

VALORACIÓN DE TERATÓGENOS Y PAUTAS A SEGUIR ANTE EL NIÑO PRENATALMENTE EXPUESTO A UN TERATÓGENO

E Bermejo Sánchez

ECEMC, Centro de Investigación sobre Anomalías Congénitas (CIAC), Instituto de Investigación de Enfermedades Raras (IIER), Instituto de Salud Carlos III, Ministerio de Ciencia e Innovación, Madrid; CIBERER (Centro de Investigación Biomédica en Red de Enfermedades Raras), Madrid.

Bermejo Sánchez E. Valoración de teratógenos y pautas a seguir ante el niño prenatalmente expuesto a un teratógeno.

Protoc diagn ter pediatr. 2010;1:107-115.

INTRODUCCIÓN

En sentido estricto, un teratógeno es todo agente capaz de alterar el periodo de organogénesis y dar lugar a defectos congénitos. Sin embargo, la evolución de los conocimientos en las áreas de Teratología, Dismorfología, Neonatología y Pediatría en general, así como en otras especialidades como la Genética, Bioquímica, Endocrinología, Oncología, Psicología y Psiquiatría, entre otras, ha obligado a ampliar este concepto, de modo que hoy día se considera **teratógeno** 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 (mayores o menores) 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. Resulta muy común considerar como teratógenos únicamente a los agentes químicos, especialmente los farmacológicos. Sin embargo, es evidente que bajo esta definición se incluyen además los agentes físicos (como las radiaciones y los factores mecánicos) y los biológicos (fundamentalmente

las enfermedades maternas, de tipo infeccioso o no infeccioso).

Aunque ya en la década de los 40 del siglo pasado se identificó al virus de la rubéola como causante de alteraciones en los fetos expuestos, no fue hasta los años 60, tras la experiencia de la talidomida, cuando se inició el estudio sistemático de los teratógenos en el hombre. Hay una serie de motivos por los cuales el avance en dicho conocimiento se ha visto limitado. Entre ellos, se pueden mencionar los siguientes:

- Los estudios de teratogenicidad efectuados en animales de laboratorio no se pueden extrapolar a la especie humana. Hay múltiples ejemplos de teratógenos potentes en especies animales, que no han mostrado teratogenicidad en el hombre, y a la inversa, sustancias que han resultado inocuas en experimentación pero han tenido efectos teratogénicos tras su utilización en mujeres embarazadas.
- No todos los individuos expuestos manifiestan efectos adversos, ni siquiera en el

caso de los teratógenos más potentes conocidos. Por tanto, la ausencia de efectos adversos en ciertos fetos expuestos no excluye necesariamente la posibilidad de que esos efectos se puedan producir en otros.

- Existen barreras éticas lógicas para llevar a cabo ensayos clínicos randomizados en mujeres embarazadas.
- Los defectos congénitos son patologías relativamente poco frecuentes. Por tanto, normalmente, es preciso disponer de muestras considerables de individuos expuestos intraútero a un cierto agente para poder determinar si tiene un efecto nocivo o su inocuidad. El problema para conseguir esas muestras es tanto más grave cuanto menor es la frecuencia de la exposición bajo estudio.
- Para poder efectuar la valoración de los potenciales riesgos es preciso, además, contar con un grupo de comparación apropiado, recogido con una metodología adecuada, lo que no siempre es fácil o posible.
- Con mucha frecuencia no se realizan estudios anatomopatológicos y genéticos en los productos de abortos, tanto espontáneos como inducidos tras la detección de alteraciones en el feto. Además, tampoco se suelen registrar datos sobre las exposiciones ocurridas durante esas gestaciones, por lo que los estudios causales pueden estar sesgados como consecuencia de la falta de información adecuada.

Así pues, como consecuencia de estas limitaciones, entre otras, para la valoración de posibles teratógenos en el hombre sólo es

posible contar con los resultados de ciertos tipos de estudios, que se detallan a continuación.

TIPOS DE ESTUDIOS PARA VALORACIÓN DE TERATÓGENOS EN EL HOMBRE

Fundamentalmente, existen dos tipos de fuentes de datos que contribuyen a esclarecer el potencial teratogénico de un determinado agente: *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 de niños.
- 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. El problema de estos estudios es que, dada la relativa baja frecuencia de los defectos congénitos, conseguir una muestra de tamaño suficiente para poder evaluar el posible riesgo teratogénico del factor en estudio es, necesariamente, un proceso largo y costoso, y más aún si se trata de valorar exposiciones poco usuales.

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

- Cuando se trata de agentes para los cuales es muy poco frecuente la exposición durante el embarazo, la existencia de sólo 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 concordancia en cuanto a los defectos sea debida exclusivamente al azar. Por tanto, esos casos clínicos pueden dar pautas sobre el potencial teratogénico y alertar acerca de ciertos defectos para los cuales conviene hacer un despistaje especial en otros casos expuestos.
- Alternativamente, si la exposición a un determinado agente es muy habitual 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 para determinar la teratogenicidad de dicho agente.

Además de estas fuentes de datos útiles para valoración del riesgo teratogénico, los sistemas de vigilancia epidemiológica de defectos congénitos pueden contribuir a la identificación de

teratógenos. Se trata de vigilar estrechamente la evolución de las frecuencias de los distintos defectos congénitos, y su distribución geográfica, con el fin de detectar lo antes posible cualquier variación inusual de las mismas. De esta forma, asumiendo que si varía la frecuencia de una patología, esa variación puede ser debida a una modificación local o temporal de los agentes causales de la misma, el hecho de detectar esas variaciones de la frecuencia hace posible la investigación sobre los agentes responsables de la aparición de la patología en estudio. Por ello, es importante identificar precozmente esas variaciones, de modo que se pueda iniciar pronto la investigación sobre las causas de los cambios observados, y eso sólo es posible mediante sistemas de vigilancia eficaz.

POSIBLES SESGOS EN LOS ESTUDIOS SOBRE TERATÓGENOS

La primera premisa a la hora de plantear un estudio epidemiológico en el que se pretenda valorar la posible teratogenicidad de un agente, es que las *muestras de individuos* a analizar no deben estar sesgadas, sino que deben ser *seleccionadas de forma aleatoria*, de modo que sean representativas de la población de la que proceden. Si no se hace así, puede ocurrir que se observe un incremento (o descenso) del riesgo entre los individuos expuestos, que no sea realmente atribuible a la exposición, sino a alguna otra característica no controlada en el momento de tomar la muestra. Pero aun partiendo de una muestra no seleccionada, pueden existir diversos sesgos que afecten a la calidad de los datos obtenidos y, por tanto, a su validez y utilidad para poder valorar el potencial teratogénico de un determinado factor. Cabe destacar los siguientes:

- **Sesgo de selección u observación:** se produce cuando, en el momento de tomar 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. Lógicamente, este sesgo modificará los resultados, siendo posible que se observe un incremento (o descenso) artificial del riesgo entre los individuos expuestos, que no responda en realidad al efecto del agente en cuestión, sino a una toma inadecuada de la muestra.
- **Sesgo del entrevistador:** se produce cuando los datos sobre la exposición no se recogen con igual énfasis o metodología en el grupo de niños con defectos y en los niños sanos.
- **Sesgo de memoria:** supone que los individuos personalmente afectados por el defecto e implicados a la hora de proporcionar los datos para el estudio (por ejemplo, la madre de un recién nacido con defectos congénitos), pueden tender a recordar las exposiciones y sus características con una intensidad diferente a la registrada en el grupo no afectado.

La mayoría de estos sesgos pueden minimizarse prestándoles una debida atención en la fase de diseño del estudio.

rios 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. Dichos criterios de causalidad se pueden resumir en los siguientes:

- a) La exposición al agente debe haber ocurrido en una fase de la gestación en la que se puedan haber producido los defectos con los que aparentemente se asocia. Es decir, que no cabe pensar en una relación causal si la exposición ha tenido lugar en un momento posterior a la formación o desarrollo del órgano afectado.
- b) Si el riesgo obtenido es de una magnitud pequeña, se debe considerar la posibilidad de que exista algún sesgo no controlado.
- c) 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.
- d) La asociación debe tener sentido biológico.
- e) 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.

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 crite-

INDICADORES DE TERATOGENICIDAD EN LA PRÁCTICA CLÍNICA DIARIA

Aparte de los criterios de causalidad aplicables al llevar a cabo estudios sobre teratóge-

nos, en la práctica clínica diaria es preciso tener en cuenta una serie de indicadores de teratogenicidad, que pueden llevar a sospechar que ha habido exposición prenatal a algún factor que incremente el riesgo para defectos congénitos y que dicha exposición puede ser responsable de los hallazgos clínicos. Los principales indicadores de teratogenicidad son los siguientes:

- Muerte intrauterina.
- Defectos congénitos, incluyendo anomalías o rasgos menores.
- Retraso del crecimiento intrauterino.
- Otros efectos adversos en el recién nacido, como irritabilidad, depresión neonatal u otros signos de privación en caso de tratamientos al final de la gestación.
- Retraso del crecimiento postnatal.
- Retraso del desarrollo psicomotor.
- Alteraciones del comportamiento.
- Carcinogénesis transplacentaria.

En casos de exposiciones prolongadas o crónicas a teratógenos, se pueden registrar también:

- Infertilidad o abortos de repetición.
- Antecedentes de algún hijo anterior que presentase defectos congénitos, retraso del crecimiento o psicomotor, o alguno de los efectos arriba reseñados.

TERATOLOGÍA DEL COMPORTAMIENTO

Se trata de un área que viene suscitando un interés creciente en las últimas décadas, 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/o de su descendencia. Por tanto, resulta difícil 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 desa-

rollo 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.
- La gravedad del efecto sobre el comportamiento viene determinada por la dosis del agente.
- 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.
- No siempre existe concordancia entre la gravedad del daño estructural producido sobre el sistema nervioso central y la intensidad 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 profundas del comportamiento que no responden a un daño estructural considerable del sistema nervioso central.
- 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 negativa-

mente 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 gravedad 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 detección precoz de retrasos en los logros madurativos y alteraciones de la conducta y aprendizaje.

PAUTAS A SEGUIR ANTE EL NIÑO EXPUESTO PRENATALMENTE A ALGÚN TERATOGENO O POTENCIAL TERATÓGENO

Indudablemente, lo primero que ha de hacerse es prestar la atención neonatológica inmediata precisa en cada caso y, una vez procurada ésta, cabe detenerse 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 (incluyendo las pruebas de diagnóstico por imagen pertinentes) en la que se defina claramente el cuadro completo de alteraciones que presenta el niño.

- Todos aquellos parámetros que sean susceptibles de ser medidos, deben medirse de la forma más exacta posible, para ser comparados con los valores normales y para observar su evolución a lo largo del tiempo. En este sentido, también puede ser útil tomar fotografías clínicas.
- 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 de 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 molecular si procede, y descartar que el cuadro clínico haya sido producido por una alteración cromosómica o génica. 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. Disponer del diagnóstico citogenético implica que aunque el niño fallezca o haya fallecido, dicho diagnóstico se podrá tener en cuenta, junto con otros datos que se comentan a continuación, para poder dar un adecuado asesoramiento a los padres.
- En caso de fallecimiento, el estudio anatómopatológico puede aportar datos irremplazables para el diagnóstico. El estudio radiológico postmortem es obligado, sin la limitación impuesta por el riesgo que comporta la radiación en individuos vivos.
- 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 una alteración genética. Por ello, está 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 o desviaciones de la normalidad en su desarrollo.

- Se debe informar a los padres acerca del efecto teratogénico del agente en cuestión, con el fin de que dicha exposición sea evitada, si ello es posible, en un posible nuevo embarazo, y si no se puede evitar, tratar de establecer las medidas que puedan minimizar su efecto, así como los controles precoces pertinentes.

Como se puede comprobar a lo largo de este protocolo, la valoración de teratógenos es harto complicada. Por una parte, para muchos de ellos apenas existen estudios. 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 se ha visto, exige tener en cuenta muchos aspectos, lo que puede resultar complejo, y más aún para aquellos profesionales menos familiarizados con ese tipo de evaluación. Finalmente, 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 específicos. En este sentido, en España existe el “*Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español*” (SITTE), cuyo número de teléfono es 91.822.24.35, donde se puede consultar sobre casos concretos, y en el que tras proporcionar los datos completos acerca de las exposiciones prenatales y los datos clínicos pertinentes, se obtiene una valoración en la que, además de la experiencia del equipo que integra el servicio, se tienen en cuenta los trabajos más actuales sobre el tema.

BIBLIOGRAFÍA

1. Brent RL. Methods of evaluating the alleged teratogenicity of environmental agents. *Prog Clin Biol Res.* 1985;163C:191-5.
2. Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ. *Drugs in pregnancy and lactation. A reference guide to fetal and neonatal risk.* Baltimore: Ed. Williams and Wilkins; 2005.
3. Brown NA, Fabro S. The value of animal teratogenicity testing for predicting human risk. *Clin Obstet Gynecol.* 26:467-77.
4. Folb PI, Graham Dukes MN. *Drug Safety in Pregnancy.* Amsterdam: Ed. Elsevier Science Publishers; 1990.
5. Hutchings DE. Behavioral teratology: a new frontier in neurobehavioral research. En: Johnson EM, Kochhar DM (eds.). *Handbook of Experimental Pharmacology: Teratogenesis and reproductive toxicology.* New York: Ed. Springer-Verlag; 1983.
6. Kelley-Buchanan C. *Peace of mind during pregnancy.* Nueva York: Ed. Dell Publishing; 1988.
7. Koren G. *Maternal-Fetal toxicology. A clinicians guide.* 2nd ed. Revised and Expanded. Ed. New York: Marcel Dekker; 1994.
8. Martínez-Frías ML. *Medicamentos y teratogenia. Revisión bibliográfica y situación en España.* Madrid: Ed. Ministerio de Sanidad y Consumo; 1989.
9. Martínez-Frías ML. Postmarketing analysis of medicines: Methodology and value of the Spanish case-control study and surveillance system in preventing birth defects. *Drug Safety.* 2007;30(4):307-16.
10. Persaud TVN, Chudley AE, Skalko RG. *Basic concepts in Teratology.* New York: Ed. John Wiley and Sons Ltd.; 1985.
11. Schaefer C, Peters P, Miller RK (eds.). *Drugs during pregnancy and lactation. Treatment options and risk assessment.* Amsterdam: Ed. Elsevier; 2007.
12. Schardein JL. *Chemically induced birth defects.* 3rd ed. Revised and Expanded. New York: Ed. Marcel Dekker; 2000.
13. Shepard TH. "Proof" of human teratogenicity. *Teratology.* 1994; 50:97-8.
14. Wilson JG. *Environment and birth defects.* New York: Ed. Academic Press; 1973.