

VALORACION DE TERATOGENOS

Eva Bermejo Sánchez

DEFINICION

Se considera **teratógeno** en sentido amplio a todo agente ambiental que llega al embrión o feto a través de la madre y que es capaz de causar, directa o indirectamente, anomalías estructurales o funcionales (alteraciones bioquímicas, metabólicas, hormonales, inmunológicas, del crecimiento y del comportamiento) en el embrión, el feto o, incluso, en el niño después del nacimiento.

En sentido estricto un teratógeno sería todo agente que puede interferir el periodo de organogénesis y dar lugar a defectos congénitos.

INTRODUCCION

VALORACIÓN DE LOS ESTUDIOS SOBRE TERATÓGENOS

Los datos que pueden analizarse a la hora de estudiar y valorar teratógenos en el hombre provienen fundamentalmente de dos tipos de fuentes: *estudios epidemiológicos*, y *casos clínicos* u observaciones aisladas.

Los *estudios epidemiológicos* pueden ser de dos tipos: *retrospectivos* o *prospectivos*.

- En los *estudios retrospectivos* (generalmente estudios caso-control) se

trata de identificar niños con defectos congénitos y niños sin anomalías, para recoger de forma retrospectiva los datos sobre las exposiciones que tuvieron lugar durante la gestación, y finalmente analizar comparativamente la información recogida para ambos grupos.

- En los *estudios prospectivos* se trata de identificar madres que estén expuestas y madres no expuestas a determinados factores, para evaluar después comparativamente cómo ha sido el desarrollo del embrión/feto o del niño en ambos grupos.

Por lo que respecta a los *casos clínicos*, son un recurso a evaluar cuando no existen estudios epidemiológicos publicados, lo que es bastante habitual. Hay que tener en cuenta que la evaluación de casos clínicos y observaciones aisladas puede ser de gran ayuda, o absolutamente inútil, teniendo en cuenta las siguientes consideraciones:

- Cuando se trata de evaluar un posible teratógeno, para el cual es muy poco frecuente la exposición durante el embarazo, la existencia de unos pocos casos con el mismo o similar cuadro malformativo puede ser muy informativa, y más aún si el defecto o defectos también son relativamente poco frecuentes, puesto que en tal caso es poco probable que la concor-

dancia en cuanto a los defectos sea debida exclusivamente al azar. Por tanto, esos casos clínicos nos pueden dar pautas sobre el potencial teratogénico y alertar acerca de los defectos para los cuales conviene hacer un despistaje especial en otros casos expuestos.

- Alternativamente, si la exposición a un posible teratógeno es muy frecuente durante el embarazo, y si además los defectos descritos en los casos clínicos son también relativamente frecuentes, es fácil pensar que simplemente por azar hayan coincidido la exposición y la ocurrencia de esos defectos. Por tanto, en esta situación, los casos clínicos no son de gran ayuda.

POSIBLES SESGOS EN LOS ESTUDIOS SOBRE TERATÓGENOS

A la hora de evaluar los resultados de estudios epidemiológicos en los que se valora la posible teratogenicidad de un agente debe tenerse en cuenta que pueden existir diversos sesgos que afectan a la calidad de los datos obtenidos y, por tanto, a su validez y utilidad:

- En primer lugar, para poder valorar el potencial teratogénico de un determinado factor, las muestras de individuos no deben estar sesgadas, sino que deben ser seleccionadas de forma aleatoria, de modo que sean representativas de la población de la que proceden.
- Sesgo de selección u observación: Se produce cuando, en el momento de seleccionar la muestra, a la hora de identificar la patología en estudio, dicha identificación no es totalmente independiente del hecho de que

los individuos hayan o no estado expuestos al factor en estudio.

- Sesgo del entrevistador: Se produce cuando los datos sobre la exposición no se recogen con igual metodología o énfasis en el grupo de niños con defectos y en los niños sanos.
- No hay que olvidar el denominado sesgo de memoria, según el cual los individuos personalmente afectados por el defecto (como por ejemplo la madre de un recién nacido malformado) pueden tender a recordar las exposiciones y sus características con una intensidad diferente a las de las madres del grupo no afectado.

La mayoría de los sesgos que acabamos de enumerar pueden minimizarse prestándoles una debida atención en la fase de diseño del estudio.

CRITERIOS DE CAUSALIDAD EN LOS ESTUDIOS SOBRE TERATÓGENOS

En la valoración de los estudios sobre teratógenos, además de descartar posibles sesgos, es preciso tener en cuenta una serie de criterios para poder establecer que existe una asociación o relación causal entre la exposición prenatal a un teratógeno y la aparición de un defecto congénito en el embrión, el feto o el niño. Podemos resumir dichos criterios de causalidad del siguiente modo:

- a) Si el riesgo obtenido es de una magnitud pequeña, se debe considerar la posibilidad de que exista algún sesgo.
- b) Debe haber un efecto dosis-respuesta, de modo que a mayor dosis de la exposición debe observarse mayor gravedad de los efectos o mayor riesgo.
- c) La asociación debe tener sentido biológico.

- d) La asociación debería ser consistente, lo que implica que el hecho de que el grupo de individuos expuestos muestre una frecuencia de defectos mayor que el grupo de individuos no expuestos, debería ser reproducible en otras poblaciones y con diferentes métodos.

INDICADORES DE TERATOGENICIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA

Aparte de los criterios de causalidad aplicables al llevar a cabo estudios sobre teratógenos, en la práctica clínica diaria es preciso tener en cuenta una serie de indicadores de teratogenicidad que nos hagan sospechar que ha habido exposición prenatal a algún factor que incrementa el riesgo para defectos congénitos y que dicha exposición puede ser responsable de los hallazgos clínicos. Los principales indicadores de teratogenicidad son los siguientes:

- defectos congénitos, incluyendo anomalías menores, en el propósito.
- retraso del crecimiento intrauterino.
- abortos de repetición
- antecedentes de algún hijo anterior que presentase defectos congénitos, retraso del crecimiento o psicomotor: Suelen producirse en caso de exposiciones crónicas a teratógenos.
- retraso del crecimiento postnatal en el propósito.
- retraso del desarrollo psicomotor.
- alteraciones del comportamiento.

TERATOLOGÍA DEL COMPORTAMIENTO

Se trata de un área que viene suscitando un interés creciente en los últimos años, y que tiene gran importancia en el campo de la Pediatría. Consiste en el estudio de los cambios postnatales del comportamiento

provocados por una exposición prenatal. Muchos de tales efectos, tanto en el neonato como en el niño y en el adulto, pueden ser muy sutiles, y podrían estar influidos por factores ambientales que afecten a la salud o al comportamiento de los padres y de su descendencia. Por tanto, hay dificultades considerables para establecer una relación entre una exposición prenatal a un teratógeno y una lesión del sistema nervioso del feto, que sólo se exprese más tarde en el desarrollo postnatal y que sólo se manifieste como una alteración del comportamiento.

Para evaluar los efectos de las exposiciones prenatales sobre el comportamiento postnatal se emplean múltiples pruebas o exámenes encaminados a valorar uno o varios de los siguientes aspectos: adquisición de los hitos del desarrollo, función sensorial, coordinación sensitiva-motora, comportamiento exploratorio y aprendizaje.

La teratología del comportamiento se rige por una serie de principios:

- en general, se puede considerar que los agentes que han demostrado efectos teratogénicos sobre el sistema nervioso central podrían ser también teratógenos del comportamiento.
- el cuadro de alteraciones del comportamiento depende del momento del desarrollo prenatal en que tuvo lugar la exposición.
- el período durante el cual el feto es susceptible a la acción de un teratógeno es mayor en lo que respecta a las alteraciones del comportamiento que en relación a la producción de malformaciones estructurales del sistema nervioso central.
- el grado de severidad del efecto sobre el comportamiento viene determinado por la dosis del agente.

- no siempre existe concordancia entre la gravedad del daño estructural producido sobre el sistema nervioso central y la severidad de los síntomas y signos neurológicos y/o alteraciones de la conducta. A veces, daños estructurales graves no dan lugar a alteraciones importantes del comportamiento, y a su vez, hay alteraciones considerables del comportamiento que no responden a un daño estructural severo del sistema nervioso central.
- la capacidad funcional del sistema nervioso central no se puede determinar sólo mediante estudios de imagen, histológicos o fisiológicos, sin tener en cuenta los estudios de comportamiento.
- los agentes que producen alteraciones en estructuras diferentes a las del sistema nervioso central no suelen causar de forma directa problemas de comportamiento.
- ciertos teratógenos del comportamiento son selectivos y pueden producir alteraciones de la conducta sin influir negativamente sobre el crecimiento intrauterino o postnatal o sobre otras características vitales postnatales.
- el genotipo, al interactuar con el teratógeno, es también determinante de la expresión y severidad de los efectos adversos en el comportamiento.
- es esencial efectuar un seguimiento y evaluación a largo plazo de los niños expuestos intraútero a potenciales teratógenos, e incluso a teratógenos conocidos, puesto que la teratología del comportamiento es una disciplina relativamente reciente y para muchos teratógenos no se conoce bien su efecto sobre la conducta. En dicho seguimiento se tratará de efectuar la detec-

ción precoz de retrasos en los logros madurativos y alteraciones de la conducta y aprendizaje.

PAUTAS A SEGUIR ANTE EL NIÑO EXPUESTO PRENATALMENTE A ALGUN TERATOGENO O POTENCIAL TERATOGENO

Indudablemente, lo primero que ha de hacerse es prestar la atención neonatológica inmediata precisa en cada caso, y una vez procurada ésta cabe centrar nuestra atención en otros aspectos, como el estudio detallado de la historia prenatal con el fin de determinar las causas de cualquier posible alteración observada.

- Debe, en primer lugar, realizarse una detallada exploración en la que se defina claramente el cuadro completo de alteraciones que presenta el niño.
- Debe tenerse muy en cuenta en la exploración la existencia de defectos menores, a los cuales con cierta frecuencia se les presta poca atención por su escasa significación en cuanto a la apariencia o estado de salud del sujeto. Sin embargo, se trata de indicadores que pueden orientarnos hacia un desarrollo embrionario/fetal alterado. El hallazgo de tres o más anomalías menores debería alertar al clínico acerca de la posible existencia de otros defectos poco evidentes pero de naturaleza más grave. Asimismo, es importante valorar si ha existido retraso del crecimiento intrauterino.
- Si se trata de un niño con múltiples defectos congénitos, es conveniente tomar una muestra de sangre para efectuar el estudio citogenético de alta

resolución y descartar que el cuadro clínico haya sido producido por una alteración cromosómica. Esto es especialmente importante en los niños cuya vida peligra, y en esos casos debe tomarse más de una muestra por si el niño muere para evitar que quede sin diagnóstico. Si el niño fallece, es aconsejable, con el mismo fin, tomar muestra de varios tejidos (piel, riñón, cartílago de la unión condrocostal o de plato tibial) ya que de este modo es más probable que se logre el análisis cromosómico. Tener el diagnóstico citogenético implica que aunque el niño fallezca o haya fallecido, dicho diagnóstico se podrá tener en cuenta, junto con otros datos que comentaremos a continuación, para poder dar un adecuado asesoramiento a los padres.

- Una vez definido el cuadro clínico de anomalías que presenta el niño, es conveniente realizar una detallada historia que recoja datos sobre los antecedentes del embarazo, incluyendo enfermedades agudas y crónicas maternas, exposiciones a medicamentos y otros factores químicos, factores físicos, consumo de bebidas alcohólicas, tabaco y drogas, exposiciones ocupacionales, contaminantes ambientales, historial reproductivo, antecedentes familiares y consanguinidad entre los padres. En todas las exposiciones, y con mayor motivo en las que se sospeche que podrían haber sido las causantes del cuadro que presenta el niño, se debe procurar definir del modo más exacto posible la dosis y el momento de la gestación en que se produjo la exposición.
- En caso de que se hayan descartado anomalías cromosómicas, y no existiendo antecedentes familiares de interés, una vez descartados también los síndromes génicos conocidos, puede

tratar de establecerse la correlación entre las exposiciones prenatales y los defectos detectados. No obstante, el hecho de no haber encontrado otras posibles causas aparentes, no implica necesariamente que las exposiciones conocidas sean precisamente las causantes del cuadro de defectos del niño. La correlación entre las exposiciones y los defectos debe realizarse teniendo en cuenta el momento de la gestación en que pueden haberse producido los defectos y el momento en que ocurrieron las exposiciones.

- Si se descubre la exposición a un teratógeno conocido, deben descartarse los defectos clásicamente relacionados con dicha exposición, sin descuidar el despistaje de otros defectos, y prestando también atención a los defectos menores y retraso del crecimiento intrauterino.
- Aunque el niño haya estado expuesto a un teratógeno reconocido, debe examinarse de forma crítica el cuadro de defectos del niño porque no hay que olvidar que también podría haber sido producido por otros factores que también incrementen el riesgo para esos defectos, o por un problema genético. Por ello, puede estar perfectamente indicado realizar el cariotipo al niño para descartar alteraciones cromosómicas.
- Cabe realizar un seguimiento especial del desarrollo psicomotor y el crecimiento del niño expuesto prenatalmente a un teratógeno, aunque no tenga defectos físicos, para descartar retrasos en los mismos.

Como se puede comprobar a lo largo de este protocolo, la valoración de terátogenos es harto complicada. Por una parte, para muchos de ellos apenas existen estu-

dios. Cuando dichos estudios existen, no siempre son metodológicamente correctos. El acceso a dichos trabajos, publicados en revistas especializadas, no suele ser fácil, y su evaluación, como hemos visto, exige tener en cuenta muchos aspectos, lo que puede resultar complejo, y más aún para aquellos profesionales menos familiarizados con el tema. Finalmente hay que indicar que para solventar estos problemas, en

muchos países existen en la actualidad los denominados *servicios de información telefónica sobre teratógenos*, especializados precisamente en la evaluación de teratógenos en pacientes concretas/os. En este sentido, en España existe el "**Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español**" (**SITTE**), cuyo número de teléfono es 91.394.15.94.

BIBLIOGRAFIA

1. Brent RL (1985): Methods of evaluating the alleged teratogenicity of environmental agents. En: *Prevention of physical and mental congenital defects, Part C: Basic and Medical Science, Education, and Future Strategies*. Alan R. Liss. Nueva York.
2. Brown NA, Fabro S (1983): The value of animal teratogenicity testing for predicting human risk. *Clin Obstet Gynecol* 26:467.
3. Folb P.I. (1990): *Drug Safety in Pregnancy*. Ed. P.I. Folb & M.N. Graham Dukes. Elsevier Science Publishers. Amsterdam.
4. Goldberg JD, Golbus MS (1986): The value of case reports in human teratology. *Am J Obstet Gynecol* 154:479.
5. Hutchings DE (1983): Behavioral teratology: a new frontier in neurobehavioral research. En Johnson EM, Kochhar DM (Eds.), *Teratogenesis and reproductive pharmacology*; Vol 85 of *Handbook of Experimental Pharmacology*. Springer-Verlag. Heidelberg.
6. Jones KL (1988): *Smith's recognizable patterns of human malformation*. W.B. Saunders. Philadelphia.
7. Koren G (1990): *Maternal-Fetal toxicology. A clinicians guide*. Ed. G. Koren. Marcel Dekker. New York.
8. Martínez-Frías ML (1989): *Medicamentos y teratogenia. Revisión bibliográfica y situación en España*. Ed. Ministerio de Sanidad y Consumo. Madrid.
9. Martínez-Frías ML (1994): Aspectos metodológicos: Conceptos básicos del análisis epidemiológico de los defectos congénitos. *Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol* III, 5:25-36.
10. Mitchell AE, Cottler LB, Shapiro S (1988): Effect of questionnaire design on recall of drug exposure in pregnancy. *Am J Epidemiol* 123:670-676.
11. Persaud TVN, Chudley AE, Skalko RG (1985): *Basic concepts in Teratology*. Alan R. Liss. Nueva York.
12. Schardein JL (1985): *Chemically induced birth defects*. Marcel Dekker. Nueva York.
13. Wilson JG (1973): *Environment and birth defects*. Academic Press. Nueva York.
14. Delgado A. (1998): *Patología Prenatal. Grandes Síndromes en Pediatría*. Volumen 7. Bilbao.

NOTAS
