, se desconoce la causa del 40-70% de los casos de malformaciones congénitas. Esto hace pensar en que los teratógenos existentes son en realidad mucho más variados de lo que la ciencia puede dar cuenta. Se sabe que las enfermedades hereditarias constituyen el 15-20%, los trastornos cromosómicos el 5% y los factores ambientales como la exposición a fármacos 2-4%; el resto está causado por infecciones congénitas y enfermedades sistémicas [2].

Por otro lado, en la mayoría de los casos, las consultas médicas se producen cuando la mujer sabe o sospecha que se encuentra gestando y han transcurrido varias semanas por lo que ya ha ocurrido gran parte del proceso de diferenciación celular y muchas posibles noxas han podido actuar negativamente.

Existe una rama de la Teratología, la Teratología Experimental, que junto con la Embriología hace constantes esfuerzos para ampliar la gama de factores teratogénicos conocidos y de ese modo mejorar las posibilidades de prevención. Sin embargo, la experimentación con animales no siempre ha permitido extrapolar con éxito los resultados a la especie humana debido a que, como lo señalara Wilson en los principios básicos de la Teratología de su famoso tratado "Environnement and birth defects", *la susceptibilidad a un agente teratógeno depende del genotipo del embrión y de la*

manera en que este interacciona con los factores ambientales.^b Prueba de ello es la tristemente famosa **talidomida**, droga utilizada entre 1959 y 1965 en las embarazadas para tratar la ansiedad y las náuseas y cuyos efectos teratogénicos consistentes en un defectuoso desarrollo de las extremidades, no pudieron preverse debido a que en ciertas especies de experimentación como conejos y ratones las malformaciones aparecían a dosis altísimas que nunca se hubieran administrado en humanos y más aún, en otras especies como perros y gatos, las malformaciones nunca aparecieron. En este momento existen numerosas asociaciones médicas en franca protesta por la vuelta de la talidomida a las farmacias (ya que en E.E.U.U. estuvo prohibida su comercialización luego de los terribles hallazgos) debido a que se ha probado su utilidad para tratar ciertas complicaciones de la lepra. Estas asociaciones argumentan que una vez liberada su venta será muy difícil controlar su uso.

EFECTO DE LOS TERATOGENOS SEGÚN EL MOMENTO DE ACCION

Los mecanismos de teratogénesis son fundamentalmente la muerte celular sin regeneración reparativa, el retraso de la mitosis, el retraso de la diferenciación, las constricciones físicas o vasculares y la inhibición de las migraciones celulares.

El momento de máxima vulnerabilidad para el feto en desarrollo es entre los 17 y 57 días contados desde la fertilización, es decir las primeras 10 semanas después de la última menstruación en una mujer con ciclos regulares. Durante esa época ocurre la organización celular, la diferenciación y la organogénesis. Cualquier agente nocivo tendrá un efecto teratogénico sobre los órganos que en ese momento se desarrollan. Durante este período crítico ocurre el fenómeno "todo-nada", es decir: cualquier agresión sobre el feto durante las primeras 4 semanas resultará en un aborto, mientras que posteriormente suelen aparecer defectos fetales sin que siempre ocurra el aborto espontáneo.

Veremos que muchos de los factores que trataremos con posterioridad pueden producir malformaciones y disfunciones de distinta gravedad. Una de ellas es el bajo peso al nacer. Sobre este punto es importante hacer desde ahora ciertas consideraciones debido a que estos pacientes constituyen una población pediátrica relativamente nueva, y esto se debe a que con el avance de la ciencia médica, niños que en otra época hubieran muerto ahora sobreviven. Pero esto abre un nuevo panorama al trabajo interdisciplinario dado que en muchos casos desarrollan alteraciones neurológicas que abarcan una amplia gama que va de las severas a las relativamente solapadas (signos menores o blandos). El bajo peso al nacer puede producirse tanto por parto prematuro como por retardo del crecimiento intrauterino. Estos niños tienen mayor probabilidad de trastornos respiratorios y cardiovasculares, alta incidencia de derrames cerebrales, dificultad en la regulación de la temperatura corporal y mayor riesgo de infecciones. En las investigaciones neuropsicológicas, se han constatado antecedentes de bajo peso al nacimiento en un elevado porcentaje de pacientes que presentan signos neurológicos blandos, con diversos tipos de alteraciones, siendo la atención y la visopercepción las funciones más frecuentemente afectadas. Siguen la afectación del lenguaje y la psicomotricidad. También se ha comprobado que su CI es directamente proporcional a la duración del período gestacional e inversamente proporcional a las alteraciones neuroanatómicas [3,4,5].

HISTORIA FAMILIAR Y GENÉTICA

La historia familiar obtenida antes del embarazo es un aspecto muy importante a tener en cuenta en la prevención de posibles anomalías. La edad de la madre, cuando supera los 35 años, aumenta el riesgo de enfermedades genéticas como el síndrome de Down y otras alteraciones cromosómicas; mientras que cuando el padre supera los 60 años de edad aumenta el riesgo de acondroplasia (anomalía en el crecimiento de los huesos que produce uno de los tipos más comunes de enanismo). La existencia de enfermedades congénitas o genéticas en la familia tiene tendencia a repetirse. La pertenencia a ciertos grupos étnicos puede influir en la aparición de ciertas patologías: la anemia de células falciformes es frecuente entre personas de origen africano, la enfermedad de Tay-Sachs es frecuente en personas de origen judeo-europeo, la talasemia es frecuente en ciertas comunidades mediterráneas, el gen de la fibrosis quística ocurre en un caso cada 20 en determinadas personas de origen europeo, etc. Dentro de los estudios epidemiológicos sobre Esclerosis Múltiple se ha encontrado que la prevalencia es mucho más alta en poblaciones que tienen algún antecedente escandinavo. Muchas de estas enfermedades se pueden detectar precozmente. Estos posibles padres con riesgo deben ser informados de las pruebas disponibles para el diagnóstico antes del embarazo.

Los mecanismos teratogénicos mejor conocidos son las alteraciones cromosómicas que son la base de los defectos de transmisión hereditaria. La alteración cromosómica más frecuente es la mutación, consistente en el cambio de la secuencia de los nucleótidos en la molécula de ADN. Otro tipo de alteración cromosómica es la que provoca roturas o no disyunciones cromosómicas o entrecruzamientos anómalos con lo que se puede modificar el normal proceso de reparación del ADN. La alteración del número de cromosomas (monosomías o trisomías, como en el caso del Síndrome de Down) también es causa de malformaciones congénitas. Los tipos de alteraciones genéticas que pueden producir malformaciones congénitas se calculan en más de 400[6].

Todos estos cambios genéticos suelen presentarse fenotípicamente como proteínas que difieren de las normales y producen diferentes patologías según sea el tipo de proteína que se afecte. La Fenilcetonuria se produce por la inactivación de la enzima que cataliza la conversión de la fenilalanina de la dieta en tirosina produciendo retardo mental, microcefalia, cardiopatía congénita y bajo peso al nacer. La Fibrosis Quística es producto de una versión defectuosa de una proteína de membrana. La Distrofia Muscular de Duchenne está dada por alteración de proteínas estructurales que impiden el normal funcionamiento de los músculos generando progresivo debilitamiento con postración y muerte cuando fallan los músculos que sirven al sistema respiratorio. El Síndrome de Fragilidad del Cromosoma X es la forma más común de retraso mental hereditario. Las características clínicas típicas son: cara alargada, orejas prominentes, hipotonicidad muscular, macroorquidismo (en los varones mayores de 8 años), dificultades en el aprendizaje que van de los trastornos específicos al retardo mental moderado, hiperactividad, problemas de conducta y autismo. La causa es una mutación en un único gen que conduce a la ausencia de una proteína (FMRP) con importante función en el cerebro [7].

Si bien es cierto que son miles las enfermedades que resultan de alteraciones genéticas en las cuales es claramente determinable la heredabilidad autosómica (recesiva o dominante) o ligada al sexo del fenotipo clínico, no es menos cierto que son mucho más comunes las enfermedades producidas por la interacción de factores genéticos con el ambiente. Estas son producidas, como veremos más adelante, por radiaciones ionizantes, por agentes químicos (medicamentos, aditivos alimenticios, productos de uso agrícola o industrial, agentes carcinogénicos), agentes infecciosos, etc..

AGENTES QUÍMICOS

La mayoría de las cosas que pensamos que pueden actuar negativamente en el embarazo, desgraciadamente, en realidad lo hacen.

Fumar durante el embarazo aumenta el riesgo de aborto espontáneo, de malformaciones fetales, parto prematuro y neonatos de bajo peso. El mecanismo de acción del tabaco es la inactivación de la hemoglobina por el monóxido de carbono, disminuyendo la irrigación placentaria por la acción vasoconstrictora de la nicotina, y por cambios en el apetito. Además, el humo del cigarrillo contiene alquitrán y gases tóxicos como el monóxido de carbono y el cianuro. Muchos investigadores reconocen efectos neuroconductuales adversos que suelen ser más leves que el retraso del crecimiento, pero epidemiológicamente más importantes.

El **consumo de alcohol** durante el embarazo produce secuelas en el feto que van desde la hiperactividad hasta el retraso mental, sin olvidar las malformaciones fetales, muerte intrauterina, retraso del crecimiento fetal, abortos y desprendimiento prematuro de la placenta [8]. El crecimiento intrauterino se afecta más por el consumo continuo, produciéndose retardo del crecimiento intrauterino simétrico (peso, talla y circunferencia craneana afectados) si es durante el primer trimestre; si es en el segundo o tercer trimestre compromete más el peso y tiene mayores posibilidades de recuperación. En cambio, el Sistema Nervioso Central se deteriora más con el consumo de grandes cantidades ocasionales: las células nerviosas no tienen capacidad de recuperación, y las alteraciones estructurales y/o funcionales varían de acuerdo al momento de exposición. La aparición del llamado Síndrome de Alcoholismo Fetal (S.A.F.) se da con un consumo promedio de 200 gr. diarios de alcohol, pero con 60-80 gr. ya hay disminución del peso al nacer. Las características de dicho síndrome son retraso del crecimiento prenatal o postnatal, microcefalia con disfunción del sistema nervioso central que incluye deterioro neurológico, retraso en el desarrollo, déficits de conducta y características faciales anormales tales como hendiduras parpebrales pequeñas, labio superior delgado, hipoplasia maxilar, ptosis parpebral, nariz pequeña y respingada, elongación facial y cara aplanada. Aunque las características físicas cambian un poco con el crecimiento en los niños con el S.A.F., las anomalías de conducta persisten a lo largo de la vida [9]. Estas pueden ser: déficit de atención, coeficiente intelectual bajo e impulsividad. El Massachusetts General Hospital de Boston realizó un estudio que concluyó que existe un cierto número de mujeres portadoras de una cierta forma del gen que rige el procesamiento del alcohol en las cuales la tolerancia al mismo es mayor, por lo que si son consumidoras podrían hacerlo en mayores cantidades antes de sentir los efectos; esto aumenta la posibilidad de que el bebé nazca con S.A.F.[10].

El alcohol es uno de los factores sobre los que hay que poner especial énfasis a la hora de prevenir, sobre todo porque la difusión social de su consumo hace que muchas mujeres no lo consideren peligroso.

Durante mucho tiempo se ha debatido el efecto del consumo de cafeína y su repercusión sobre el feto. Varios estudios han demostrado que el consumo de un par de tazas de café o té no entraña riesgos para el feto. El consumo de bebidas gaseosas o chocolates con cantidades equivalentes de cafeína se pueden consumir durante el embarazo. Sin embargo, un estudio realizado en Praga en 1997, señala que el consumo habitual no moderado de cafeína se relaciona con bajo peso al nacer.

El consumo de drogas que producen adicción [11,12,13] se debe evitar especialmente durante el embarazo. Fumar marihuana produce deformidades de los espermatozoides y es teratogénico a altas dosis en animales de experimentación. La cocaína favorece el desprendimiento placentario a través de su acción vasoconstrictora con el aumento la tensión arterial. Como es de bajo peso molecular se difunde rápidamente de la placenta al feto, en quien tiene alto grado de toxicidad debido a la inmadurez hepática del mismo. Los efectos teratogénicos por el uso de la cocaína durante el embarazo no se encuentran descritos como un síndrome clásico porque pueden ser múltiples e inespecíficos. Estos pueden ser malformaciones craneo-espinales (hidrocefalia, porencefalia, cefalomalacia, encefalocele, mielomeningocele, hipoplasia del cuerpo calloso, hendidura del lóbulo parietal), faciales (hendidura oro-orbital unilateral, labio leporino, paladar hendido, parálisis facial, ptosis, manchas cutáneas, etc.), cardiovasculares (defectos de septum auricular y ventricular, transposición de grandes vasos, estenosis de la arteria pulmonar, síndrome de corazón derecho hipoplásico, hipertrofia de ambos ventrículos, cardiomegalia), genitourinarias y gastrointestinales (atresia ileal, hernia inguinal, agenesia renal, riñones poliquisticos, testículos no descendidos, hidrocele), neurológicas (irritabilidad, aumento del tono muscular, reflejos anormales, hiporexia, trastornos del sueño) y osteoarticulares (acortamiento de extremidades, polidactilia, sindactilia). El consumo de heroína puede producir retraso del crecimiento fetal y anomalías fetales, y si la mujer comparte agujas o tiene promiscuidad sexual se arriesga a la infección por el virus del SIDA. Sin embargo, la mayor consecuencia neonatal reconocida del uso de opiáceos -sobre todo de heroína- es el síndrome de abstinencia que se produce al momento del parto, el cual se observa hasta en un 75% de los recién nacidos de este grupo, durante las primeras 48 horas de vida. Se ha reportado que es de alta prevalencia el ADHA en estos niños, así como los trastornos específicos del aprendizaje, que son en general mejor compensados por los hijos de padres adictos que han sido adoptados a edades tempranas [14]. Esto hace pensar en la importancia de la buena estimulación a los efectos de aprovechar el potencial plástico neuronal. La aparición de este síndrome es dependiente de la dosis materna diaria. El LSD produce malformaciones y cromosopatías. Las Anfetaminas son estimulantes con efectos sobre el sistema nervioso simpático al producir liberación de noradrenalina por la terminación presináptica por lo que, si bien no se ha demostrado relación entre el consumo de anfetaminas y malformaciones a nivel fetal ni otro tipo de anormalidades a bajas dosis, por su efecto vasoconstrictor e hipertensivo son potencialmente productoras de alteraciones a nivel placentario y secundariamente, desprendimiento prematuro de placenta, aborto, prematuridad y bajo peso en el recién nacido. Se ha presentado síndrome de abstinencia posterior al parto en niños expuestos, el cual se caracteriza por anomalías en el sueño, temblores, hipertonia,

irritabilidad, vómitos, succión desesperada, taquipnea y alteraciones visuales, hasta 8 días después del parto.

También debe tenerse en cuenta el uso común de ciertas sustancias químicas como los *solventes industriales* (por ej. el benceno). Entre los usos de los mismos se encuentra la fabricación de medicamentos, tintes, detergentes, plásticos, explosivos y en la síntesis de otros compuestos aromáticos. También como parasiticida en las heridas (veterinaria), como disolvente de lacas, ceras y aceites. En las naftas se emplea como antidetonante. Estos solventes tienen efectos como anencefalia, hidrocefalia, meningocele, agenesia del cuerpo calloso, anomalías del oído, malformaciones esqueléticas de la columna vertebral, paladar hendido, polidactilia, defectos vasculares y en algunos casos son abortivos. Su mecanismo de acción, en general, se relaciona con la reacción química con ciertas macromoléculas celulares como las proteínas, los lípidos, el ADN y el ARN, inactivando receptores de proteínas específicas, dañando las membranas celulares y desencadenando reacciones mutagénicas [15]. Muchas de estas sustancias forman parte de compuestos de uso cotidiano y, debido a su bajo costo y a sus efectos sobre distintos sistemas, son utilizados como drogas inhalantes (ej. pegamentos)[16]. Otro ejemplo de este tipo de elementos son los bifenilos policlorados (BCP), utilizados como aislante y refrigerante en electrodomésticos e instalaciones de alta tensión. Figura entre los 12 contaminantes más peligrosos y, a altas temperaturas, es cinco millones de veces más tóxico que el cianuro. Diversos estudios señalan que la exposición prenatal a estas sustancias produce afectación cognoscitiva y conductual a largo plazo[17]. En 1976 fue prohibido en Estados Unidos y Europa y la Organización Mundial de la Salud (OMS) alertó sobre sus efectos cancerígenos [18].

Desde finales de la 2da. Guerra mundial y con el crecimiento de la industria agroforestal, el uso de pesticidas ha aumentado exponencialmente. Sin embargo, incluso muchos países que integran la FAO, carecen de legislación sobre su distribución y uso, a pesar de existir gran cantidad de datos que señalan su acción perjudicial sobre distintos sistemas del organismo, en particular el Sistema Nervioso [19]. Hace ya varios años la Comisión de Agricultura del Senado de E.E.U.U. tomó una decisión al respecto: 52 plaguicidas prohibidos en ese país por la Agencia de Protección Ambiental (la mayoría teratogénicos) se exportarían a países del tercer mundo cuya legislación no protegía a la población contra ellos. El "agente naranja" (utilizado en la guerra de Vietnam como arma química) llegó a la Argentina entre 1976 y 1983 para ser usado como defoliante en los cultivos de tabaco. No sólo es acumulativa su toxicidad para el agricultor sino que se acumula en las napas de agua por lo que su acción excede a la que tiene en forma directa sobre los trabajadores del campo. Aún hoy en esos cultivos de la Provincia de Misiones encontramos otros pesticidas altamente tóxicos usados por personal inexperto. En esta misma provincia existen poblaciones enteras cuyos descendientes tienen deformidades notorias y/o retrasos mentales que oscilan entre el nivel moderado y el severo. El Doctor Hugo Demaio, Director del Centro de Mielodisplasia del Hospital de Niños de Posadas, dijo a un programa periodístico: "Ellos (los campesinos) están instruidos para la intoxicación. Saben que tienen que tener cuidado porque se pueden intoxicar y de la intoxicación uno se puede morir o puede salir. Lo que no saben es que con el uso de estos agroquímicos lo que se contamina es su tejido adiposo y que va a ser portador, porque no es degradable, él y su descendencia. Le va a cambiar la información genética y va a tener un hijo idiota o un hijo mal formado o con cáncer. Eso no lo saben porque no se lo dicen" [20].

Los **medicamentos** pueden producir alteraciones fetales y por ello cualquier medicación debe consumirse bajo prescripción y control médico.

La Food and Drug Administration (FDA) de los E.E.U.U. ha categorizado el riesgo teratogénico de los distintos medicamentos:[21]

CAT. A: *estudios controlados realizados en mujeres no han demostrado riesgo para el feto durante el 1er. trimestre y no parece haber muestras de toxicidad posterior.* Como ejemplo podemos citar: algunas hormonas tiroideas, algunos antiasmáticos y corticoides tópicos.

CAT. B: *estudios realizados en animales no han mostrado riesgo teratogénico pero no existen estudios controlados en mujeres.* Como ejemplo podemos citar: paracetamol (analgésico no opioide), morfina (analgésico), algunos antieméticos, antimicóticos, penicilinas, algunos antiinfecciosos.

CAT. C: *los estudios realizados en animales han mostrado efectos adversos. Sólo deben administrarse cuando el beneficio potencial lo justifica.* Como ejemplo podemos citar: antihipertensivos, antimaláricos, amebicidas, ácido acetilsalicílico, diazepam (ansiolítico), carbamacepina (antiepiléptico), lidocaína (anestésico local), anfetaminas (estimulante), metilfenidato (estimulante), algunos antieméticos, laxantes, antiinflamatorios, algunos antiinfecciosos, inmunoglobulinas, antivirales, algunas vacunas, antiespásticos, miorelajantes.

CAT. D: *existe clara evidencia de teratogenicidad pero el beneficio de su uso es aceptable a pesar del riesgo* (por ej., en caso de situaciones límite en las que corra peligro la vida de la madre y con ella la del bebé). Como ejemplo vamos a citar: antihipertensivos, imipramina (antidepresivo), litio (antipsicótico), risperidona (antipsicótico), alprazolam (ansiolítico), fenobarbital (hipnótico), pentobarbital (hipnótico), diuréticos, anticoagulantes, tetraciclinas, antineoplásicos, algunos antiinflamatorios.

CAT. X: *estudios en animales o humanos han demostrado anomalías fetales y el riesgo de su uso supera el beneficio.* Están contraindicados en mujeres embarazadas o en aquellas que potencialmente podrían estarlo. Como ejemplos citaremos: quinina (antimalárico), triazolam (ansiolítico/ hipnótico), andrógenos, estrógenos, progestágenos, algunas hormonas tiroideas, algunos corticoides sistémicos, glicerol (antitusígeno), misoprostal (antiulceroso), algunos antiacnéicos, antipsoriásicos.

AGENTES FÍSICOS

Dentro de los factores físicos debemos considerar todo tipo de traumatismos y compresiones (por ejemplo, los producidos por tumores uterinos), que además de dañar directamente al bebé, pueden producir desprendimientos placentarios.

Otro factor de tipo físico son las radiaciones. Las lesiones debidas a éstas pueden producirse por 2 mecanismos:[22]

- a) Mecanismo directo: la energía desprendida altera los enlaces celulares y se produce una alteración del ADN y las proteínas estructurales.
- b) Mecanismo indirecto: por la interacción con los fotones que liberan radicales libres del agua que lesionan el ADN y las membranas, pudiéndose producir alteraciones en las mitosis (inhibición, aumento, etc.), mutaciones o necrosis celular.

Los efectos de la radiación dependen de la dosis, la frecuencia y el tipo de tejido más vulnerable en el momento de la recepción.

Según el momento de la exposición los efectos son variables:

- Preimplantación del embrión: muerte.
- Implantación hasta 9 semanas: malformaciones varias aún a dosis exploratorias.
- 9 semanas al nacimiento: alteración funcional del S.N.C. y reproductor e incremento de leucemias y tumores cerebrales.
- Período postnatal: retraso en el desarrollo y el crecimiento óseo, alteraciones oculares y alteraciones en la dentición.

Fue justamente el interés por detectar el daño en el ADN de personas expuestas a diversos grados de radiación, como los sobrevivientes de Hiroshima y sus descendientes, que en 1984 el gobierno de E.E.U.U. promovió una conferencia internacional para que los científicos analizaran los efectos de los factores mutagénicos ambientales. Pero para conocer las anomalías en el código genético era necesario conocer primero el código genético normal. En virtud de esto, Renato Dulbecco, ganador del Premio Nobel por su trabajo pionero sobre virus oncogénicos, propuso en 1986 que la comunidad científica internacional determinara la secuenciación normal del ADN humano. Surgió así el Proyecto Genoma Humano [23]. Pero a los seres humanos parece que nos resulta imposible construir algo positivo sin partir de la destrucción: desde los armamentos nucleares que se vienen desarrollando a partir de la 2da. Guerra Mundial, en la cual el calor generado por la explosión de Hiroshima dejó grabadas las siluetas de las víctimas civiles en las paredes [24], hasta las armas que utilizan actualmente la O.T.A.N. y E.E.U.U. (y más de otros 40 países aunque lo nieguen) [25], tiene lo que los técnicos armamentistas denominan uranio empobrecido. El Uranio empobrecido no es otra cosa que los desechos de las centrales nucleares y resultó ser un excelente penetrador de blindajes y bunkers; además, como desecho, es gratuito. Pero a pesar de que los informes de la O.T.A.N. afirman que no tiene ningún riesgo, se ha probado que las cabezas misilísticas que lo portan son piroforéticos y pierden partículas en el trayecto, las cuales quedan en el aire del medio de paso como óxido de uranio. El desplazamiento de estas partículas en el aire no tiene límites por lo que la contaminación radiactiva, al cabo de los años, se diseminará por todo el planeta y alcanzará a todos los habitantes. Hay que recordar que sólo considerando el ^{238}U (que no es el producto más tóxico incluido en el UE) el tiempo que tarda en perder sólo la mitad de su radiactividad es de 4.500 millones de años. Esta contaminación aumentará los cánceres, inmunodeficiencias y otras enfermedades pero, sobre todo, producirá malformaciones genéticas [26]. Ante este panorama, las imágenes de un planeta de mutantes dejarán de ser solamente una creativa idea de los guiones de las películas de ciencia ficción.

ESTADO NUTRICIONAL DE LA MADRE

Dentro de los factores ambientales, la dieta de la madre es un factor importante a tener en cuenta. Durante el embarazo se debe producir un aumento de peso corporal adecuado, armónico y progresivo. La dieta debe contener suficiente cantidad de hidratos de carbono, proteínas y ácidos grasos esenciales. La ingesta calórica debe ser suficiente, pero no exagerada: entre las 2200 y 2500 calorías diarias con una cantidad apropiada de vitaminas. De todos modos, el ajuste debe ser realizado por el médico en función de las particularidades de la embarazada. Estas necesidades se satisfacen con la dieta habitual en los países desarrollados. Cuando no se cumplen estos requisitos se produce ***hiponutrición fetal e hipoxia***, y a ***partir de esta situación aumenta la desnutrición fetal, el riesgo de alteraciones neurológicas y de dificultades intelectuales***. Las injurias nutricionales durante las etapas críticas prenatales o postnatales [27] resultan en alteraciones en la histogénesis de los tejidos nerviosos[28] Se han reportado anomalías en la neurogénesis, siendo especialmente vulnerables las células madres. Las anomalías causadas por Desnutrición Protéico-Calórica en la gliogénesis, migración celular, diferenciación celular y formación de circuitos neuronales en los períodos críticos de desarrollo serían de gran importancia. Los desórdenes en la sinaptogénesis repercutirían en un déficit en la plasticidad cerebral de los sujetos desnutridos [29]; que llevaría a una deficiente formación de vías y circuitos, con las consecuentes deficiencias conductuales y del aprendizaje [30,31,32]. Este es un tema de radical importancia si pretendemos hacer prevención ya que los índices de pobreza han aumentado en nuestro medio de manera alarmante. Las condiciones económicas y educacionales desfavorables ponen a las poblaciones de menores recursos en situación de perpetuar las desventajas al hacer "heredar" a sus descendientes las francas limitaciones intelectuales, cuando no los condenan a una muerte temprana [33].

Por otro lado, un estudio prospectivo recientemente realizado en Helsinki sobre 7086 sujetos determinaría el aumento del riesgo de padecer esquizofrenia o trastornos esquizotípicos en aquellos que evidenciaban baja talla y peso al nacer debido a malnutrición materna [34].

Los médicos advierten además sobre la implementación de dietas vegetarianas puras pues podría producirse un déficit de vitamina B12, cuya principal fuente son las carnes, los lácteos y los huevos.

Diversos grupos de Protección al Consumidor han hecho oír su voz respecto del peligro potencial de uso de alimentos transgénicos. Según sus estudios, si bien no se ha podido demostrar francamente su acción teratogénica, las compañías productoras tampoco han demostrado fehacientemente la ausencia de riesgo a largo plazo [35].

El aumento exagerado de peso favorece ***la diabetes gestacional y el nacimiento de niños obesos***. La diabetes gestacional aparece en 1-3% de los embarazos pero su frecuencia puede aumentar en poblaciones específicas (ej. mexicanas, asiáticas, indias). Los trastornos del metabolismo de la madre durante la embriogénesis están ligados a malformaciones congénitas. Una investigación realizada en la Universidad de Boston en la década de los ochenta, señaló que aquellas mujeres que desarrollaron diabetes gestacional presentaban el doble de probabilidades de dar a luz niños con tales anomalías respecto a las gestantes sin diabetes. Sin embargo, los investigadores también indican que la diabetes durante el embarazo no es en sí un factor de riesgo de defectos cromosómicos, dado que estos se forman en estados precoces de la gestación, pero sí es

un indicador de factores de riesgo preexistentes [36]. En el caso de la diabetes tipo 1 no controlada durante las primeras fases del embarazo, las probabilidades de dar a luz niños con malformaciones es 4 veces mayor que en aquellos casos en que la patología está controlada [37].

Por otra parte las dietas de adelgazamiento están contraindicadas durante el embarazo por el riesgo de cetosis y de alteraciones neurológicas en el feto.

Se piensa que los suplementos de vitaminas no son imprescindibles cuando se consume una dieta equilibrada, a excepción del consumo de ***hierro y ácido fólico*** pues se ha demostrado que previenen en un 70% los ***defectos de cierre del tubo neural*** (D.C.T.N.). Los D.C.T.N. más frecuentes son la ***anencefalia*** (cráneo con ausencia de cerebro) y la espina bífida (***meningocele y mielomeningocele***) que son malformaciones de las vértebras que permiten la exposición de la médula espinal. Estas son afecciones graves y el 50% de los niños fallece durante los primeros días de vida. Los que sobreviven lo hacen con grandes secuelas. En las poblaciones en las que se ha suplementado la dieta con ácido fólico se ha observado también una disminución de otros defectos congénitos como el labio leporino, la fisura palatina y algunas deformaciones cardíacas [38]. En algunos países, como E.E.U.U., se ha reglamentado el agregado de ácido fólico en las harinas y cereales, lo cual es de suma importancia si se pretende prevenir la aparición de estas severas malformaciones. Debido a que el tubo neural se cierra entre los días 25 y 28 de la gestación, es inútil tomar ácido fólico cuando ya se sabe que la mujer está embarazada pues esto suele suceder después de ese período. [³⁹

También se debe poner entre paréntesis la utilización de algunos otros suplementos dietarios. Por ejemplo, el zinc, utilizado para disminuir el riesgo de bajo peso al nacer en poblaciones del tercer mundo donde la dieta es rica en fibra y muy pobre en proteína animal, ha sido estudiado en el Reino Unido. Las conclusiones a las que llegaron luego de estudiar un grupo de niños de 13 meses cuyas madres tomaron zinc durante el embarazo y un grupo control, no son concluyentes respecto de la disminución del nivel de desarrollo psicocognitivo pero señalan que los niños del grupo control tenían mayor grado de desarrollo [40].

TRASTORNOS RELACIONADOS CON PROBLEMAS MÉDICOS

Otra fuente de problemas es la llamada incompatibilidad sanguínea. Existen dos tipos de incompatibilidad sanguínea: incompatibilidad de grupo sanguíneo e incompatibilidad de Rh. La incompatibilidad ABO o de grupo se produce cuando la madre es del grupo O y el padre del grupo A, B o AB. La incompatibilidad Rh se produce cuando el padre es Rh positivo y la madre es Rh negativo. El problema en la incompatibilidad Rh es que la madre al estar en contacto con la sangre del bebé Rh positivo, produce anticuerpos contra los glóbulos rojos fetales. Dichos anticuerpos atraviesan la placenta y producen destrucción de los glóbulos rojos del bebé, produciéndole anemia, aumento de la bilirrubina, insuficiencia cardíaca y hasta muerte fetal. Sin embargo, sólo el 5% de las mujeres presentan isoinmunización (desarrollo de anticuerpos contra el factor Rh). En estos embarazos siempre hay que realizar un buen control prenatal, en el cual el médico debe pedir un examen especial llamado prueba de Coombs a la futura madre para corroborar si tiene anticuerpos. Si el resultado es

negativo se debe colocar una vacuna a la mujer embarazada para evitar que los forme, y posteriormente repetir en el postparto si el bebé es Rh positivo.

La salud psicosocial de la madre no es un tema menor. En caso de ser el embarazo no deseado o la falta de una red social de contención, así como situaciones puntuales productoras de estrés, pueden provocar elevados niveles de ansiedad y angustia que acompañan al estado de gravidez y que generarían modificaciones somáticas que afectarán indirectamente al niño (hipertensión arterial materna, alteraciones vagales, alteraciones en el apetito, náuseas, vómitos, etc.). Para los investigadores, está claro que el estrés influye en la posibilidad de parto prematuro, pero no en qué grado. Sin embargo, se sabe que el estrés puede provocar un aumento de la secreción de esteroides en la matriz y estimular de este modo los receptores celulares que controlan la contracción y la relajación uterinas, provocando aumento de riesgo de parto prematuro [41]. Un lamentable ejemplo relató el 26 de marzo pasado el corresponsal de guerra del Diario Clarín en Bagdad: dijo que los hospitales empezaron a atender a mujeres embarazadas que sufren abortos espontáneos por el miedo a los bombardeos. En un hospital maternal, en un solo día, hubo 9 casos y sólo dos bebés lograron sobrevivir [42].

Antes de que ocurra un embarazo es conveniente comprobar la inmunidad de la mujer ante aquellas enfermedades que pueden dar problemas en caso de gestación. Por ello se recomienda comprobar el grado de inmunidad frente a la rubéola y varicela, y si fuese necesario proceder a la vacunación evitando el embarazo en los 3 meses siguientes. Se debe comprobar si la mujer ha recibido dosis de vacuna contra el tétanos en los últimos 10 años. También se recomienda vacunar a las personas con riesgo de contagio del virus de la hepatitis B antes de que queden embarazadas. Si la mujer tiene riesgo de contraer el virus VIH se debe recomendar la prueba correspondiente antes del embarazo o lo más precozmente si ya está instaurado, aunque en la actualidad es un examen de rutina ante la sospecha de embarazo.

Rubeola: es una enfermedad muy contagiosa producida por un virus, el cual es transmitido al bebé y produce infección en él. Este virus produce malformaciones fetales cuando la madre adquiere la enfermedad en el primer trimestre de gestación. El riesgo de infección fetal depende de la edad gestacional: 61% cuando la infección ocurre en las primeras 4 semanas de embarazo, 26% si ocurre entre las 5 y las 8 semanas, y 8% cuando se produce entre las 9 y las 12 semanas. Las alteraciones fetales son: pérdida de la audición (60-75%), defectos oculares como cataratas (50-90%), cardiopatías (40-85%) y retraso psicomotor (25-40%). Otras alteraciones son crecimiento intrauterino retardado y hepatoesplenomegalia.

Varicela: es una enfermedad viral muy contagiosa que se transmite al feto por la sangre a través de la placenta. Cuando la enfermedad fetal se produce al principio del embarazo puede producir defectos congénitos y al final del tercer trimestre del embarazo (especialmente si el bebé nace en los 5 días siguientes a la infección de la madre) también es peligroso para el bebé, ya que el 25-50% de los recién nacidos desarrollarán una forma grave de varicela, con una tasa de mortalidad del 30%.

Toxoplasmosis: es una zoonosis, es decir que los animales la transmiten al ser humano. Está producida por un parásito llamado *Toxoplasma gondii* y la enfermedad puede presentarse de manera aguda o crónica. La transmisión de la toxoplasmosis al feto ocurre si la madre adquiere la infección aguda durante el embarazo. En la madre la

toxoplasmosis no es peligrosa, generalmente la infección es leve o no hay síntomas. Si la infección aguda ocurre durante los dos primeros meses de embarazo rara vez ocurre infección del feto, ya que la placenta actúa como "barrera". En general, la mayoría de la población ya tuvo la enfermedad sin darse cuenta y los valores de inmunoglobulinas G que se miden le quedarán positivos para siempre.

La tríada de signos que sugiere una toxoplasmosis congénita es: coriorretinitis, calcificaciones intracraneanas e hidrocefalia. Sin embargo, muchos niños nacidos con toxoplasmosis no tienen signos al nacimiento y desarrollan más adelante discapacidades visuales y de aprendizaje.

Las medidas de prevención son: no comer carne cruda o poco cocinada o leche no pasteurizada, llevar guantes al cuidar el jardín o cualquier lugar en el que puedan encontrarse desechos de felino y lavar bien las frutas y verduras [43].

Sífilis: el riesgo de infección transplacentaria depende del estadio de la infección materna y de la fase del embarazo en que la madre se infecta. El recién nacido que tiene sífilis presenta lesiones cutáneas características, retraso del crecimiento y tienen un aspecto de "viejo". Algunos desarrollan meningitis, hidrocefalia o convulsiones, y otros pueden mostrar retraso mental. Algunos no muestran signos precoces y la enfermedad permanece en estado latente. Cuando se manifiesta tardíamente presenta paresias y atrofia óptica que a veces provoca ceguera. Una secuela rara es el mal desarrollo de los maxilares que da lugar a facies de "bulldog".

Gonorrea: puede causar conjuntivitis, ceguera e infección generalizada en el bebé. Si la madre está infectada se la somete a tratamiento antibiótico.

Las mujeres que tienen enfermedades endocrino metabólicas deben ser evaluadas antes de quedar embarazadas.

Hiperfenilalaninemia: Esta patología se caracteriza por un nivel de fenilalanina aumentado en sangre y se produce por la menor conversión de fenilalanina en tirosina, lo cual es una consecuencia de la alteración en el funcionamiento de la enzima convertidora.

La fenilcetonuria clásica es la más conocida, en ella la enzima no funciona, por lo que es la forma más grave de la enfermedad. En las formas atípicas y leves de fenilcetonuria, existe cierta actividad de la enzima, por lo que son menos graves [44].

Es importante descartar su presencia durante el embarazo porque si la madre presenta esta enfermedad, tiene mayor posibilidad de tener un bebé con retardo mental, microcefalia, cardiopatía congénita y bajo peso al nacer; sin embargo, este riesgo depende del nivel de fenilalanina en sangre. Por otro lado, es una enfermedad que se hereda como un rasgo autosómico recesivo. Dentro del marco preventivo, la fenilcetonuria es una enfermedad que puede detectarse después de las 48 horas de vida y hasta el sexto día de vida con el simple análisis de una gota de sangre que se extrae del talón del bebé. De hecho, en la república Argentina existe una Ley Nacional, la Nro. 23.413, su modificación 23.874 y su decreto reglamentario 1316/94 y resolución 508/96 que declaran obligatoria la realización de rastreo para la detección precoz de Hipotiroidismo Congénito y Fenilcetonuria. Sin embargo, por falta de presupuesto o por simple falta de responsabilidad, gran cantidad de clínicas y hospitales no realizan el

estudio, incumpliendo con la ley [45]. La gravedad de esta falta de cumplimiento aumenta si se tiene en cuenta que con tratamientos y dietas se evita el retardo mental severo que produce. De este modo, el niño puede llevar una vida completamente normal.

Diabetes materna: Por complicaciones potencialmente graves durante el embarazo puede producir muerte intrauterina y neonatal.

Los bebés de madres diabéticas por lo general son grandes, de alto peso (4 kg. o más), que presentan crisis de cianosis (color azulado de las mucosas por hipoxia), convulsiones hipoglucémicas, movimientos anormales por hipocalcemia, etc. En oportunidades puede originar malformaciones de diferente gravedad.

Hipotiroidismo: En general, el embarazo de las mujeres con hipotiroidismo es normal, incluso se reporta mejoría del hipotiroidismo. A pesar de ello, en el caso de hipotiroidismo severo hay mayor posibilidad de desarrollar complicaciones como preeclampsia, anemia, desprendimiento prematuro de placenta, y bajo peso al nacer del recién nacido.

Por otro lado, el aspecto de los recién nacidos de madres con hipotiroidismo es sano, sin indicios de problemas tiroideos, sin embargo es importante que sea estudiado para descartar hipotiroidismo congénito, el cual si no es tratado puede producir retraso mental.

Hipertiroidismo materno: Bebés con ligeras alteraciones del sistema nervioso, hiperquinesia, trastornos sensoriales, hidrocefalia, microcefalia. Los estudios complementarios pueden indicar hipermetabolismo fetal manifiesto, por ej., en taquicardia. Así mismo, pueden darse partos pretérmino.

Las mujeres con **epilepsia** que toman medicamentos anticonvulsivos, corren un riesgo de 2 a 3 veces mayor de tener un bebé con malformaciones congénitas que la mujer que no tiene epilepsia. Parte de esto se debe al medicamento, pero mujeres que tienen epilepsia y ya no están tomando medicamentos, tienen un riesgo 1 a 2 veces mayor que la población general de tener un bebé con malformaciones congénitas. La causa del aumento del riesgo no es totalmente conocida. Puede ser que haya genes comunes para epilepsia y malformaciones congénitas, o tal vez sea un efecto específico de las drogas, o una predisposición al efecto de la droga. Algunos investigadores están trabajando para encontrar maneras de identificar a aquellas personas que puedan ser más susceptibles al efecto de las drogas. Las malformaciones más comunes son: labio leporino, paladar hendido y enfermedades congénitas del corazón. Pero es de suma importancia recordar que mujeres con epilepsia tienen una probabilidad de más del 90% de tener un bebé normal.

Es de suma importancia el control de las crisis con la mínima dosificación posible. El embarazo no es el momento adecuado para discontinuar o cambiar la medicación, pero el neurólogo debe hacer un seguimiento de los niveles de droga en sangre debido a que la farmacocinética suele modificarse debido a los cambios en la acidez gástrica, el crecimiento fetal y el aumento de tejido intersticial [46].

Citomegalovirus: Siendo la causa más frecuente de infección perinatal, pues se transmite al feto por la placenta (entre el 0,5 - 2 % de todos los neonatos), el Citomegalovirus es un virus que pertenece a la familia de los herpes. Se excreta en la

orina, semen, secreciones cervicales y saliva, de modo que la vía de transmisión puede ser sexual, respiratoria o por contacto con orina o saliva infectadas. El 10% de los niños nacidos con la infección congénita sufren un síndrome que incluye: bajo peso de nacimiento, calcificaciones intracraneales, retraso mental y motor, hepatoesplenomegalia, anemia hemolítica, microencefalia, corioretinitis, deficiencias neurosensoriales, ictericia y púrpura trombocitopénico.

También es necesario crear conciencia de la importancia del control periódico para la prevención de patologías propias del embarazo.

Algunas de las más importantes son:

Hipertensión: el pronóstico fetal está directamente relacionado con la reducción del volumen sanguíneo efectivo al circuito útero-placentario. La muerte fetal generalmente es secundaria a hipoxia y habitualmente es precedida de crecimiento intrauterino retardado.

Preeclampsia: es la presencia de tensión arterial alta en una mujer embarazada, acompañada de pérdida de proteínas en la orina. Se presenta en aproximadamente el 7 a 10% de los embarazos. Aunque no se conoce su causa, se sabe que existen factores que hacen que una mujer embarazada tenga más riesgos que otra de desarrollar preeclampsia. Estos son: ser primigesta (primer embarazo), primigesta precoz (menos de 16 años) o añosa (más de 30 años), obesidad, raza negra y patologías médicas anteriores al embarazo como hipertensión arterial, diabetes y enfermedades renales. Entre sus complicaciones está reportada la disminución de plaquetas, la cual puede presentarse aislada o formando parte de un síndrome denominado HELLP (alteración de las enzimas hepáticas, disminución de las plaquetas y destrucción de los glóbulos rojos).

Algunos autores creen que un 50% de los casos puede estar relacionado con la edad de la madre y que un 12% puede asociarse a la del padre. Un equipo de la New York University School of Medicine realizó un estudio cuyos resultados indican que cuando el padre tiene entre 35 y 44 años, el riesgo de preeclampsia es un 24% más elevado que si el padre tiene entre 25 y 34. Si bien no se conoce el mecanismo por el que este factor influye en el riesgo, se sugiere que puede derivarse de que el esperma esté más dañado por mutaciones genéticas asociadas al envejecimiento o a causas ambientales, como la radiación, el calor o los pesticidas [47].

Eclampsia: Alteración del embarazo que cursa con accesos convulsivos epileptiformes que no se atribuyen a otra causa, hipertensión arterial e insuficiencia renal, entre otros síntomas. Aún no se conoce exactamente su causa pero a veces aparece después de una preeclampsia que no se ha podido controlar.

Se relaciona a esta enfermedad con abortos, retardo mental, daño cerebral, epilepsias y daño neurológico difuso. La causa de estas alteraciones es la disminución de la llegada de oxígeno al feto por espasmo de los vasos placentarios.

Infecciones urinarias crónicas: El embarazo provoca cambios mecánicos y funcionales en la vía urinaria lo que facilita la bacteriuria y el ascenso de microorganismos al riñón. Pueden derivarse a procesos infecciosos en el feto por vía transplacentaria a partir de infecciones sistémicas. Está, asociadas con un aumento de la incidencia de parto pretérmino, rotura prematura de membranas, bajo peso de nacimiento y retardo crecimiento intrauterino [48].

Síndrome de disfunción placentaria: En el mismo, la placenta, sus membranas o el cordón umbilical, se desarrollan anormalmente y afectan el crecimiento del feto. Puede ser causa de prematuridad y graves trastornos respiratorios así como también de lesiones neurológicas irreversibles.

HIV: La transmisión del virus in útero ha sido demostrada hace tiempo en gran cantidad de estudios [49, 50]; siendo ésta la fuente de contagio más habitual en niños de menos de 15 años. También es posible el contagio durante el parto. La forma más habitual de transmisión postnatal es a través de la leche materna. Según el Programa Nacional de Retrovirus Humanos del Ministerio de Salud de la República Argentina, en nuestro país se han informado 1441 casos hasta 2002, representando el 7% el total de casos declarados [51].

Si bien desde 1997 existe en nuestro país la Norma Nacional de Sida Perinatal, que indica la obligatoriedad de ofrecer a la embarazada la serología para HIV, la administración de tratamiento antirretrovirales según protocolo PACTG 076 y evitar la lactancia materna, la curva de casos de HIV en menores de 13 años no ha disminuido lo suficiente.

Los niños que adquieren el virus prenatalmente presentan variada signosintomatología: síndromes infecciosos a repetición, encefalopatía por HIV, cuya característica fundamental es el retraso de la adquisición de las pautas madurativas o pérdida de las adquiridas, piramidalismo, microcefalia o parálisis cerebral. Si no son diagnosticados y tratados a la brevedad, su supervivencia no supera los 6 a 9 meses [52].

El 50-70% de los niños se infecta en el periparto. Si bien la mayoría de ellos evoluciona de manera asintomática, debe destacarse que en el examen minucioso se encuentran datos significativos: son niños que se enferman de poca gravedad de manera muy asidua, les cuesta lograr el peso y estatura esperado para su edad y presentan dificultades de aprendizaje que incluyen fracasos escolares [53] y trastornos de conducta que muchas veces se adscriben a la ligera a otras causas.

Referencias Bibliográficas

- a. Centro de farmacovigilancia de Navarra. *Boletín informativo de farmacovigilancia*. Nro. 15; 1998
- b. Puerta Fonollá, A. *Teratología: Medicina Preventiva. V Jornadas de Medicina Preventiva y Salud Pública. Universidad Complutense de Madrid*. Julio 1999

BIBLIOGRAFÍA

- ¹ Diccionario de la lengua española. Vigésima segunda edición.
- ² Sadler, T.W. *Embriología Médica*. Buenos Aires, Argentina: Ed. Panamericana. 7ma. Edición; 1998
- ³ Portellano Pérez, JA. Capacidad Predictiva de los signos neurológicos blandos en el desarrollo de los niños de bajo peso al nacimiento. *X Reunión Interdisciplinaria sobre*

poblaciones de alto riesgo de Deficiencias; 2000. Disponible en:

http://paidos.rediris.es/genysi/xjorp/x_fneur.htm

⁴ Law MC. Significance of birth weight for the future. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition* 2002;86:F7-F8

⁵ Flores-Nava G, Heredia-Ruiz A, Escobedo-Chávez E. Análisis descriptivo del neonato de bajo peso al nacer en un hospital general. *Perinatol Reprod Hum* 1997; 1(3): 145-151.

⁶ O'Rahilly, R., Müller, F. *Human embryology & teratology*. New York: 2ª ed. Wiley-Liss;1996. pp100-102

⁷ Fejerman, N., Fernández-Álvarez, E. *Neurología Pediátrica*. Buenos Aires, Argentina: Ed. Panamericana. 2da. Edición; 1998

⁸ Padro, A. Síndrome alcohólico fetal. *Reproducción Humana*1990

⁹ Araoz Aranguiz, S. Síndrome Alcohol Fetal. *RMS Revista Médica de Santiago. Volumen 3*(Junio de 2000) *Número 11*.

¹⁰ Un gen de algunas mujeres aumenta el riesgo de síndrome de alcoholismo fetal. *Journal of Pediatrics* 2002; 141: 780-785

¹¹ Pérez Carreño, E. Embriofetopatías por abuso de drogas que producen dependencia. *XXXVI Congreso de Pediatría*. Caracas, Venezuela; Septiembre 2000

¹² Solís Sánchez, G., Solís Sánchez, J.L., Díaz González, T. (Octubre 2001) Exposición prenatal a drogas y efectos en el neonato. *Trastornos Adictivos Volumen 03 - Número 04* p. 256 - 262

¹³ Stanley, FJ. Teratogenic drugs in pregnancy. *Med y Aust* (1986)

¹⁴ Ornoy A. and colleagues. Schoolchildren born of heroin dependent mothers. *Archives of Disease in Childhood* 2002;86:175

¹⁵ Rendiles, H. "Solventes industriales. Mecanismos de acción tóxica y efectos en la salud". Venezuela; Mayo, 2000

¹⁶ Holmberg, R. Central Nervous System defects in children born to mother expose to organic solvents. *Lancet* (1979)

¹⁷ Exposición materna a ciertas sustancias puede afectar la salud mental del futuro hijo. *Archives of General Psychiatry* 2002; 59:1061-1066

¹⁸ Telenoche Investiga. La lista de Mabel. 2000. Disponible en:

<http://www.telenocheinvestiga.com/notas/02-08-00/ecologia/nota1.asp>

¹⁹ Pearson, H. Pesticide pains brain. *Nature Science Updates* (23 april 2002).. Disponible en: <http://www.nature.com/>

²⁰ Sergio Elguezabal. *La cosecha Mortal*. Telenoche Investiga; 1998. Disponible en: <http://www.telenoche.com.ar/investiga/archivofr.htm>

²¹ FDA. Reviewer Guidance. *Integration of Study Results to Assess Concerns about Human Reproductive and Developmental Toxicities*. U.S. Department of Health and Human Services; 2001. Disponible en: <http://www.fda.gov/cder/guidance/4625dft.pdf>

²² Dpto. de Cs. Médicas. "Lesiones por agentes físicos". Universidad de Cantabria; Mayo, 2000

²³ Purves, W., Sadava, D., Orians, G., Craig Heller, H. VIDA. *La ciencia de la Biología*. Sexta Edición. Madrid, España: Ed. Médica Panamericana; 2003

²⁴ citado en Maisonnier y col. Frederic Loore, Roger Thilling "uranium appauvri. La guerre invisible". París: Robert Laffont; 2001

²⁵ Hindman (N.), Commercial and Government-to-government sales, Defense trades news V.4 nos, January/April, 1993; U.S. Army Environmental Policy Institute (USAETI); Health and environmental consequences of depleted uranium use by the U.S. army, summary report to Congress, juni 1994; Presidentl document, Military Sales of depleted uranium Ammunition, Federeal Register Vol. 59, No. 145, Juli 29, 1994;

-
- WISE, Depleted Uranium Profileration, Amsterdam, WISE 403, Maart 12, 1993.
- Boustany, N., Defense Tango, Washington Post, Juni 11, 1999.
- ²⁶ Embid, A. *Las mentiras sobre el Uranio Empobrecido (UE). Es peligroso para todos, para siempre y no es uranio empobrecido*. 2001. Disponible en: <http://www.amcmh.org/cancer64.htm>
- ²⁷ Stephenson, T., Symonds, M.E. Maternal nutrition as a determinant of birth weight. *Archives of Disease in Childhood Fetal and Neonatal Edition* 2002;86:F4-F6
- ²⁸ Bernochi, G., Scherini, E. Cytochemical data on DNA and protein nuclear content during the prenatal cerebellar histogenesis in the rat: Effects of maternal protein malnutrition. *Cell Mol Biol* (1980) 26:405-413
- ²⁹ Morgane, P.J., Austin-LaFrance, R., Bronzino, J., et al. Malnutrition and the developing nervous system. In: Isaacson, R., Jensen, K. Eds. *The vulnerable brain and environmental risks, vol. I Malnutrition and hazard assesment*. New York: Plenum Press (1992) 3-44
- ³⁰ Brown, J.L., Pollit, E. Malnutrition, poverty and intellectual development. *Scientific American Feb.* 1996 26-31
- ³¹ Jordan TC, Cane, SE, Howells, KF, et al. Deficits in spatial memory performance induced by early malnutrition. *Dev Psychobiol* (1981) 14:317-25
- ³² Jordan TC, Howells, KF, McNaughton, H. Et al. Effects of early undernutrition on hippocampal development and fuction. *Res Exp Med* (1982) 180:201-7
- ³³ Risueño, A. *Neuropsicología. Cerebro, psique y cognición*. Buenos Aires, Argentina: Erre Eme S.A. editora; 2000 p 333-345
- ³⁴ Fetal Undernutrition Linked to Lifetime Risk of Schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2001;58:48-52.
- ³⁵ Un estudio revela niveles excesivos de compuestos nocivos en los alimentos transgénicos. *Washington Post*. 07/01/03
- ³⁶ Defectos cromosómicos asociados a la diabetes gestacional. *American Journal of Epidemiology* 2002;155:719-724. Disponible en: <http://www.aje.oupjournals.org/cgi/content/abstract/155/8/719>
- ³⁷ Embarazo, diabetes tipo 1 y riesgo de malformaciones en recién nacidos. *British Medical Journal* 2002;325:1275-1276. Disponible en: <http://bmj.com/cgi/content/full/325/7375/1275>
- ³⁸ Cortés Monsalve, F. "El ácido fólico". INTA, Universidad de Chile; Marzo, 2000
- ³⁹ CDC. Centro Nacional de Defectos Congénitos y Deficiencias del Desarrollo. *La importancia del ácido fólico*. 20/4/2002.
- ⁴⁰ Los suplementos de zinc que se administran a las mujeres embarazadas en los países en desarrollo podrían limitar el desarrollo mental infantil. Disponible en: <http://www.thelancet.com>
- ⁴¹ Ansiedad materna y partos prematuros. *American journal of Epidemiology* 2003; 157: 14-24. Disponible en: <http://aje.oupjournals.org/cgi/content/abstract/175/1/14>
- ⁴² Radio Mitre. *Embarazadas iraquíes víctimas terror de la guerra*. (26/3/2003). Disponible en: http://www.radiomitre.com.ar/Id_Nota=13810
- ⁴³ CDC Preventing Congenital Toxoplasmosis. *Morbidity and Mortality Weekly Report March 31, 2000* 49(RR02);57-75
- ⁴⁴ Fundación Endocrinológica Infantil. Presentación. Disponible en: <http://www.drwebsa.com.ar/fei>
- ⁴⁵ Telenoche Investiga . *El precio del silencio*. Telenoche Investiga; 2000. Disponible en: <http://www.telenocheinvestiga.com/notas/01-11-00/clasico/nota2.asp>
- ⁴⁶ Johnson, K. Epilepsy and Pregnancy. *Medscape Ob/Gyn & Women's Health* (2002) 7(2)

⁴⁷ Relacionan el riesgo de preeclampsia con la edad paterna. *Epidemiology* 2002;13:660-667. Disponible en:

<http://ipsapp006.lwwonline.com/content/getfile/64/62/10.abstract.htm>

⁴⁸ Morales Barría, J. *Infección del Tracto Urinario*. 2001. Disponible en:

http://www.consultamed.com/public/aldia/m_interna/a/article_2001_03_8_3009.html

⁴⁹ Cevallos, A., Martínez Peralta, L. Transmisión de HIV-1 de madre a hijo. En Sociedad Argentina de Sida: *Temas de Enfermedad por HIV/Sida*. Buenos Aires, Argentina; 2003

⁵⁰ Courgnaud, V., Laude, F., Brossard, A. Et al. Frequent and early in utero HIV-1 infection. *AIDS Res Hum Retroviruses* (1991)7:337-41

⁵¹ Boletín sobre el Sida en la Argentina. Ministerio de Salud y Acción Social. Programa Nacional de Lucha contra los retrovirus humanos y Sida. 2002

⁵² Nelson, W.E., Vaughan, V.C., McKay, R.J. *Tratado de Pediatría*. 16 Edición. Vol.1, 268:11212-24

⁵³ Lencina, M. Infección por HIV/Sida en pediatría. Cuadros Clínicos. En Sociedad Argentina de Sida: *Temas de Enfermedad por HIV/Sida*. Buenos Aires, Argentina; 2003