

Defectos congénitos de origen ambiental. Medidas preventivas

María Luisa Martínez-Frías
Directora ECEMC
Instituto de Salud Carlos III

Texto revisado y actualizado de la edición de 2003 del
"Curso de prevención de deficiencias. Materiales"



1. INTRODUCCIÓN. DEFECTOS CONGÉNITOS Y TERATÓGENOS

Desde las primeras poblaciones humanas de las que nos han llegado restos arqueológicos (alrededor de 5.000-4.000 años antes de Cristo), se ha podido observar que el nacimiento de niños con anomalías congénitas ha producido verdadera fascinación en el ser humano dando lugar a diferentes actitudes a lo largo de la historia de la Humanidad. Al despertar la curiosidad humana, se ha tratado de buscar explicaciones, más o menos racionales, para la aparición de tales seres. Posiblemente por incomprensión, o miedo, el nacimiento de un niño con defectos congénitos llevó en la antigüedad a medidas extremas, tales como a ser adorado como un dios o semidios, a su utilización para predecir el futuro de los pueblos, a la marginación e, incluso, la muerte violenta del niño malformado (Persaud, 1977; Warkany 1971). Incluso en la actualidad, existe aún un importante grado de marginación que impide la total incorporación a la sociedad de las personas afectadas por defectos congénitos. Y, aunque la medicina ha posibilitado la supervivencia de muchos de los afectados, no ha sido plenamente establecida la normativa necesaria para su incorporación social completa.

No obstante, la mejor normativa que podemos elaborar es aquella que permita la prevención de las alteraciones del desarrollo prenatal (es decir, que el defecto no se produzca). Pero esta prevención sólo es posible conociendo los agentes responsables de los diferentes defectos congénitos y los mecanismos a través de los que actúan. Sin embargo, dado que sólo la investigación científica permitirá identificar esos factores causales, ésta debería ser potenciada en todo momento, no sólo desde las estructuras oficiales, sino (como ocurre en la mayoría de los países desarrollados) a través de ayudas de la propia sociedad.

Con la denominación de “defecto congénito o anomalía congénita” nos estamos refiriendo a todo tipo de alteración del desarrollo embrionario y fetal de cualquier manifestación y causa. Por tanto, los podemos separar en:

- Las **anomalías físicas** (o malformaciones), que afectan tanto a la forma de los diferentes órganos y estructuras corporales, como al tamaño (aumentado o disminuido), y a la localización de los órganos (ectopia renal, dextrocardia...).
- Las alteraciones que afectan a la estructura de los **tejidos** (displasias).
- Las alteraciones **funcionales-sensoriales** de cualquier órgano (retraso mental, alteración de la visión, de la audición, alteración de la función renal...).

En su sentido más amplio, incluso podrían incluir también a las alteraciones del metabolismo y alteraciones bioquímicas, ya que realmente son el

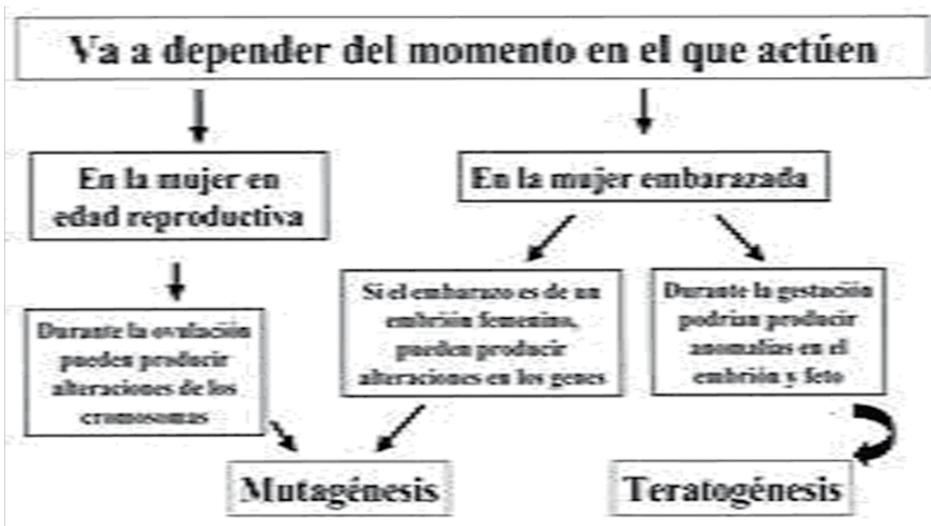
resultado de un mal **funcionamiento** de alguna vía metabólica **causada** por la alteración de algún gen.

Por consiguiente, el término de defecto (o anomalía) congénito engloba a todas las alteraciones tanto físicas, como funcionales y psíquicas, que se encuentran presentes desde el nacimiento, aunque su manifestación y detección se realice en el momento del nacimiento o en periodos posteriores de la vida del niño.

La producción de las diferentes alteraciones del desarrollo es el resultado de una compleja y estrecha interacción entre factores genéticos y ambientales (Persaud, 1985; Martínez-Frías y cols., 1983). Los defectos debidos a factores genéticos son producidos por alteraciones a nivel génico o a nivel cromosómico que, en su origen, seguramente son debidos también al efecto de ciertos factores ambientales (Tabla 1). No vamos a tratar de los factores genéticos en este capítulo, porque serán abordados en otros apartados, sino sólo de los ambientales.

Cuando consideramos que los defectos presentes en un niño son debidos a factores ambientales, es porque el embrión y/o feto se alteró por efecto de algún factor externo (es decir, que no es debido a la constitución genética del embrión), que llegó al mismo a través de la madre, y modificó las pautas normales del desarrollo. Estos factores ambientales que producen defectos congénitos se llaman teratógenos (tabla 1).

Tabla 1: Tipo de efectos que pueden producir los diferente agentes ambientales sobre la formación de los gametos femeninos.



El desarrollo tecnológico e industrial conlleva la introducción en el medio de nuevas sustancias que podrían ser potenciales factores de riesgo para el embrión y/o feto. Además, la mujer se ha ido incorporando cada vez más al trabajo fuera de casa, con lo que ha entrado en contacto con sustancias que antes no manejaba y que podrían ser potencialmente peligrosas para el embarazo cuando se manejan durante el mismo. Pero no se trata de impedir el desarrollo o el trabajo de la mujer, ya que las diferentes sustancias ocupacionales también pueden alterar el desarrollo del futuro hijo a través del padre. Se trata de establecer sistemas de investigación que permitan identificar, lo antes posible, aquellas parcelas del desarrollo que tienen un efecto adverso sobre el embrión y el feto, con objeto de estructurar las medidas más adecuadas para la protección del individuo desde antes de su nacimiento.

Aunque en este capítulo nos vamos a centrar en los defectos de causa ambiental, antes vamos a cuantificar someramente el problema, a comentar los sistemas para su identificación, y los principales problemas para conseguir identificarlos.

2. FRECUENCIAS DE LOS DEFECTOS CONGÉNITOS

La importancia que tiene el conocimiento de las frecuencias de las alteraciones del desarrollo, es porque nos permite cuantificar el problema en nuestro medio. Es decir, saber cuántos niños van a nacer con cada defecto congénito en cada año y lugar, determinar si esta patología constituye un problema de salud pública y poder planificar los recursos necesarios para atender a los niños malformados que nacerán cada año.

En general, se ha estimado que, en todas las poblaciones, entre un 2 y un 3% de los recién nacidos presentan un defecto congénito identificable al nacer (generalmente físicos). Sin embargo, esta frecuencia puede aumentar hasta un 6-7% si consideramos como período de detección los cuatro o cinco primeros años de vida, en los que ya se incluyen los defectos funcionales, los de ciertos órganos internos y los que se manifiestan con el crecimiento.

Aunque las anomalías congénitas consideradas individualmente son poco frecuentes, en conjunto constituyen la primera causa de mortalidad pre y post natal, y de morbilidad infantil en los países desarrollados. Por otra parte, además de producir un enorme sufrimiento a los afectados y a sus familias, suponen un alto coste económico. Constituyen, por tanto, un problema de salud pública en los países desarrollados (tabla 2).

Tabla 2: Importancia de los defectos congénitos en la Salud Pública

- Globalmente constituyen una patología muy frecuente (3%-7% de los nacimientos)
- Son una causa de abortos espontáneos
- Son la causa líder de mortalidad infantil
- Constituyen una causa importante de morbilidad
- Suponen un alto coste emocional y económico
- Existen algunas medidas preventivas

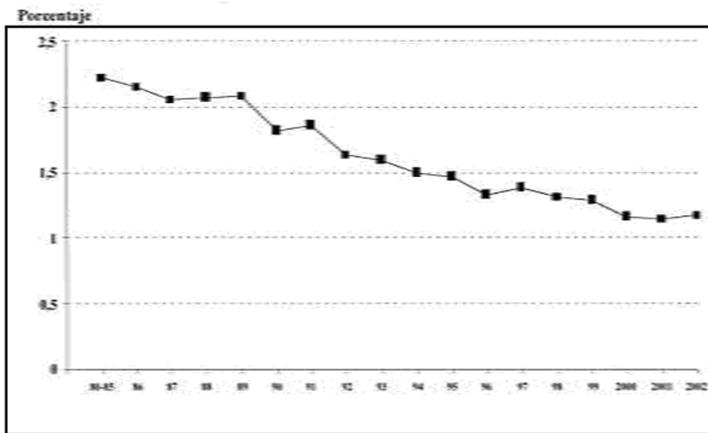
Sin embargo, el estudio de las frecuencias no debe quedarse en la cuantificación de las mismas. Porque si un defecto congénito mantiene constante su frecuencia a lo largo del tiempo, el promedio representa efectivamente su frecuencia en cada momento. Por el contrario, si un defecto hubiera aumentado o disminuido su frecuencia a lo largo del tiempo, el promedio de todo el período no nos informa de la frecuencia actual. El desconocimiento de las posibles variaciones seculares de la frecuencia de defectos congénitos induciría una mala planificación de los recursos, ya que si la frecuencia estuviera aumentando, realizaríamos una planificación insuficiente de recursos, pero si estuviera disminuyendo los recursos estarían sobrevalorados. Por consiguiente, es necesario realizar una vigilancia permanente de las cifras de frecuencia a lo largo del tiempo y también por áreas como nuestras Comunidades Autónomas. Por otra parte, conocer el comportamiento de las frecuencias también permite la investigación de las causas.

La vigilancia temporo-espacial de la frecuencia de defectos congénitos en España la viene realizando el **Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC)** (Martínez-Frías y Bermejo, 1995; Bermejo y Martínez-Frías, 1998; Rodríguez-Pinilla y cols. 2002). Así, en la gráfica 1, mostramos la disminución de la frecuencia de niños malformados al nacimiento en nuestro país, desde el periodo anterior a la posibilidad legal de interrumpir la gestación por defectos del feto, hasta Junio del año 2002. Como queda reflejado en la gráfica, existe una constante y significativa tendencia de disminución a lo largo del tiempo, en cuanto al número de niños que tienen defectos congénitos al nacer. Esta disminución es sólo debida a la detección prenatal de la mayoría de las malformaciones físicas importantes, y la subsiguiente interrupción de la gestación de una gran parte de los fetos afectados. En la gráfica 2 se representa la tendencia de la frecuencia de un defecto congénito que es incompatible con la vida, anencefalia (figura 1). Este defecto, al ser letal y de fácil detección por ecografía, se interrumpe en la gran mayoría de las gestaciones afectadas, por lo que la frecuencia ha decrecido de una forma muy importante desde prácticamente el momento en que la ley permitió que se pudiera efectuar el aborto en los casos de malformaciones fetales. El resto de defectos van disminuyendo al nacimiento,

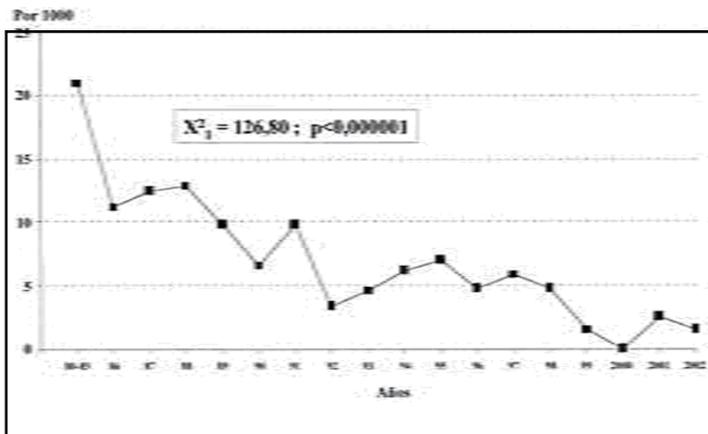
en la medida que su detección prenatal sea más o menos fácil.

En la gráfica 3 se muestra la distribución de la frecuencia de anencefalia por años en cada una de las Comunidades Autónomas. La tendencia decreciente se observa bien en las Comunidades para las que el número de nacimientos que se controlan es mayor. Los picos que se observan en otras son oscilaciones en los tamaños de las muestras. La distribución de Navarra es básicamente debida a que ha pasado varios periodos de tiempo sin aportar información.

Gráfica 1: Frecuencia de recién nacidos con defectos congénitos por años, identificada en el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC)



Gráfica 2: Frecuencia de recién nacidos con ANENCEFALIA por años, identificada en el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC)



Gráfica 3: Frecuencia de recién nacidos con ANENCEFALIA, por años y Comunidades Autónomas, identificada en el Estudio Colaborativo Español de Malformaciones Congénitas (ECEMC)

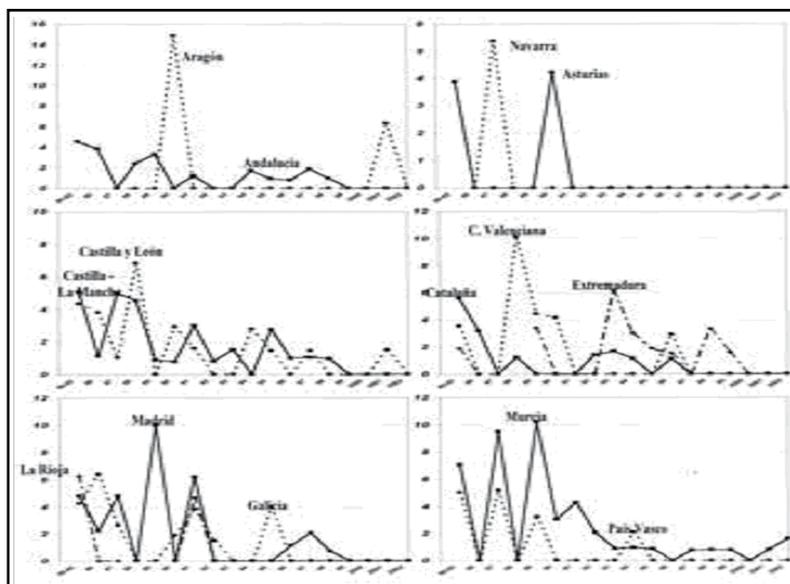


Figura 1: Recién nacido con anencefalia (es un defecto del tubo neural)



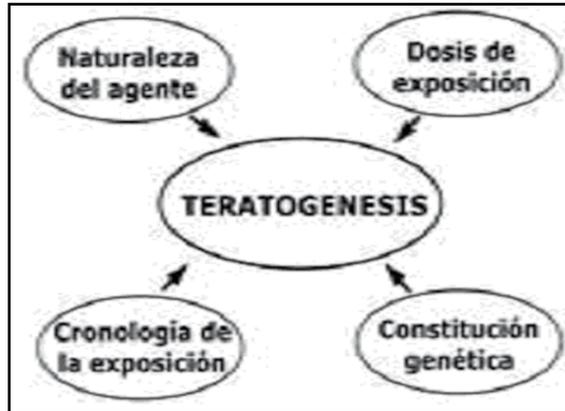
3. CAUSAS

A principios de los años 60, se identificó que un factor ambiental, el fármaco llamado talidomida, era responsable del nacimiento de una gran cantidad de niños con graves defectos congénitos por reducción de extremidades y otras malformaciones (Lenz 1961). Este descubrimiento, no sólo mostró que los defectos congénitos no eran producidos únicamente por causas posiblemente genéticas, sino que marcó el inicio del estudio de los agentes ambientales como potenciales factores de riesgo para el desarrollo embrionario/fetal humano, de una forma sistemática y aplicando el método científico. Surge entonces el concepto de teratógeno para definir a cualquier factor ambiental capaz de causar una anomalía en la forma o en la función, cuando actúa sobre el desarrollo embrionario o fetal (Kalter y Warkany, 1983). A partir de ese momento, y junto al desarrollo también a partir de 1960 de la citogenética, se ha producido un gran avance en el conocimiento de las causas de los defectos congénitos.

En la gráfica 4 se muestra que en el efecto de un factor teratogénico influyen, al menos, cuatro situaciones:

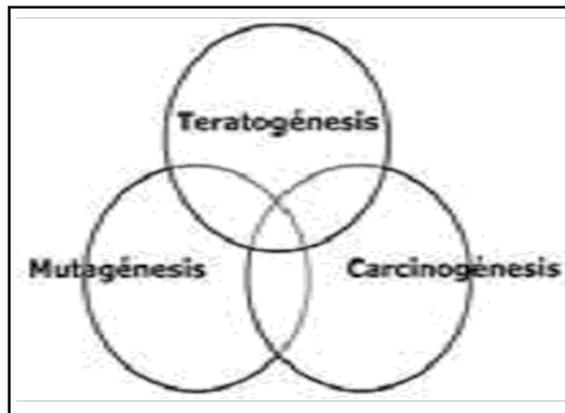
1. La naturaleza del agente, ya que cada tipo de factor ambiental va a tener efectos diferentes.
2. La dosis de exposición, ya que cuanto mayor sea la intensidad de la exposición mayor será el efecto. No debemos olvidar que gran parte de los agentes teratogénicos se encuentran en el medio ambiente, pero en cantidades muy pequeñas.
3. La cronología de la exposición, ya que, como pudimos observar en la Tabla 1, los agentes ambientales pueden producir mutaciones génicas y/o cromosómicas, así como teratogénicas. Además, el efecto teratogénico va a ser diferente si el factor actúa al principio del embarazo durante el periodo de formación de los distintos órganos, cuando la mujer lleva unos meses de embarazo, o al final del mismo.
4. La constitución genética de cada individuo, ya que cada vez hay más evidencias científicas de que existen marcadores genéticos (polimorfismos de un solo nucleótido o SNIPs) que confieren a los portadores de distintas susceptibilidades o resistencias.

Gráfica 4: Situaciones que se relacionan con la TERATOGENESIS



En la gráfica 5 se representan los diferentes efectos que pueden tener los factores ambientales y sus interacciones. Es decir, que un mismo agente puede producir los distintos efectos, dependiendo del tipo de células sobre las que actúe.

Gráfica 5: Tipos de EFECTOS que pueden producir los agentes ambientales



En la tabla 3 mostramos la distribución por causa de los defectos congénitos. Como podemos observar, cerca del 60% son de causa desconocida, por lo que queda clara la necesidad de la investigación destinada a identificar sus causas. Por otro lado, en esta tabla podemos observar que alrededor del 12% de los defectos congénitos son de causa ambiental y es a éstos a los que nos vamos a referir a continuación.

Tabla 3: Distribución de los defectos congénitos por causas

| Tipos de causas | Porcentajes según diversas fuentes |
|-----------------|------------------------------------|
| Monogénicas | 20 |
| Cromosómicas | 10 |
| Ambientales | 10-12 |
| Desconocida | 58-60 |

Una de las razones por la que los defectos congénitos de causa ambiental son mucho menos frecuentes que los de causa genética, es sin duda, la gran dificultad que existe para su identificación. Esta dificultad deriva de la imposibilidad de poder realizar experimentación humana y de tener que identificar los teratógenos mediante sistemas de observación. Vamos a resumir brevemente los métodos para su identificación y alguno de sus problemas.

3.1. Métodos para la identificación de teratógenos

- **Estudios en animales de experimentación.** Son básicos en toda evaluación preliminar de la potencial toxicidad reproductiva de un factor ambiental. Sin embargo, su extrapolación a la especie humana no es posible debido a diferencias entre las vías metabólicas humanas y las de los animales, además de la interacción que puede existir con otros factores individuales (como la susceptibilidad genética) y ambientales (hábito de fumar, ingerir bebidas alcohólicas, mala nutrición, etc.). De hecho, entre diferentes mujeres expuestas al mismo agente se pueden dar también esas variaciones. Por ello, los resultados de la experimentación animal tienen sólo un valor orientativo, aunque son útiles para la identificación de posibles mecanismos patogénicos.
- **Publicaciones de casos clínicos aislados.** Pueden ser útiles para establecer una hipótesis de teratogenicidad. Sin embargo, sólo a través de los análisis epidemiológicos se puede evaluar si existe riesgo tras la exposición prenatal a un determinado agente, y cuantificar su magnitud.
- **Estudios epidemiológicos.** Estos son básicamente de tres tipos:
 1. **Estudios cohorte.** Los pacientes se seleccionan en función a la exposición que se quiere estudiar. Pueden ser **Prospectivos**, es decir, que el estudio comienza antes de que aparezca la patología. En estos estudios prospectivos, se efectúa un seguimiento de la población seleccionada

(expuestos y no expuestos) y se estudia el desenlace (presencia o no de la patología). Luego se comparan las frecuencias de aparición de la patología en ambos grupos (expuestos y no expuestos), para ver si las diferencias observadas son estadísticamente significativas, y cuantificar su magnitud que se expresa en forma de riesgo relativo (RR). **Retrospectivos**, es decir, que cuando comienza el estudio, la posible patología ya se ha producido. Consisten en que una vez seleccionada la población por la exposición (expuestos y no expuestos), se analiza si la población expuesta tuvo mayor frecuencia de la patología en estudio que los no expuestos al agente en estudio.

Sin embargo, ambos tipos de estudios cohorte son difíciles de realizar para estudiar patologías o exposiciones de baja frecuencia, ya que resultan muy caros.

2. **Estudios de casos y controles.** La población en estudio es elegida por la presencia (casos) o ausencia (controles) de la patología en estudio. Mediante el análisis adecuado, se trata de determinar si la población expuesta al agente bajo sospecha, tiene un mayor riesgo (al nivel de significación determinado) para la aparición del defecto, que el riesgo que tiene la población no expuesta al factor. De esta forma, no sólo se puede establecer la relación entre la exposición y la patología, sino cuantificar dicha relación mediante un análisis que permite obtener una muy buena aproximación al riesgo relativo, llamado “odds ratio” (OR). Es decir, la magnitud en que la exposición incrementa el riesgo para esa patología sobre el de la población no expuesta (2 veces más, 5 veces más...). Suelen ser estudios retrospectivos, es decir, el estudio comienza después de que haya ocurrido la enfermedad. Son muy útiles para patologías de baja frecuencia (como es el caso de los defectos congénitos), son de relativo bajo coste y la metodología estadística existente para su análisis tiene mucho poder para detectar incluso pequeños incrementos de riesgo en patologías de baja prevalencia. Sin embargo, por ser retrospectivos (es decir, que los datos sobre la exposición se recogen después de aparecer la patología) presentan con frecuencia algunos problemas metodológicos llamados “sesgos”.
3. **Sistemas de vigilancia.** Los sistemas de registro de defectos congénitos existentes en diferentes países incluida España (Martínez-Frías y Bermejo, 1999; Bermejo y Martínez-Frías, 2001; Rodríguez-Pinilla y cols. 2002), permiten la vigilancia de la frecuencia de esas patologías al nacimiento. La observación de variaciones en esas frecuencias (en el tiempo y/o en el espacio), permite la detección rápida de “epidemias” o acúmulo de casos con un determinado defecto congénito. Ello hace posible realizar un estudio específico para detectar el agente o agentes causantes. De la misma forma se puede establecer un sistema permanente de vigilancia

caso-control para teratógenos (Martínez-Frías y cols. 1998a; Rodríguez-Pinilla y Martínez-Frías, 1998). Sin embargo, si lo que se estudian son niños recién nacidos, este sistema tiene limitaciones para identificar si una exposición da lugar también a abortos espontáneos, sobre todo los más precoces, así como para la detección de efectos a largo plazo.

Siempre tenemos que hablar de “riesgo”. Lo primero que debemos saber es que todo el mundo tiene un riesgo de tener un hijo con defectos congénitos de cualquier tipo, que se cuantifica en alrededor del 5% en cada embarazo. Este riesgo es el riesgo basal de la población. Lógicamente cuando analizamos el riesgo basal para cada uno de los tipos de defectos congénitos, el riesgo individual para cada anomalía es menor y varía de unos defectos a otros. Por tanto, para que podamos considerar que un agente es de riesgo para el embarazo (es decir, que es un teratógeno), se tiene que demostrar que la exposición a ese agente incrementa la frecuencia basal del defecto en estudio de una forma estadísticamente significativa.

3.2. Criterios de causalidad

Una vez efectuado el análisis epidemiológico, son muchos los criterios que deben valorarse a la hora de decidir si puede existir una relación causal entre un agente ambiental y la aparición de una patología (Martínez-Frías y Rodríguez-Pinilla 2001). Ciñéndonos en concreto a los criterios de teratogenicidad en el ser humano, podríamos citar los siguientes:

1. Momento en el que ocurre la exposición.
2. Especificidad.
3. Plausibilidad biológica.
4. Consistencia entre diferentes estudios.
5. La fuerza de la asociación.
6. Relación “dosis/respuesta”.

A la hora de decidir si un determinado factor ambiental es un teratógeno, es importante tener cuenta que no han de cumplirse forzosamente todos los criterios de teratogenicidad arriba comentados. En cuanto a los problemas para su interpretación, en la tabla 4 se esquematizan los más importantes.

Tabla 4: Dificultades para identificar los agentes de riesgo

- No se puede hacer experimentación humana
- No se pueden extrapolar los datos sobre animales
- No se suele disponer de poblaciones grandes
- Dificultades de seguimiento a largo plazo
- Exposición y efecto distantes en el tiempo
- No se estudian los abortos
- Problemas del acúmulo de casos "Cluster"
- Relación dosis respuesta
- Los efectos se observan también en no expuestos
- El efecto siempre puede ser por otra causa

A pesar de todas esas dificultades, existen algunas evidencias, tanto clínicas como epidemiológicas, del potencial efecto de ciertos factores. En nuestro país, el ECEMC, que es un registro de tipo caso-control y de base hospitalaria, iniciado en Abril de 1976, acumula información para poder analizar la relación entre diferentes exposiciones prenatales, y la aparición de niños con defectos congénitos (Martínez-Frías y cols., 1998a; Rodríguez-Pinilla y Martínez-Frías 1998).

3.3. Teratógenos: bases biológicas

Por lo expuesto en el apartado anterior, se puede entender que el establecimiento de la potencial teratogenicidad, y la evaluación de los riesgos de los distintos agentes ambientales son extremadamente difíciles. Y esa dificultad es mayor si tenemos en cuenta que algunos de los efectos tanto genéticos (que serán abordados en otro capítulo de este Documento), como teratogénicos, pueden producirse no sólo a través de la madre, sino también del padre.

Para entender estos aspectos es necesario que recordemos brevemente las bases biológicas de la reproducción humana. Los aspectos esenciales que debemos conocer son: el mecanismo de la producción de los gametos masculinos y femeninos y las etapas del embarazo que son susceptibles de ser alteradas.

a) El mecanismo de la producción de los gametos masculinos y femeninos

Para que se produzca un embarazo es necesaria la presencia de dos células, los gametos, una procedente del hombre (el espermatozoide) y otra procedente de la mujer (el óvulo), que se unirán formando el cigoto que se desarrollará en el útero materno, dando lugar al embrión y al feto.

El éxito de la reproducción humana comienza, por tanto, con la formación correcta de esos dos gametos, el espermatozoide y el óvulo. Sin embargo, la formación de ambos gametos puede verse alterada por el efecto adverso de diferentes agentes externos tanto químicos, como físicos y biológicos, si actúan durante el periodo de formación de cada uno.

Formación del espermatozoide.

El gameto masculino se forma en los testículos a partir de la pubertad, y es un proceso continuo que se produce siempre a partir de células jóvenes y que dura, prácticamente, toda la vida del hombre. Sin embargo, dado que ese proceso es permanente, está expuesto a multitud de agentes ambientales (químicos, físicos y biológicos) que podrían tener efectos adversos, y a los que puede ser sumamente sensible.

Los productos ambientales con efectos adversos pueden alterar las distintas etapas de la formación del espermatozoide. Si la exposición a un agente adverso (como podría ser un agente laboral) se produce durante las primeras fases de la formación (que es cuando se produce la síntesis de ADN) podría dar lugar a mutaciones de los genes, anomalías cromosómicas, reducción del número de espermatozoides (oligospermia) o, incluso, ausencia de espermatozoides (azoospermia) en el líquido seminal. Si el efecto adverso se produce en etapas posteriores de formación de los gametos, daría lugar a alteración en la morfología y movilidad de los mismos, así como alteraciones en la viscosidad del líquido seminal. La consecuencia de todas esas anomalías espermáticas producidas por ciertos agentes externos (por ejemplo alguna de las exposiciones laborales), sería que la pareja podría tener más riesgo para problemas reproductivos, tales como infertilidad, abortos espontáneos de repetición, niños con defectos congénitos..., que serían de origen paterno. Sin embargo, muchas de esas alteraciones de la producción de los espermatozoides suelen ser reversibles tras un periodo mínimo de 72-74 días sin la exposición al agente adverso.

Formación del óvulo.

A diferencia del espermatozoide, el óvulo se empieza a formar en las primeras etapas del desarrollo de un feto femenino, de tal manera que cuando nace una niña ya tiene todos sus óvulos en un estado inicial de formación, el oocito (u ovocito) primario, en el que queda paralizado. Cuando la niña llega a la pubertad, finaliza ese proceso con la maduración de un oocito para transformarse en un óvulo cada 28 días, pero ya no hay formación de ovocitos nuevos. Por consiguiente, agentes ambientales adversos que actúen durante las primeras etapas de la formación del ovocito en el embarazo de un feto femenino, podrían modificar la estructura de los genes o cromosomas y la futura niña (que nacerá normal), al tener la alteración en sus genes o

cromosomas del ovario los transmitirá a su descendencia. Si el efecto de factores ambientales adversos se produce mucho más tardíamente cuando, a partir de la pubertad, se inicia la maduración de cada ovocito, también se podrían alterar los cromosomas del óvulo. Todas estas alteraciones darían lugar a un incremento del riesgo para problemas reproductivos genéticos de origen materno.

Posteriormente, y como consecuencia de que el embarazo ocurre en la mujer, ciertos agentes externos a la madre y al producto de la gestación (agentes químicos, biológicos y físicos), podrían llegar al embrión y feto a través de la exposición materna a ellos (sea por aspiración, por ingestión o por absorción a través de la piel) y podrían alterar su desarrollo produciendo abortos, malformaciones congénitas físicas, psíquicas y funcionales, además de los posibles efectos sobre los ovocitos en los fetos femeninos. Por otra parte, ciertas condiciones maternas como estados de salud, cansancio, estrés, esfuerzo físico, posturas maternas mantenidas mucho tiempo, entre otros, también pueden interferir con el buen desarrollo embrio-fetal. Todos esos agentes y circunstancias maternas, tendrían efectos diferentes dependiendo del momento de la gestación durante el que actúasen.

b) Las etapas del embarazo que son susceptibles de ser alteradas

El embarazo es una condición específica de la mujer, pero no en su inicio (fusión del espermatozoide con el óvulo), sino sólo en cuanto a que es en ella donde se realiza la gestación. Durante los nueve meses que dura el embarazo, el desarrollo humano se produce en varias etapas bien definidas, por lo que el efecto adverso que podrían tener ciertos agentes ambientales (ocupacionales, hábitos sociales, fármacos, y otros factores de riesgo) va a ser diferente en cada una. Por ello, y como se podrá entender más adelante, hoy día no se considera correcta la idea (muy generalizada) de que sólo hay que proteger el primer trimestre del embarazo, porque es en el que se produce el riesgo para alteraciones del desarrollo embrionario. En realidad, el riesgo que implica la exposición materna a ciertos factores ambientales con efectos adversos probados, o potenciales, se produce durante TODA la gestación, pero dando lugar a efectos distintos dependiendo del momento del embarazo en el que se produzca la exposición.

Las diferentes etapas de la gestación se establecen por las semanas de embarazo. Éstas se calculan de dos formas: una, contando desde el primer día de la última regla; la segunda contando desde el día de la fusión del óvulo y del espermatozoide (fecundación), que ocurre, por término medio, dos semanas después del primer día de la regla. Por tanto, el embarazo dura 40 semanas si contamos según la primera forma, ó 38 si lo hacemos según la segunda.

Las etapas son las siguientes:

1. Periodo de Blastogénesis: Éste corresponde a las primeras 6 semanas desde la fecha de la última regla, que son cuatro (días 1 a 28) desde el momento en que se produce la fecundación. Ésta consiste en la unión del espermatozoide y el óvulo, y se considera el día 1 de embarazo. Cuando la mujer embarazada empieza a considerar que tiene un retraso en la menstruación, se encuentra ya en la tercera semana de gestación, y cuando confirma el embarazo, en muchos casos, estará en el día 28 de gestación (seis semanas desde la última regla). En consecuencia, siempre que se mantienen relaciones sexuales sin protección segura puede haber un embarazo del que la mujer no va a tener conocimiento hasta que no pasen unas semanas, ya que los tests de embarazo no lo detectan hasta que ha pasado un tiempo desde que se produce la fecundación.

Durante esas primeras semanas, en las que la mujer aún no sabe que está embarazada, es cuando se inicia el desarrollo de muchos órganos. Por tanto, si durante este periodo en el que ya existe embarazo pero no se sabe, la mujer no está protegida de la exposición a los agentes que hoy sabemos que tienen un efecto adverso para el embrión (como ciertas exposiciones ocupacionales), se pueden producir, desde abortos, a niños que nacerán con múltiples malformaciones congénitas.

2. Periodo de Organogénesis: Corresponde a las semanas 7 a 10 desde la fecha de la última regla, ó 5 a 8 desde la fecundación (días 29 a 56). Durante estas cuatro semanas se terminan de formar todas las estructuras corporales, de manera que el día 56 el embrión está totalmente formado, y es como un bebé que mide 30mm. A partir de este momento (día 57), se llama feto. Si en algún momento de estas 4 semanas actúa algún agente de riesgo, también se pueden producir abortos, pero es más frecuente la aparición de defectos congénitos que, aunque graves, suelen ser menos severos que los producidos en las semanas anteriores.

3. Periodo de Fenogénesis: Desde el día 57 (inicio de la novena semana desde la fecundación, o la 11 desde la fecha de la última regla), comienza el periodo fetal. Durante este tiempo de 30 semanas, el feto ya no cambia de forma, sino que sólo va a crecer y se va a producir la maduración de todas las estructuras corporales, excepto la estructura de los genitales externos. Estos terminarán de adquirir su forma definitiva hacia el día 70 de embarazo. Igualmente ocurre con el sistema nervioso central, que terminará su maduración más allá del nacimiento, durante los primeros años de vida del bebé. Si en algún momento de estas 30 semanas se produce la exposición a algún agente adverso, se incrementa el riesgo para que se produzcan alteraciones funcionales y de crecimiento, entre otros efectos.

3.4. Teratógenos vía materna

En la tabla 5 se incluyen los factores ambientales de los que hoy sabemos que producen alteraciones del desarrollo humano a través de la madre, y que, como ya se ha dicho, se les llama teratógenos, de los que vamos a exponer brevemente sus aspectos más importantes.

Tabla 5: Agentes teratogénicos

- | |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • Medicamentos • Sustancias químicas (metil-mercurio; tolueno...) • Agentes físicos (Rx; hipertermia; factores mecánicos) • Infecciones maternas (rubéola, citomegalovirus, varicela-zóster, toxoplasmosis) • Enfermedades maternas (DM, fenilcetonuria, hipertensión, hipotiroidismo) • Hábitos tóxicos (alcohol, tabaco, cocaína) |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

a) Medicamentos

Estos son los factores ambientales que mayor interés y preocupación han despertado, ya que por la necesidad de tratar una enfermedad no siempre es posible evitar este tipo de exposición durante el embarazo. Por otro lado, el hecho de que uno de los primeros factores ambientales identificado como teratógenos fuera un medicamento (la Talidomida), hizo que se sospechara prácticamente de todos y de que se llegara a considerar que la mujer embarazada no debía estar expuesta a medicamentos. Sin embargo, sólo para unos pocos fármacos se ha llegado a demostrar que suponen un riesgo para el desarrollo. Con el descubrimiento de que muchas enfermedades sufridas por la mujer embarazada también suponen un riesgo para el desarrollo del embrión y/o feto, se ha modificado el anterior concepto de que la mujer embarazada no debe ingerir medicamentos. Hoy día se considera que la mujer embarazada lo que no debe hacer es automedicarse, sino acudir al médico ante cualquier problema de salud, por pequeño que le parezca, y seguir las indicaciones de su médico. Esto es importante porque, en ocasiones, si no se sigue el tratamiento y sus indicaciones, el problema de salud de la madre puede suponer un importante riesgo. Se debe saber también que una enfermedad, cuando es padecida durante el embarazo, puede tener un tratamiento diferente a cuando es padecida por una mujer no embarazada. El médico sabe que durante el embarazo, la mujer debe utilizar los medicamentos que siendo indicados para tratar la enfermedad, supongan el menor riesgo para el embrión y feto. Por ello, las mujeres en edad reproductiva que tengan relaciones sexuales, no deberían tomar ningún fármaco sin consultarlo con el médico. Ni siquiera los publicitarios que se compran sin receta.

No vamos a describir el efecto de cada uno de los medicamentos, ya que la prescripción de un fármaco a una mujer embarazada se basa en una cuidadosa evaluación del binomio riesgo/beneficio considerando no sólo a la madre sino también al embrión y feto. Sin embargo, en la tabla 6 mostramos los fármacos que se consideran totalmente contraindicados durante la gestación. La contraindicación viene dada porque o la enfermedad no es muy grave, o existen alternativas terapéuticas más seguras que no incrementan el riesgo para el desarrollo del futuro hijo. Sólo vamos a destacar, como una llamada de atención, que hay cremas que tienen retinoides (no confundir con el retinol), que pueden incrementar el riesgo para defectos congénitos si son utilizadas durante el embarazo. Por consiguiente, se debe mirar la composición de las cremas, incluidas las de belleza antiarrugas

Tabla 6: Fármacos contraindicados

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| No existe justificación terapéutica para su utilización durante la gestación |
| <ul style="list-style-type: none"> • Andrógenos (esteroides anabolizantes) • Dietilestilbestrol (DES) y estrógenos • Misoprostol • Retinoides sintéticos (isotretinoína, etretinato, tretinoína) • Retinol (Vit. A) a dosis altas (8.000 UI/día) • Talidomida • Acenocumarol, Warfarina (1^o y 3^{er} trimestres) |

Otros fármacos, como muchos de los anticonvulsivantes (Fenitoina, Trimetadiona, Ácido Valproico) que son teratogénicos pero que en ciertas circunstancias en las que la enfermedad no pueda ser controlada con otros fármacos, tendrán que ser utilizados, ya que la enfermedad materna también supone un riesgo.

Pero no todos los medicamentos suponen un potencial riesgo para el embarazo, ya que algunos son inocuos o, incluso, disminuyen el riesgo que representa el problema médico, o el que tiene cada pareja. Así, en la actualidad, está comprobado que la suplementación diaria con dosis bajas de Ácido Fólico (o vitamina B9) disminuye el riesgo de tener hijos con defectos del tubo neural (como espina bífida, figura 2), cardiopatías congénitas, labio leporino y quizás otros defectos congénitos. Para que sea eficaz la suplementación con ácido fólico, se debe iniciar la toma un mes antes de abandonar el método anticonceptivo (o de iniciar las relaciones sexuales) y continuarla diariamente hasta que se logre el embarazo y se finalice la 14 semana de gestación contando desde la fecha de la última regla. Las dosis recomendadas son de 0,4 mg para las mujeres que no han tenido ningún embarazo con esos defectos congénitos, y de 4 mg para las mujeres que ya han tenido un embarazo afectado. En algunos casos, el médico puede

decidir que la mujer siga tomando el ácido fólico durante la gestación. No debe preocupar esto porque, aunque lo más probable es que lo necesite por otras razones, puede ser también porque están apareciendo evidencias de que el ácido fólico puede ayudar a prevenir algunas complicaciones que pueden ocurrir en los últimos meses del embarazo.

Figura 2: Niño con espina bífida (es un defecto del tubo neural)



Es importante insistir en que las enfermedades maternas pueden ser agentes de riesgo para el embarazo, y que una mujer embarazada que tenga cualquier enfermedad, por leve que le parezca, debe acudir sin demora a su médico y seguir sus indicaciones sin modificarlas. Además, la pareja no debe abandonar la consulta sin aclarar con el médico todas sus dudas tanto sobre los tratamientos como sobre la enfermedad.

b) Enfermedades maternas

Sólo vamos a recordar aquí brevemente que algunas enfermedades maternas, sean metabólicas, genéticas, o crónicas, en general pueden afectar al desarrollo prenatal. Entre ellas podemos destacar: diabetes mellitus, fenilcetonuria, hipotiroidismo, distrofia miotónica de Steinert, hipertensión etc. El control médico del embarazo y el riguroso seguimiento por parte de la mujer embarazada de las normas establecidas por el médico, son la única forma de minimizar el riesgo de estas enfermedades. Estos aspectos se expondrán con más detalle en otros capítulos.

c) Infecciones maternas

Desde que Gregg en 1941 describiera el efecto que producía la infección de rubéola cuando era sufrida por la mujer embarazada sobre el desarrollo de los ojos del futuro hijo, se han descrito muchos más casos, con lo que hoy día se conoce como “Embriofetopatía por rubéola”. El riesgo de la infección, que se ha cuantificado en un 25% de los expuestos, aparte de las alteraciones oculares, también puede producir bajo peso al nacer, cardiopatías congénitas,

hipotonía, hepato-esplenomegalía al nacer, braquidactilia, e hipoacusia.

A partir del trabajo de Gregg, ha existido una gran preocupación y se ha investigado mucho sobre los efectos que diferentes agentes infecciosos pueden tener sobre el desarrollo intrauterino. De esta forma, hoy sabemos que también otros tipos de infecciones suponen riesgo para el desarrollo. En la tabla 7 se resume el efecto que sobre el embrión y feto producen las diversas infecciones maternas. Es importante resaltar que los efectos sobre el embrión y feto de todas ellas son muy similares, por lo que, a veces, es difícil saber cuál fue la causa. Por tanto, es importante delimitar el tipo de infección sufrido por la madre mediante los análisis correspondientes. Además, alguna de las infecciones tienen más riesgo si se producen en determinados momentos del embarazo.

Tabla 7: Efectos teratogénicos de las enfermedades infecciosas durante el embarazo

| Agente infeccioso | Defectos en fetos y recién nacidos |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>VIRUS</p> <p>Citomegalovirus Herpes virus* Varicela zóster Rubéola</p> | <p>Microcefalia, hidrocefalia, calcificaciones intracraneales, retraso mental. Abortos, microcefalia, calcificaciones intracraneales, retraso mental. Cicatrices en piel y ojos, microcefalia, defectos miembros, otros. Microcefalia, anomalías de ojos, ceguera, sordera, cardiopatías.</p> |
| <p>NO VIRUS</p> <p>Toxoplasma gondii Treponema palidum</p> | <p>Hidrocefalia, microcefalia, calcificaciones periventriculares, retraso mental. Hidrocefalia, defectos de huesos y dientes, RM.</p> |

Todas las mujeres deberían ser vacunadas antes de la pubertad de todas aquellas infecciones para las que exista vacuna, ya que esta es la única medida preventiva. Si una mujer no sabe si fue vacunada o si está inmunizada, debería acudir a su médico antes de quedar embarazada para conocer su estado inmunitario y vacunarse en su caso antes del embarazo. Esta pauta es especialmente importante para aquellas mujeres que están en riesgo de contraer ciertas infecciones, como ocurre con las profesoras y personal que trabaja con niños. Por el contrario, cuando una mujer embarazada padece una infección, la única forma de prevenir en cierto modo la aparición de defectos congénitos es acudir al médico lo antes posible con objeto de establecer el control de la enfermedad y, en su caso, hacer una ecografía de alta resolución para detectar si hay cardiopatía y/o bajo peso. Pero no existen técnicas de diagnóstico prenatal que puedan detectar otros problemas, como la ceguera y el retraso mental, entre otros.

En las otras infecciones para las que no hay posibilidad de vacunación,

se debe tener mucho cuidado y seguir las normas preventivas que hoy conocemos. Por ejemplo, una infección que podemos tratar de prevenir es la toxoplasmosis. Esta enfermedad, que es muy leve para la madre (incluso puede pasarla sin darse cuenta), es transmitida por los gatos que, como el resto de los felinos, son los portadores naturales del microorganismo que la produce que es un protozoo llamado *Toxoplasma gondii*. Los gatos excretan el toxoplasma en sus heces, por lo que pueden contaminar con mucha facilidad si no se siguen unas medidas higiénicas adecuadas. Estas medidas deben dirigirse a impedir el contacto con todos aquellos objetos que puedan estar contaminados por las heces de los gatos. Por otra parte, la toxoplasmosis puede ser también transmitida por alimentos que se ingieren crudos y que pueden haber sido contaminados por los excrementos de los gatos. Por ello, es necesario lavar bien los alimentos, en especial las frutas y verduras que se van a comer crudas (y no comerlas fuera de casa). Por último, las carnes poco cocinadas también pueden transmitir la toxoplasmosis si el animal está contaminado. La medida preventiva es comer la carne bien pasada de modo que no esté cruda, ya que el microorganismo (*Toxoplasma gondii*) se destruye por el calor. El microorganismo también se destruye por la deshidratación y por la congelación (-20°) seguida de la descongelación. Por tanto, si la mujer prefiere la carne poco hecha, debe congelarla a menos 20 grados durante unos días y luego ya la puede comer a su gusto. Además, si la mujer realiza trabajos con tierra (por ejemplo de jardinería), debe llevar guantes y, al terminar, lavarse cuidadosamente las manos. Entre los efectos que puede producir esta infección materna se encuentra la hidrocefalia, la microcefalia, anomalías oculares, calcificaciones intracraneales, retraso mental, etc.

d) Sustancias químicas

Aunque el riesgo de la inmensa mayoría de sustancias químicas no ha podido ser cuantificado, en aquellas en las que se han realizado estudios se observa que podrían afectar especialmente al sistema nervioso central y al esqueleto. Es importante considerar que esos daños pueden producirse en cualquier momento del desarrollo. Además, la mayoría de los efectos se han observado con dosis altas, y cuando la exposición se produce a dosis bajas no se han encontrado esas asociaciones. En general, todas las sustancias químicas en dosis que sean tóxicas para los trabajadores (hombres y mujeres), posiblemente también tienen efectos adversos sobre la reproducción.

Hoy día conocemos que ciertas sustancias químicas que pueden contaminar el ambiente general, también pueden producir defectos congénitos si la mujer embarazada está en contacto con las mismas. Entre ellas podemos recordar los compuestos mercuriales. Es bien conocida la experiencia de Minimata (Japón), en la que como resultado del consumo de pescado contaminado con mercurio por mujeres embarazadas, nacieron niños con microcefalia y

lesiones graves del sistema nervioso central, que se suelen manifestar como parálisis cerebral y retraso mental (Matsumoto, 1965; Koos y Longo, 1976). En general se recomiendan evitar concentraciones en el ambiente superiores a 0,01 mg/m³.

Por otro lado, la incorporación de la mujer al trabajo fuera de casa ha hecho que entre en contacto con sustancias y agentes de los que se desconoce su efecto durante la gestación.

Entre los agentes químicos que hoy se reconocen que comportan un riesgo para la mujer embarazada, podemos destacar:

- Tolueno
- Esteres de glicol
- Percloroetileno
- Otros disolventes orgánicos: hidrocarburos alifáticos, hidrocarburos halogenados, alcoholes alifáticos, glicoles, ester de glicol, hidrocarburos aromáticos, y gasolina (varios hidrocarburos mezclados) y sus aditivos.
- Humos de cocinas (hidrocarburos policíclicos aromáticos)
- Trabajo en la agricultura (pesticidas, insecticidas...)
- Otros químicos (monóxido de carbono)
- Exposición ocupacional a fármacos anticancerígenos (citotóxicos)
- Metales (mercurio, plomo, zinc...).

El resultado de exposiciones a dosis superiores a las permitidas (sobre todo, si las mujeres presentan algunos signos de toxicidad, como dolor de cabeza, náuseas, picor de ojos...) serán: dificultad para lograr un embarazo (que a veces puede ser debido a que se producen abortos tan precoces que la mujer nunca se entera que estuvo embarazada), abortos, recién nacidos con malformaciones congénitas, y niños en los que pasado un tiempo después del nacimiento, presentan deficiencias psíquicas. Entre todos ellos, existe una gran preocupación por los disolventes industriales (orgánicos), los bifenilos polibromurados (PBB), los bifenilos policlorurados (PCB), y otros herbicidas (Hersh y cols., 1985; Hanson, 1988). Sin embargo, dificultades de tipo metodológico han impedido poder llegar a establecer claramente su efecto y, sobre todo, cuantificar su riesgo. Con los datos del ECEMC, hemos realizado un trabajo (patrocinado por el Instituto de la Mujer) sobre diferentes profesiones maternas. Entre ellas cabe destacar que las mujeres que trabajan en la agricultura (Martínez-Frías y cols., 1998b) tienen más riesgo para tener niños con cardiopatías congénitas y con defectos del tubo neural como la espina bífida. Desconocemos, en la actualidad, cuáles podrían ser los agentes responsables de esos defectos congénitos, pero es posible que sean ciertos herbicidas o pesticidas.

En general, en relación con las sustancias ocupacionales maternas, sobre todo las que están en contacto con productos químicos como los solventes orgánicos, la mejor medida preventiva consiste en mantener los niveles ambientales dentro de los niveles establecidos, tener una buena ventilación del lugar de trabajo y utilizar todo tipo de protecciones encaminadas a disminuir la absorción de esos productos, como usar guantes, mascarilla, etc.

e) Hábitos tóxicos

Algunas de las exposiciones derivadas de los estilos de vida (tabla 8), pueden suponer un importante riesgo cuando la mujer está embarazada. Sin embargo, los efectos teratogénicos producidos por los agentes derivados del estilo de vida son totalmente prevenibles, basta con que la mujer no esté expuesta a ellos durante el embarazo. Por este motivo es esencial que sean conocidos por la población en edad reproductiva, para que puedan evitarlos. Vamos a comentarlos seguidamente.

Tabla 8: Hábitos tóxicos

- | |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • Alcohol • Tabaco/marihuana • Cocaína y otras drogas • Gasolina /pegamentos |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

1) Alcohol

En la actual sociedad existe una estrecha conexión entre las relaciones sociales y la ingesta de bebidas alcohólicas; de hecho todo acontecimiento humano es celebrado con este tipo de bebidas. Este hábito está tan arraigado en el comportamiento humano que, a pesar de ser una droga con toda la connotación que conlleva esta palabra de crear dependencia, producir intoxicación y daños irreversibles, está ampliamente extendida y no se incluye entre las sustancias que hoy consideramos como “drogas” que deben ser evitadas. Desgraciadamente, además, el alcohol es uno de los tóxicos que con más frecuencia produce defectos congénitos. Y este es un hecho conocido desde 1973 (Jones y cols.). Hoy sabemos que el hecho de ingerir bebidas alcohólicas en grandes dosis durante la gestación aumenta enormemente el riesgo de que el recién nacido presente lo que denominamos “Embriofetopatía alcohólica” (también llamada “Síndrome Alcohólico Fetal-SAF”). Ésta se caracteriza por deficiencia del crecimiento pre y postnatal, retraso mental, anomalías faciales como fisuras de los párpados cortas, nariz pequeña, labio superior muy fino, etc. (figura 3). Además, se observan también otras anomalías (tabla 9), afectando a diversas estructuras como el sistema nervioso central, los ojos, el sistema cardiovascular, riñones,

las extremidades, etc. (Clarren y Smith, 1978). En el recién nacido puede aparecer el síndrome de abstinencia. En Estados Unidos se ha estimado que uno de cada 500 niños nacidos vivos tiene signos que permiten identificar el cuadro clínico de la Embriofetopatía alcohólica. La severidad del cuadro clínico y del riesgo de aparición del mismo están en relación directa con la cantidad de alcohol y la frecuencia de su consumo a lo largo del embarazo. Hasta la actualidad, no se ha podido demostrar que exista una cantidad de alcohol que pueda considerarse segura para la aparición de defectos en el embrión y/o feto. En algunos trabajos se ha observado que ingerir dosis bajas de alcohol durante la gestación puede producir una disminución del cociente intelectual del futuro niño, así como problemas de hiperactividad y de conducta durante la infancia (tabla 9). Por consiguiente, si además de los niños con la Embriofetopatía consideramos a todos aquellos que tengan alguna de las anomalías relacionadas con la ingestión materna de bebidas alcohólicas durante el embarazo, la frecuencia de los defectos congénitos causados por el alcohol es posiblemente mayor que la frecuencia del síndrome de Down, ya que se ha estimado que los efectos del alcohol se dan en alrededor de un 1% de los recién nacidos vivos. Esto hace del alcohol una de las causas más frecuentes de malformaciones congénitas y de retraso mental. De hecho, se considera que el alcohol es la tercera causa conocida de retraso mental, y la primera causa no genética. Como ya hemos comentado, no existe dosis mínima de alcohol de la que sepamos que no comporta un riesgo. Si, además, tenemos en cuenta que, tanto en el valor del riesgo como en los tipos de efectos van a influir diferentes características (tabla 10), se entenderá que no se puede establecer más que una pauta preventiva común: que las mujeres, desde que empiezan a planificar un embarazo (pero antes de abandonar el método anticonceptivo) y, por lo menos, hasta después del periodo de lactancia, no deben ingerir bebidas alcohólicas de ningún tipo (tengan el alcohol que tengan). El alcohol es un teratógeno (tabla 11) y su ingestión no es necesaria, por lo que debe considerarse totalmente contraindicado durante el embarazo desde sus inicios (tabla 12).

Tabla 9: Tipos de efectos del consumo de bebidas alcohólicas durante el embarazo

- Incremento de la frecuencia de abortos
 - Deficiencia del crecimiento prenatal y postnatal
 - Deficiencia mental
 - Malformaciones congénitas graves
- Sistema Nervioso Central
Corazón
Riñones
Esqueleto
Ojos
- Dismorfias faciales
 - Problemas perinatales
 - Problemas conductuales durante la infancia
 - Retraso mental

Figura 3: Enbriofetopatía Alcohólica

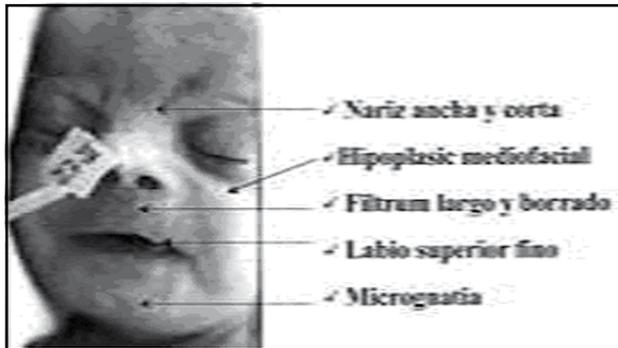


Tabla 10: Los efectos del alcohol van a depender de

- La constitución genética de cada individuo
- Las dosis
- Momento del desarrollo durante la exposición
- La obesidad materna
- La susceptibilidad embrionario-fetal

Por tanto, no se puede establecer una norma general para bebidas alcohólicas

Tabla 11: El alcohol es un TERATÓGENO

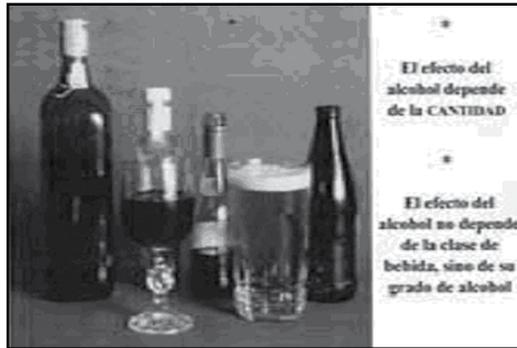


Tabla 12: No existe dosis mínima de alcohol que pueda considerarse segura durante el embarazo



Tabla 13: Otras drogas durante el embarazo



Tabla 14: Efectos de otras drogas durante el embarazo

- Bajo peso al nacer
- DTN
- Cardiopatías
- Alteraciones vasculares
- Síndrome de abstinencia en el recién nacido
- Efectos a largo plazo?

2) Otras drogas

Diferentes estudios han demostrado que la cocaína y sus derivados pueden producir deficiencia del crecimiento intrauterino, microcefalia, malformaciones del sistema genitourinario y otras anomalías congénitas además de problemas placentarios (Chasnoff y cols. 1988). Estos efectos no han podido demostrarse para la heroína pura, posiblemente porque es muy difícil separar su efecto de toda una serie de factores concomitantes que también suponen riesgo para defectos congénitos, como son el alcohol, la mala nutrición, el hecho de que la droga está “picada”, infecciones, etc. (tabla 13). En general, cuando se estudian globalmente los hijos de mujeres que toman drogas durante el embarazo, se observan que presentan más frecuencia de ciertos problemas, como los que se indican en la tabla 14. De hecho parece que aumentan el riesgo para problemas de tipo vascular como, por ejemplo, una gastrosquisis (que consiste en la rotura de la pared abdominal con salida de asas intestinales), como podemos ver en la figura 4 (Martínez-Frías, 1999). Al igual que el alcohol, las drogas no constituyen exposiciones necesarias, por lo que la única medida preventiva es no ingerir drogas. También es muy importante controlar el estado nutricional de las mujeres que hubieran consumido drogas, y que planifican un embarazo.

Figura 4: Gastrosquisis



3) Tabaco

El crecimiento intrauterino retardado es el efecto adverso más consistentemente relacionado con el consumo de tabaco por la embarazada, presentando una clara relación dosis-respuesta, es decir, a mayor número de cigarrillos consumidos durante la gestación mayor efecto deletéreo sobre el peso del recién nacido. La reducción en el peso también se ha observado en recién nacidos de mujeres “fumadoras pasivas”. El retraso del crecimiento fetal producido por el consumo de tabaco por la embarazada se ha atribuido a múltiples factores, tales como maduración placentaria prematura, reducción crónica del flujo sanguíneo placentario, incremento de los niveles de cadmio e hipoxia fetal debida al monóxido de carbono (Werler 1997). En estudios recientes se está investigando si la presencia de determinados polimorfismos genéticos maternos, con influencia en el metabolismo de algunos de los componentes del tabaco, pueden ser factores decisivos en la susceptibilidad para que el peso del recién nacido se vea afectado.

En cuanto a la relación entre el tabaco y el nacimiento de niños con malformaciones congénitas y otros efectos adversos, existen trabajos en los que se ha relacionado el consumo materno de tabaco con determinados defectos congénitos como pies equinovaros y craneosinostosis entre otros, aunque esta relación no está aún muy clara. Sin embargo, trabajos recientes han encontrado relación entre el tabaco y ciertos defectos congénitos (tabla 15) como labio leporino, gastrosquisis y anomalía de Poland (agenesia o hipoplasia de pectoral con ausencia de dedos y/o diferentes partes de la extremidad). También se ha descrito un incremento del riesgo para otros efectos adversos (tabla 16) tales como parto pretérmino, embarazo ectópico, aborto espontáneo, muerte fetal intraútero y muerte súbita de la infancia, así como para alteraciones placentarias (placenta previa, abruptio placentae y metrorragia). Algunos estudios han sugerido un incremento del riesgo para cáncer, especialmente leucemias, tanto en hijos de madres fumadoras, como en hijos de padres fumadores, si bien este efecto de carcinogénesis transplacentaria atribuido al tabaco no ha sido observado en todos los trabajos de investigación.

La medida preventiva es dejar de fumar antes de la gestación, y procurar no ser fumadora pasiva, o serlo lo menos posible.

Tabla 15: Efectos del TABACO

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • Bajo peso al nacer • Labio leporino • Gastrosquisis • Anomalía de Poland • Muerte súbita del lactante • Efectos a largo plazo (cáncer?, autismo?) |
| Ser fumadora pasiva, también puede tener efectos adversos para el futuro niño |

Tabla 16: Otros efectos del tabaco

| |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> • Parto pretérmino • Embarazo ectópico • Abortos espontáneos • Muerte fetal intraútero • Alteraciones placentarias • Metrorragia (sangrado vaginal) |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

f) Agentes físicos

No está bien definida cuál es la relación real de los agentes físicos en general con el desarrollo prenatal, ni cuáles están implicados ni cuál es la frecuencia de sus efectos en la población (Frías y Rasmussen 1988). Hasta ahora son tres los mejores estudiados: las radiaciones, la hipertermia materna, y las fuerzas mecánicas, aunque hay otros bajo sospecha como el ruido intenso.

1) Radiaciones

- Campos electromagnéticos y bajas dosis de radiaciones (ionizantes, cósmicas...). Las características de los campos electromagnéticos son, su longitud de onda expresada en metros, y su frecuencia expresada en hercios (Hz). El rango de frecuencias o de longitudes de onda de los campos electromagnéticos se describe como “Espectro electromagnético” que se extiende desde frecuencias extremadamente bajas (ELF) [como las de la corriente eléctrica de los hogares (50Hz) a ondas de radio (106-1010Hz), a microondas (1010-1012Hz), luz visible (1014Hz), o a la luz ultravioleta (1015Hz)], hasta las radiaciones de muy alta frecuencia (VHF) y longitudes de onda muy cortas, de los rayos X y Gamma (>1017Hz). Sólo la radiación >1017Hz es capaz de ionizar átomos y moléculas (radiación ionizante), cuyos efectos adversos sobre los sistemas biológicos son

bien conocidos. Sin embargo, la radiación de extremadamente baja frecuencia (ELF), que no es ionizante, no posee la suficiente energía para romper enlaces moleculares como los del ADN.

- **Terminales de vídeo.** La difusión en los medios de una posible relación entre el trabajo con terminales de vídeo y un incremento en la frecuencia de abortos espontáneos, ha producido una gran preocupación en la población. Sin embargo, los primeros estudios mostraron resultados inconsistentes. En otros trabajos más recientes, los resultados han mostrado que trabajar con terminales de vídeo no incrementaba el riesgo de abortos espontáneos, ni siquiera observaron un riesgo en relación con el número de horas que trabajaban con el terminal.
- **Electromagnetismo.** Algunos trabajos han observado que la exposición electromagnética de alta frecuencia producía un incremento de bajo peso al nacimiento, pero sólo en los varones. Sin embargo, otros estudios no lo confirmaron. Show ha publicado recientemente (2001), una revisión sobre los trabajos publicados sobre los campos electromagnéticos (de baja frecuencia y microondas), en la que concluye que esas exposiciones no tienen efectos adversos sobre la gestación, si bien indica que los trabajos sobre los campos electromagnéticos son escasos y que sería importante seguir realizando nuevos estudios en esta área.
- **Radiaciones ionizantes.** La exposición de la mujer embarazada a radiaciones ionizantes puede plantear serios riesgos para el embrión y feto, no sólo porque pueden inducir defectos congénitos, sino por su potencial mutagénico y carcinogénico. Sin embargo, para poder valorar el riesgo de la exposición a radiaciones ionizantes, hay que tener en cuenta la dosis y el momento en que tiene lugar la exposición. En relación con la dosis, se considera que exposiciones a dosis bajas no incrementan el riesgo para defectos congénitos. Existe un consenso general sobre el hecho de que para que se produzcan malformaciones congénitas (tabla 17), son necesarias dosis muy altas (iguales o superiores a 10 rads). No obstante, se debe procurar que la exposición sea siempre a las menores dosis y tiempo posibles. En cuanto al momento de la gestación, el período de organogénesis (primeras 10 semanas de embarazo contando desde la fecha de la última regla) es el más susceptible para malformaciones congénitas, aunque en periodos posteriores se puede producir microcefalia y retraso mental. Resulta tranquilizador que la mayoría de los estudios radiológicos clínicos (tabla 18) y los procedimientos de medicina nuclear tanto diagnósticos como terapéuticos, supongan exposiciones del embrión o feto a dosis generalmente inferiores a 5 rads (Brent 1986). No obstante, para minimizar los riesgos, es necesario que el radiólogo tome todas las precauciones posibles para evitar la exposición del embrión o feto a radiaciones innecesarias, ya que se desconocen

los efectos en los ovarios y el útero con la radiología diagnóstica largo plazo (efecto cancerígeno) de las exposiciones prenatales a bajas dosis de radiación. La mujer en edad reproductiva que deba ser sometida a una exposición a estas radiaciones, debe advertir al médico que podría estar embarazada. Sobre todo si ha tenido relaciones sexuales en los últimos días (ya que no hay un método anticonceptivo seguro al 100%), porque hay un periodo en el que se está embarazada y no se sabe, con objeto de que extreme las medidas de protección y las dosis (tabla 17).

Tabla 17: Radiología diagnóstica: Dosis de radiación acumulativa que se acepta que no comporta riesgo para defectos congénitos

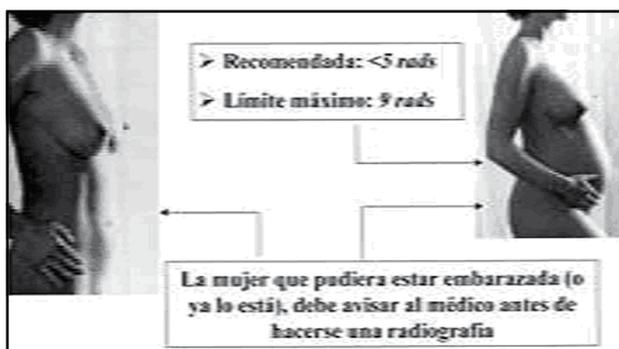


Tabla 18: Radiación que absorben los ovarios y el útero con la radiología diagnóstica

| Procedimiento | Exposición |
|--------------------|------------|
| Radiografía tórax | 0.06 mrad |
| Serie GI superior | 48 mrad |
| Columna LS | 359 mrad |
| Enema baritado | 822 mrad |
| Radiografía dental | < 1 mrad |

- Dosis bajas de radiaciones ionizantes. Existe una preocupación sobre los efectos de exposiciones laborales a bajos niveles de radiación ionizante. Sin embargo, las evidencias científicas de esos supuestos efectos son escasas y su interpretación es difícil. La mayoría de los trabajos se han centrado sobre la frecuencia de cáncer en los trabajadores y en su descendencia, pero son muy pocos los que se han hecho para determinar el efecto sobre la reproducción. Como ya hemos comentado, para que se produzca riesgo de malformaciones congénitas, las dosis de radiación absorbidas por el útero tienen que ser muy altas (a partir de 10 rads o

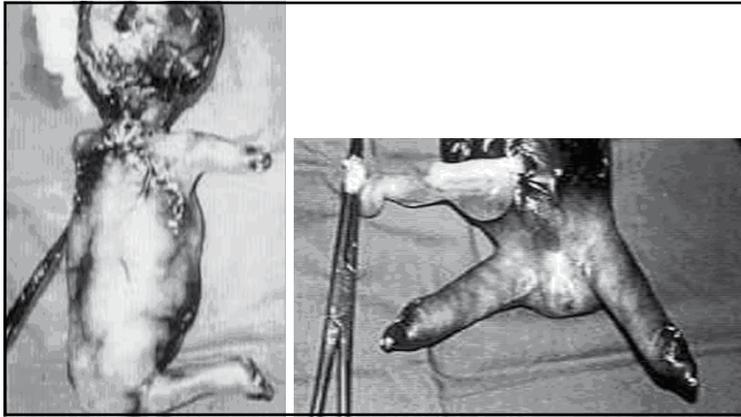
100mSv). Un aspecto que no está bien determinado es si la acumulación de radiación que se produce por una constante exposición a dosis bajas, puede llegar a suponer un riesgo reproductivo. Por ello, se debe controlar rigurosamente que las trabajadoras en edad reproductiva estén siempre expuestas a las menores dosis de radiación posible e, incluso, por debajo de los niveles máximos aceptados.

2) Hipertermia materna

La primera referencia sobre el posible efecto que la hipertermia materna podía tener sobre el embrión y feto es del año 1961(McDonald). Desde ese momento, numerosos estudios han confirmado esta relación causal. La mayoría de los trabajos se refieren a elevaciones de la temperatura corporal por fiebre de 38,9 grados centígrados o más durante varios días (Smith y cols 1978). No obstante hay casos en los que se alcanzó hipertermia materna por saunas prolongadas (Miller y cols., 1978). Los efectos más frecuentemente relacionados con la hipertermia son los defectos del sistema nervioso central incluyendo el tubo neural. Además, las altas temperaturas se han relacionado con un incremento de abortos espontáneos, niños nacidos muertos, y prematuros. Se discutía también si la hipertermia podría causar defectos congénitos cuando era padecida durante el segundo trimestre. En un trabajo publicado en 2001, pudimos mostrar (Martínez-Frías y cols.), que una mujer embarazada de cuatro meses que tuvo una fiebre de más de 40° centígrados mantenida durante dos días sin tratamiento, tuvo un parto prematuro de un feto que tenía un grave y generalizado problema vascular que, entre otras cosas, produjo amputación de ambos miembros superiores desde el codo y de ambos miembros inferiores desde la rodilla (figura 5). Por todo ello, se recomienda que las mujeres embarazadas eludan todas aquellas fuentes de calor que puedan aumentar su temperatura corporal, y acudan a su médico si tienen fiebre para seguir un tratamiento con el fármaco antipirético adecuado. Si por alguna circunstancia especial no pudiera ir al médico o contactar con él, debe bajar la fiebre con paracetamol (siempre que ya lo haya usado antes), y acudir a su médico lo antes posible.

Estos datos producen una gran preocupación sobre las exposiciones laborales a altas temperaturas mantenidas durante horas, ya que podrían llegar a aumentar la temperatura corporal, lo que supondría un riesgo para el desarrollo. Es, por tanto, muy importante evaluar la temperatura ambiental de la mujer en edad reproductiva (no se deben olvidar los primeros momentos del embarazo en que la mujer no puede saber que ya está embarazada, y que se puede producir un aborto precoz). Si el trabajo produce una elevación de la temperatura, se debe refrigerar el lugar del mismo de forma que no sobrepase los 27° en los trabajos sedentarios, o los 25° en los trabajos no sedentarios. Si es un trabajo en condiciones de frío, éste no debe ser inferior a los 17° en los trabajos sedentarios, y a los 14° en los no sedentarios.

Figura 5: Niño que presenta un proceso disruptivo vascular debido a la FIEBRE sufrida por la madre en el segundo trimestre de embarazo



Alteración del flujo sanguíneo, necrosis y destrucción de estructuras
Martínez-Frías et al, Am J Med Genet 2001; 98:201-203

3) Fuerzas mecánicas

Durante la morfogénesis normal las fuerzas mecánicas desempeñan un papel muy importante. Alteraciones de estas fuerzas pueden conducir a la aparición de defectos congénitos, generalmente por deformación de estructuras bien desarrolladas. Las fuerzas mecánicas normales pueden ser alteradas por agentes de origen extrínseco, tanto materno como fetal, o por factores intrínsecos.

- Los factores intrínsecos al embrión son generalmente consecuencia de malformaciones congénitas o problemas neuromusculares que alteran la movilidad normal del feto. Como consecuencia de la alteración de la movilidad se producirán diferentes tipos de deformaciones en diversas estructuras, así como rigidez de las articulaciones (artrogriposis) más o menos severas (Martínez-Frías y cols. 1999).
- Entre los factores extrínsecos podemos resaltar los siguientes:
 - Alteraciones maternas y posicionales del feto: útero materno pequeño, malformaciones y tumores del útero, pelvis materna pequeña, posición fetal anómala, múltiples fetos, oligoamnios, etc.
 - Esfuerzo físico ocupacional, fatiga, posturas forzadas, muchas horas seguidas de trabajo... Los cambios fisiológicos que se producen durante el embarazo (como cambios en la presión arterial, cambios hormonales, cambios corporales como la modificación de la curvatura de la columna

vertebral...), suponen una situación especial para la mujer, que la hacen más proclive al cansancio y la fatiga. Por esa razón, en la situación de embarazo, la mujer no se encuentra en las mejores condiciones para afrontar turnos de trabajo irregulares o nocturnos, así como jornadas largas de trabajo intenso y repetitivo (como en una cadena de producción). Además de que todas esas situaciones aumentan el estrés, hay que considerar que también pueden suponer un serio riesgo para el buen desarrollo del embarazo. Algunos trabajos han mostrado que un esfuerzo físico importante incrementa el riesgo para abortos espontáneos. Incluso se considera que el esfuerzo físico intenso puede influir en la presión intra-abdominal, en el flujo sanguíneo, en el balance hormonal y en el estatus nutricional, todos ellos factores importantes para el desarrollo embrio-fetal y para la supervivencia.

4) Trabajo en condiciones de intenso ruido

1. El efecto del ruido en la reproducción humana no ha sido muy estudiado; esencialmente por las dificultades para su medida. Sin embargo, hay algunos trabajos que han sugerido una relación con movimientos fetales y aceleración del ritmo cardiaco. Algunos estudios sugieren que el ruido intenso durante la gestación podría producir pérdida de la capacidad auditiva del feto, aunque algunos autores consideran que estos aspectos necesitan ser más investigados antes de llegar a conclusiones definitivas.

g) Agentes biológicos

La mayoría de los agentes biológicos que pueden suponer un riesgo reproductivo, son agentes infecciosos de los que ya hemos hablado. Existen profesiones que tienen más riesgo de exposición a alguno de esos agentes infecciosos, como son las mujeres que trabajan con niños pequeños, las trabajadoras que manejan sangre humana y otros fluidos corporales, las mujeres veterinarias, y las que trabajan en contacto con animales... Por ello, es importante reconocer cuáles son los agentes biológicos que implican un riesgo, las formas de contagio, y las medidas de prevención, que se comentan más adelante.

3.5. Teratógenos vía paterna

Como dijimos al principio, los factores ambientales pueden alterar el desarrollo embrionario también a través de la alteración de los gametos masculinos y del líquido seminal. Vamos a exponer brevemente sus aspectos más importantes.

Por las dificultades para el estudio del efecto de las exposiciones laborales del

hombre, que son mayores aún que las del estudio de las exposiciones de las mujeres, no son muchos los trabajos sobre la relación entre las sustancias ocupacionales paternas y sus efectos sobre la reproducción. No obstante, existen algunos estudios que muestran el efecto adverso de algunas de esas sustancias, aunque muchas veces la exposición es a varios productos al mismo tiempo, siendo difícil conocer cuál es el factor de riesgo o si el riesgo es debido al conjunto de todos ellos.

Las alteraciones que las sustancias ocupacionales paternas pueden producir sobre la reproducción, se derivan de la posibilidad de que dichas sustancias alteren la formación de los espermatozoides (mutaciones de genes, alteraciones cromosómicas, espermatozoides morfológicamente alterados, etc.) o porque como muchas de esas sustancias pasan al líquido seminal, podrían, al menos teóricamente, contaminar a la mujer embarazada durante las relaciones sexuales.

Los agentes que pueden alterar la reproducción humana a través de sus efectos sobre el hombre son prácticamente los mismos que los que afectan a la reproducción a través de las mujeres, ya que los mecanismos biológicos por los que actúan son iguales. Y, aunque, como ya hemos dicho, no son muchos los estudios, hay evidencias del efecto adverso sobre la gametogénesis (formación de los gametos y líquido seminal) del hombre para algunos de los diferentes agentes químicos, físicos y biológicos.

a) Productos químicos

Entre todos los existentes, se ha podido mostrar que tienen efectos adversos sobre la reproducción por las exposiciones paternas en los siguientes:

- Disolventes orgánicos y otros químicos
- Pesticidas
- Metales (plomo, cadmio, zinc, mercurio...)

Como ya hemos dicho, todos estos agentes van a producir alteraciones en las diferentes etapas de la formación de los gametos, ya sea por mutaciones de genes, por anomalías cromosómicas de todo tipo, o por alteración de la morfología de los espermatozoides y su movilidad. También pueden alterar la viscosidad del semen. Estas alteraciones van a tener unos efectos sobre la reproducción, que se van a ser desde infertilidad, incremento del número de abortos y recién nacidos malformados. Por otra parte, también existe la posibilidad teórica de una posible contaminación materna a través del líquido seminal en las relaciones sexuales durante el embarazo, ya que se excretan en el líquido seminal.

b) Agentes físicos

Entre los potenciales agentes físicos a los que puede estar expuesto un trabajador, vamos a destacar aquellos para los que su efecto es claro.

- Exposición ocupacional al calor. En los seres humanos y en la mayoría de los mamíferos, la formación de los gametos masculinos es muy sensible a la temperatura; dependencia que ha sido demostrada en diferentes experimentos. De hecho, la razón biológica de que los testículos se encuentren fuera del abdomen, es para que la temperatura sea más baja, ya que la existente en el interior del abdomen no permitiría la formación adecuada de los espermatozoides. Thonneau y cols. (1998) realizan una extensa revisión de los trabajos sobre la relación entre los hombres que trabajan sometidos a altas temperaturas y problemas de fertilidad, y concluyen que la exposición ocupacional a altas temperaturas es un importante factor de riesgo para infertilidad, ya que afecta a la morfología de los espermatozoides.
- Exposición ocupacional a vibraciones. Las vibraciones mecánicas tienen un efecto adverso sobre la reproducción en hombres que trabajan como transportistas y en ciertas industrias. Penkov y Tzvetkov (1999) observan que los hombres expuestos a vibraciones tienen un incremento en la frecuencia de problemas en el semen, tales como oligospermia (pocos espermatozoides), teratozoospermia (pocos espermatozoides y con malformaciones estructurales) y baja movilidad de los espermatozoides. Estas alteraciones dan lugar a importantes problemas de fertilidad.

c) Agentes biológicos

Aparte de la parotiditis (paperas), que puede producir esterilidad permanente en los hombres, no hay evidencias suficientes para asegurar que las infecciones paternas afecten a su fertilidad. Sin embargo, pueden contagiar a sus mujeres cuando están embarazadas, lo que sí supone un riesgo para la gestación. Por tanto, se debe informar a los trabajadores que estén en riesgo de contraer alguna de las infecciones (maestros infantiles, veterinarios, cuidadores de animales, y los que trabajen con fluidos corporales...) sobre esta circunstancia, de modo que se vacunen de aquéllas infecciones en las que es posible (si no estuvieran inmunizados), y seguir todas las normas posibles de protección para no adquirir otras infecciones (sífilis, SIDA, paperas...).

4. CONSIDERACIÓN ESPECIAL DE LOS RIESGOS LABORALES

4.1. Conclusión sobre las exposiciones laborales de las personas en edad reproductiva

Desde el punto de vista de la investigación de los potenciales riesgos para la reproducción humana derivados de las exposiciones laborales a diferentes agentes, existe un gran debate científico, sobre todo porque los resultados de los diferentes estudios son contradictorios. El problema surge tanto por las dificultades en la identificación del factor de exposición y su intensidad, como por los problemas de tipo metodológico que existen para su adecuada identificación, junto a la necesidad de discriminar que el efecto observado no sea debido al riesgo basal o poblacional. A pesar de ello, existen evidencias bastante convincentes y con plausibilidad biológica, sobre el riesgo que comporta la exposición laboral a altas dosis de determinados agentes, no sólo para la salud de los trabajadores, sino para la salud de su descendencia. Sin embargo, en las normas de protección de los riesgos reproductivos para esos agentes, tradicionalmente ha existido una desviación hacia la protección exclusiva de la mujer embarazada, porque es la que gesta al futuro bebé, y porque sabemos, a través del estudio de los fármacos, que ciertas sustancias químicas que llegan al embrión y al feto a través de la madre le pueden producir efectos adversos irreversibles.

No obstante, la investigación científica, basada en la realidad biológica de la reproducción humana, se dirige cada vez más al estudio del efecto de las exposiciones ocupacionales sobre la reproducción, tanto en las mujeres en edad fértil como en los hombres. De esta forma, hoy sabemos que ciertas sustancias ocupacionales afectan a la fertilidad y al resultado de la gestación, no sólo a través de las mujeres embarazadas, sino de las mujeres en edad reproductiva y también de los hombres.

Por todo lo expuesto, queda claro que en la actualidad se debe establecer igualdad de género en las medidas destinadas a proteger la salud reproductiva en el medio laboral, que debe contemplar a las personas en edad reproductiva (y no sólo de la mujer embarazada), así como en las políticas a seguir en este sentido.

Es importante también insistir una vez más en las dificultades que existen para realizar la evaluación de los potenciales riesgos de las sustancias ocupacionales. Es ampliamente conocido que los estudios existentes analizando los efectos sobre la reproducción que puede tener la exposición a las distintas sustancias laborales, deben ser correctamente interpretados. Es frecuente que los distintos estudios muestren resultados contradictorios que deben ser bien analizados y entendidos. En muchas ocasiones las

diferencias entre ellos podrían ser debidas a problemas de tipo metodológico, al tamaño de la población estudiada, al periodo de tiempo y lugar en el que se realizó el estudio. Esto, además de por otros motivos, puede deberse a que las condiciones laborales de los trabajadores han podido cambiar, no sólo en el tiempo, sino en los distintos lugares y países donde se realizaron los distintos estudios. Todos estos aspectos implican que la evaluación de los riesgos reproductivos derivados de exposiciones ocupacionales, debe ser elaborada por profesionales expertos en evaluación de riesgos reproductivos. Porque para poder llegar a establecer si una determinada exposición puede causar un efecto adverso específico, no sólo hay que evaluar correctamente los trabajos existentes (como ya hemos dicho), sino identificar los efectos que pudieran ser de causa genética y, por tanto, sin relación con la exposición, los posibles factores de confusión (es decir, si la relación encontrada se debe a otro tipo de agente íntimamente ligado al factor de exposición y a la patología observada), o a alguna característica particular de la población estudiada. Es decir, valorar los trabajos realizados con análisis múltiples controlando determinados factores, y reconociendo si la patología que se analiza, por sus mecanismos de producción podría ser causada por los agentes ambientales bajo sospecha. Sólo de esta forma se podrán establecer las medidas y las normas de protección adecuadas, sin crear alarma social, y sin despreciar riesgos posibles.

Una vez conocido el estado actual de conocimientos, podemos considerar que aunque las evidencias sobre el potencial riesgo de ciertas exposiciones laborales sean aún escasas, si existe la más mínima evidencia sobre un potencial efecto adverso que tenga plausibilidad biológica, por precaución, se debe considerar como si ese efecto estuviera totalmente confirmado y establecer la normativa pertinente para obtener la máxima seguridad para la salud reproductiva de los trabajadores (hombres y mujeres) y su descendencia. Esto, no sólo se basa en la biología del desarrollo, sino que es concordante con los criterios sugeridos por Stijkel y Dijk (1995) sobre los aspectos que deben primar en las medidas de prevención de los riesgos ocupacionales, que son básicamente dos:

- El criterio de efectividad, que incluye el principio de precaución.
- El criterio de sensatez, que incluye la igualdad de derechos y oportunidades para los hombres y las mujeres trabajadoras.

4.2. Resumen de las medidas preventivas

En general, aunque la mejor medida preventiva sería que no existiera exposición a sustancias o factores con efectos adversos sobre la reproducción y/o descendencia, en la práctica es imposible en el caso de los hombres ya que son fértiles toda su vida y, en ocasiones, difícil en el caso de la mujer.

Por ello, y dado que los efectos son mayoritariamente dosis-dependientes, las normas deben establecerse para disminuir al máximo las dosis de exposición, manteniéndolas en los límites establecidos o, incluso, por debajo de los mismos. Además, como ya se ha indicado, aunque las evidencias que existan sobre el efecto adverso de ciertas sustancias ocupacionales no sean concluyentes, se deben establecer normas de protección para la población en edad reproductiva como si el efecto hubiera sido totalmente probado. Actitud que también se debe seguir con todo agente químico que sea tóxico a determinadas concentraciones, aunque no existan estudios ni, por tanto, evidencias de que tenga efectos adversos sobre la fertilidad, sobre el embrión o sobre el feto.

No obstante, y basándonos en todo lo expuesto, podemos resumir las medidas preventivas en los siguientes puntos:

a) Para los agentes químicos:

- Que el lugar de trabajo tenga una ventilación adecuada. Esto implica que se debe exigir la instalación de campanas extractoras y renovadoras del aire, de forma que se pueda reducir al máximo la concentración de los productos químicos en el ambiente laboral, y tratar de mantenerlos siempre por debajo de los niveles autorizados.
- Que se realicen mediciones periódicas de la concentración ambiental de los diferentes productos para estar seguros de que no se sobrepasan los límites establecidos.
- Que, para ciertos productos, se realicen controles periódicos de los niveles absorbidos por los trabajadores (en sangre, pelo...).
- Que se proporcionen mascarillas protectoras (especiales para cada producto) para disminuir la inhalación de los vapores y partículas.
- Que se disponga de ropa especial y guantes adecuados que protejan de la exposición dérmica a los productos químicos.
- Proporcionar lugares adecuados e higiénicos para el lavado cuidadoso, sobre todo de las manos, después de la manipulación de los productos y especialmente antes de ingerir alimentos.
- Mantener los alimentos lejos del ambiente de trabajo con el fin de evitar la absorción gastrointestinal.
- Cualquier otra medida destinada a minimizar los efectos adversos identificados en cada tipo de trabajo. Hay que tener siempre presente

que los efectos adversos son dosis-dependientes.

b) Para los agentes físicos:

- Riguroso control de las dosis de radiaciones ionizantes absorbidas, para no sobrepasar las dosis anuales admitidas.
- Controlar la intensidad de los campos electromagnéticos.
- Mantener la temperatura ambiental en los niveles adecuados, sin sobrepasar los 27° C en los trabajos sedentarios y lo 25°C en los trabajos ligeros, ni que sean muy fríos (sin bajar de 17° C en los trabajos sedentarios ni de los 14° C en los trabajos no sedentarios). En este último caso, proporcionar ropa adecuada. Si por razones del propio trabajo, hubiera que trabajar en un medio muy frío, habría que considerar un cambio de trabajo en la mujer que ya esté embarazada.
- Si el trabajo implicara estar expuesto sin remedio a vibraciones, en el caso de las mujeres que planean un embarazo, se debería tratar de evitar este tipo de trabajo, o disminuirlas drásticamente, ya que podrían producir abortos. A los trabajadores (hombres) se les debe informar sobre sus posibles efectos, de forma que cuando planifiquen una gestación, se les permita un cambio de puesto de trabajo 74 días antes de intentar el embarazo, ya que ése es el periodo de recambio de los espermatozoides. Ese periodo permite que se eliminen los alterados y, como el efecto parece ser reversible, a partir de los 74 días los espermatozoides son nuevos. Una vez que se haya producido el embarazo, el hombre podría reintegrarse a su puesto anterior.
- Establecer periodos de descanso sobre todo (pero no sólo) en las mujeres embarazadas, para que no estén mucho tiempo en la misma postura, ni mucho tiempo de pie, o con un trabajo que pueda suponer fatiga, estrés...
- Minimizar el esfuerzo físico. A las mujeres embarazadas se les debe apartar de trabajos que requieran esfuerzo físico.
- En ciertas circunstancias (como un embarazo en condiciones adversas que no puedan modificarse), se debe considerar la posibilidad de un cambio en el puesto de trabajo, o una baja laboral por riesgo para el futuro bebé.

c) Para los agentes biológicos:

Los trabajadores en general, pero sobre todo las mujeres en edad reproductiva,

que estén en contacto con niños o los/as que trabajen con animales, deben ser informados antes de iniciar el trabajo, de forma que averigüen si están inmunizados para rubéola, varicela, toxoplasmosis... En caso de no estarlo deberían vacunarse (de las que sea posible), antes de iniciar el trabajo (tanto hombres como mujeres), y seguir estrictamente las normas preventivas para los que no sea posible la vacuna (como por ejemplo la toxoplasmosis).

En caso de dudas sobre el riesgo de determinadas exposiciones se puede llamar al SITE (91 822 24 36), o SITTE (91 822 24 35).

Por último, un aspecto importante que se debería tener en cuenta es que en muchas ocasiones las medidas de seguridad deben ser llevadas a cabo por los propios trabajadores (hombres y mujeres). Por ello, es necesario informar detalladamente a los trabajadores en edad reproductiva, sobre la necesidad de ser muy rigurosos en el seguimiento de las medidas de protección establecidas, para asegurarse de que no tengan efectos sobre su reproducción. De esta manera, se evitarán miedos y alarmas injustificadas. Además, se evitará también que “se le pierda el respeto al trabajo” y sus potenciales riesgos. Creo que en este punto vale recordar el poema “Romero Sólo..”, de León Felipe, que en algunos fragmentos dice:

Que no se acostumbre el pie
a pisar el mismo suelo,
ni el tablado de la farsa,
ni la losa de los templos,
para que nunca recemos
como el sacristán
los rezos,
ni como el cómico
viejo
digamos
los versos.
La mano ociosa es quien tiene
más fino el tacto en los dedos,
decía Hamlet a Horacio,
viendo
cómo cavaba una fosa
y cantaba al mismo tiempo
un
sepulturero.
-No sabiendo los oficios
los haremos con respeto-
Para enterrar
a los muertos como debemos
cualquiera sirve, cualquiera...
menos un sepulturero.

5. LA ESTRATEGIA PREVENTIVA

5.1. La prevención basada en los factores ambientales de riesgo conocido

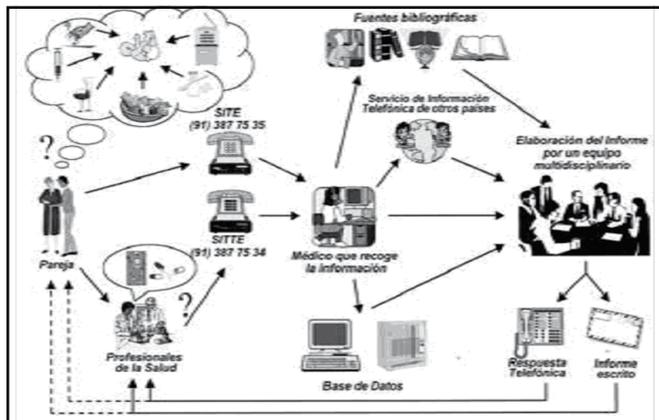
Reconocer que un agente ambiental aumenta el riesgo para la aparición de defectos congénitos implica que, si la mujer embarazada evita dicho agente, previene la formación de los defectos congénitos producidos por ese factor. Es decir, que se ejerce la prevención puesto que la patología no se produce y se propicia que el niño nazca sano. Sin embargo, no siempre es posible eludir la exposición a ciertos factores de riesgo. En primer lugar, porque existe un período durante el cual la mujer está embarazada y no lo puede saber. En segundo lugar, porque como ocurre con muchas enfermedades maternas, es imposible evitarlas. Por otro lado, tampoco es posible evitar ciertos medicamentos de riesgo, ya que si la mujer embarazada tiene una enfermedad hay que tratarla porque la propia enfermedad, además de que puede suponer un riesgo para el buen desarrollo del embrión y feto, puede ser también un riesgo para la madre. En estos casos, la valoración del binomio beneficio-riesgo que se realiza al prescribir cualquier tratamiento, adquiere una gran importancia y debe hacerse teniendo en cuenta tanto a la madre como al embarazo, de modo que se obtenga el máximo beneficio con el mínimo riesgo para el desarrollo del futuro bebé. Pero esto no siempre es fácil.

No obstante, la prevención pasa por reconocer los factores de riesgo y el modo de controlarlos, y esto sólo se consigue con la investigación. Además, uno de los cometidos de los programas de investigación epidemiológica, es evaluar los riesgos potenciales de las distintas enfermedades y de los posibles tratamientos farmacológicos, para ofrecer al médico alternativas terapéuticas seguras. Es decir, que hay que hacer llegar la información existente a las personas que deben utilizarla. Estas son, los médicos y personal sanitario, por un lado, y las parejas y población general por otro. Por ello, el ECEMC que, como ya se ha dicho, es un Programa de investigación clínico-epidemiológica de defectos congénitos que viene funcionando en nuestro país desde 1976, puso en marcha dos servicios de información telefónica. Uno, el “Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español (SITTE)”, dirigido a médicos y profesionales de la salud. El SITTE (cuyo número es 91-822 24 35) atiende las llamadas de médicos y personal sanitario relacionadas con problemas de salud padecidos por la mujer embarazada y sus tratamientos. El otro servicio, es el llamado “Servicio de Información Telefónica para la Embarazada (SITE)” (cuyo teléfono es: 91-822 24 36). Se puso en marcha con una ayuda derivada de un convenio entre el entonces denominado Real Patronato de Prevención y de Atención a Personas con Minusvalía, y la Fundación 1000 para la investigación sobre defectos congénitos. El SITE

atiende las llamadas de las parejas y de la población general en relación con todos aquellos factores que no sean enfermedades y tratamientos, ya que éstos deben ser consultados por el médico (gráfica 6). De esta forma, se trata de ejercer la prevención. Es decir, impedir que se alteren las pautas normales del desarrollo embrio-fetal, mediante la información de los agentes que producen defectos congénitos para que, en la medida de lo posible, se eviten durante el embarazo.

Gráfica 6:

SITTE. Servicio de Información Telefónica sobre Teratógenos Español
91 822 24 35
SITE. Servicio de Información Telefónica para la Embarazada
91 822 24 36



5.2. Momento de iniciar las medidas preventivas

Un aspecto muy importante para la prevención consiste en planificar los embarazos y que la mujer, y su pareja, actúen como si estuviera embarazada desde un mes antes de abandonar el método anticonceptivo (o de iniciar las relaciones sexuales), y mantener las medidas preventivas durante toda la gestación. Se debe empezar a actuar como si se estuviera embarazada desde un momento en el que se está segura de que no se está, porque esta es la única forma de proteger al embrión desde el mismo momento de la fecundación y durante ese período de tiempo en el que la mujer está embarazada y no lo sabe. Porque, como mostramos en el apartado 3.3.b, es precisamente en ese periodo cuando se desarrollan los esbozos de los órganos del futuro bebé, que terminarán de formarse en la semana diez de gestación (que se corresponden con 8 semanas contando desde la fecha de la fecundación). Luego, durante las 30 semanas restantes, lo que hace es crecer y madurar.

Resulta, pues, clara la necesidad de seguir las medidas preventivas que hoy conocemos, desde antes de abandonar el método anticonceptivo, con objeto de proteger al embrión en ese periodo en que ya se está embarazada pero aún no se sabe. Mantener las medidas preventivas durante el resto del embarazo (por ejemplo, no ingerir bebidas alcohólicas) es favorecer el buen desarrollo del feto.

Por otra parte, el Real Patronato sobre Discapacidad y la Fundación 1000 para la Investigación sobre Defectos Congénitos (www.fundacion1000.es) desde hace varios años están llevando a cabo una campaña de información sobre factores de riesgo para defectos congénitos, llamada “¿Qué debo saber para ayudar a que mi hijo nazca sano?”. Ésta tiene como objetivo que los conocimientos científicos sobre factores de riesgo lleguen a la población general, para que los puedan tener en cuenta al planificar las gestaciones, de modo que puedan ser evitados o controlados como forma de ejercer la prevención.

Una vez que la prevención no se ha podido ejercer, si nace un niño con defectos congénitos, deben desarrollarse todos los medios necesarios para conseguir paliar al máximo las secuelas de los defectos congénitos (atención temprana) y para incorporar al individuo afectado a la sociedad y con la mejor calidad de vida posible (integración social).

6. BIBLIOGRAFÍA

BERMEJO E. MARTÍNEZ-FRÍAS, M. L. (1998): Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas. **Bol ECEMC: Rev Dismor Epidemiol IV**, 3:37-116.

BERMEJO SÁNCHEZ E., MARTÍNEZ-FRÍAS, M. L. (2001): Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas. **Bol ECEMC IV**, 6:47-120.

BRENT, R. L. (1986): Radiation and other physical agents. In: Wilson J.G., and Fraser F.C., Eds. **Handbook of Teratology**, Vol. I. Plenum Press.

CHASNOFF, I. J., CHISUM, G. M., KAPLAN W. E. (1988): Maternal cocaine use and genitourinary malformations. **Teratology** 37:201-204.

CLARREN, S. K., SMITH, D. W. (1978): The fetal alcohol syndrome. **N Eng J Med** 298:1063-1067.

FRÍAS, J. L., RASMUSSEN, S. A. (1988): Agentes físicos como teratógenos. En: Delgado Rubio, A. **Avances en Pediatría**. IDEPSA. Madrid.

GREGG, N. M. (1941): Congenital cataract following german measles in the mother. **Trans Ophthalmol Soc Aust** 3:35-46.

HANSON, J. W. (1988): Efectos patogénicos prenatales de agentes externos. En Delgado Rubio, A. **Avances en Pediatría**. IDEPSA. Madrid.

- HERSH, J. H., PODRUCH, P. E., ROGERS, G., WEISSKOPF, B. (1985): Toluene embryopathy. **J Pediatr** 106:922-927.
- JONES, K. L., SMITH, D. W., ULLELAND, C. N., STREISSGUTH, A. P. (1973): Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers. **Lancet** 1:1267-1271.
- KALTER, H., WARKANY, J. (1983): Congenital malformations. Etiologic factors and their role in prevention I, II. **Engl J Med Genet** 308:424-431. y 491-497.
- KOOS, B. J., LONGO, L. D. (1976): Mercury toxicity in the pregnant woman, fetus new born infant: A review. **Am J Obstet Gynecol** 126:390-409.
- LENZ, W (1961): Kindliche Mibbildungen nach Medikamente-Einnahme während der Gravidität. **Dtsch med Wschr** 86:2555-2556.
- MARTÍNEZ-FRÍAS, M. L., SALVADOR, J., PEQUE, M., ADÁN, A. (1983): Factores ambientales y malformaciones congénitas: aspectos epidemiológicos. **Rev Esp Pediatr** 39; 4:277-300.
- MARTÍNEZ-FRÍAS, M. L., BERMEJO, E. (1995): Impacto del diagnóstico prenatal sobre la frecuencia al nacimiento de los defectos del tubo neural. **Prog Diagn Pren** 7:397-406.
- MARTÍNEZ-FRÍAS, M. L., RODRÍGUEZ-PINILLA, E., BERMEJO, E., PRIETO, L. (1998a): Prenatal exposure to sex hormones: A case-control study. **Teratology** 57:8-12.
- MARTÍNEZ-FRÍAS, M. L., BERMEJO, E., PRIETO, L (1998b): Maternal occupation in agriculture during pregnancy and congenital anomalies: A case-control study. **Int J Risk Safety Med** 11:217-224.
- MARTÍNEZ-FRÍAS, M. L., BERMEJO, E., FRÍAS, J. L. (1999): Analysis of deformations in 26,810 consecutive infants with congenital defects. **Am J Med Genet** 84:365-368.
- MARTÍNEZ-FRÍAS, M. L., BERMEJO, E. (1999): Frecuencia basal de defectos congénitos en España y su evolución en el tiempo: Utilidad y significado de las distintas cifras de frecuencia. **Med Clin (Barc)** 113:459-462.
- MARTÍNEZ-FRÍAS, M. L. (1999): Análisis del riesgo de defectos congénitos debidos a la ingesta de drogas durante el embarazo. **Med Clin** 112:41-44.
- MARTÍNEZ-FRÍAS, M. L., GARCÍA MAZARIO, M. J., FEITO CALDAS, C., CONEJERO GALLEGO, M. P., BERMEJO, E., RODRÍGUEZ-PINILLA, E. (2001): High maternal fever during gestation and severe congenital limb disruptions. **Am J Med Genet** 98:201-203.
- MATSUMOTO, H. G., GOYO, K., TAKEVCHI, T. (1965): Fetal minamata disease. **J Neuropat Exper Neur** 24:563-574.
- McDONALD, A. D. (1961): Maternal health in early pregnancy and congenital defects. Final report on a prospective inquiry. **Br J Prev Soc Med** 15:154-170.
- MILLER, M. P., SMITH, S. W., SHEPARD, T. H. (1978): Maternal hyperthermia as a possible cause of anencephaly. **Lancet** 1:519-521.
- PERSAUD, T.V.N. (1977): **Problems of birth defects. From hippocrates to thalidomide and after.** MTP Press, Lancaster, Inglaterra.

PERSAUD, T. V. N., CHUDLEY, A. E., SKALKO, R. G. (1985): **Basic concepts in teratology**. Alan R. Liss. Nueva York.

RODRÍGUEZ-PINILLA, E., MARTÍNEZ-FRÍAS, M. L. (1998): Corticosteroids during pregnancy and oral clefts: A case-control study. **Teratology** 58:2-5.

RODRÍGUEZ-PINILLA, E., BERMEJO, E., CUEVAS, L., MEJÍAS, C., MARTÍNEZ-FRÍAS, M. L. (2002): Vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas en España durante el periodo 1980-2001. **Bol ECEMC Rev Dismorf Epidemiol** V,1:56-96.

RODRÍGUEZ-PINILLA, E., MARTÍNEZ-FRÍAS, M. L. (2001): Principios básicos de teratología: Identificación de teratógenos en el ser humano (capítulo 2). En **"Fármacos y Embarazo"**. Ed. Asociación Española de Derecho Farmacéutico. Madrid

SMITH, D. W., CLARREN, S. K., HARVEY, M. A. (1978): Hypertermia as possible teratogenic agent. **J Pediatr** 92:878-883.

WARKANY, J. (1971): **Congenital malformations. Notes and Comments**. Year Book Medical Publishers, Inc. Chicago, IL.

WERLER, M M.: Teratogen update: smoking and reproductive outcomes. **Teratology** 1997;55:382-8.

Ocupaciones maternas

ABELL, A, JUUL, S, BONDE, J. P. (2001): Time to pregnancy among female greenhouse workers. **Scand J Work Environ Health** 26(2):131-136.

AHLBORG, G., Jr. (1995): Physical work load and pregnancy outcome. **J Occup Environ Med.** 37(8): 941-944.

ALFONSO, J, DE ÁLVAREZ, R. (1960): Effects of mercury on human gestation. **Am J Obstet Gynecol.** 80: 145-154.

AMIN-ZAKI, L. et al. (1976): Perinatal methylmercury poisoning in Iraq. **Am J Dis Child.** 130:1070-1076.

ARBUCKLE T. E., SEVER, L. E. (1998): Pesticide exposure and fetal death: a review of the epidemic literature. **Crit Rev Toxicol.** 28(3): 229-270.

BALDUCCI, J., RODIS, J. F., ROSENGREN, S., VINTZILEOS, A. M., SPIVEY, G., VOSELLER, C.: Pregnancy outcome following first-trimester varicella infection. **Obstet Gynecol.** 1992; 72:5-6.

BARISH, R. J. (1999): In-flight radiation: counseling patients about risk. **J Am Board Fam Pract.** 12(5): 422-423.

BLATTER, B. M., ROELEVELD, N., BERMEJO, E., MARTÍNEZ-FRÍAS, M. L., SIFFEL, C., CZEIZEL, A. E. (2000): Spina bifida and parental occupation: Results from three malformation monitoring programs in Europe. **Europ J Epid.** 16: 343-351.

BLATTER, B. M., ROELEVELD, N., ZIELHUIS, G. A., GABREELS, F. J., VERBEEK, A. L. (1996): Maternal occupational exposure and the risk of spina bifida. **Occup Environ Med.** 53(2): 80-86.

BURGESS, M. A.: Rubella reinfection—what risk to the fetus? **Med J Aust.** 1992; 156:824-825.

CEN, D., CHO, S. I., CHEN, C., WANG, X., DAMAKOSH, A. I., RYAN, L., SMITH, T. J., CHRISTIANI, D. C., XU, X. (2000): Exposure to benzene, occupational stress, and reduced birth weight. **Occup Environ Med.** 57(10): 661-667.

CENTERS FOR DISEASE CONTROLS AND PREVENTION (1998): Public Health Services task force recommendations for the use of antiretroviral drugs in pregnant women infected with HIV-1 for maternal health and for reducing perinatal HIV-1 transmission in the United States. **MMWR** 47:No.RR-2, pp.14-23.

CHEN, H., YANG, M., YE, S. (1992): A study of genotoxicity of cooking fumes from rapeseed oil. **Biomed Environ Sci.** 5: 229-235.

CHIANG, T. A., WU, P. F., KO, Y. C. (1998): Prevention of exposure to mutagenic fumes produced by hot cooking oils in Taiwanese kitchen. **Environ Mol Mutagen.** 31: 92-96.

CHIANG, T. A., WU, P. F., WANG, L. F., LEE, C. H., KO, Y. C. (1997): Mutagenicity and polycyclic aromatic hydrocarbon content of fumes from heated cooking oils produced in Taiwan. **Mutat Res.** 28: 157-161.

CORDIER, S., HA, M. C., AYME, S., GOUJARD, J. (1992): Maternal occupation exposure and congenital malformations. **Scand J Work Environ Health.** 18(1): 11-17.

DOYLE, P., MACONOCHE, N., ROMAN, E., DAVIES, G., SMITH, P. G., BERAL, V. (2000): Fetal death and congenital malformations in babies born to nuclear industry employees: report from the nuclear industry family study. **Lancet.** 356(9238): 1293-1299.

DOYLE, P., ROMAN, E., BERAL, V., BROUKES, M. (1997): Spontaneous abortion in dry cleaning workers potentially exposed to perchloroethylene. **Occup Environ Med.** 54(12): 848-853.

DUFF, P.: Hepatitis in pregnancy. **Semin Perinatol** 1998; 22:277-283.

DUNN, D., WALLON, M., PEYRON, F., PETERSEN, E., PECKHAM, C., GILBERT, R.: Mother-to-child transmission of toxoplasmosis: risk estimates for clinical counselling. **Lancet** 1999. 353:1829-1833.

ENDERS, G.: Varicella-zoster virus infection in pregnancy. **Prog Med Virol.** 1984; 29:166-196.

ENGELS, L. S., O'MEARA, E. S., SCHWARTZ, S. M. (2000): Maternal occupation in agriculture and risk of limb defects in Washington State 1980-1993. **Scand J Work Environ Health.** 26(3): 193-198.

ERKAN, T., KUTLU, T., CULLU, F., TUMAY, G. T.: A case of vertical transmission of hepatitis A virus infection. **Acta Paediatr** 1998; 87:1008-1009.

EUROPEAN COLLABORATIVE STUDY (1992): Risk factors for mother-to-child transmission of HIV-1. **Lancet** 339:1007-12.

Florack, E. I., Zielhuis, G. A., Pellegrino, J. E., Rolland, R. (1993): Occupational physical activity and the occurrence of spontaneous abortion. **Int J Epidemiol.** 22(5): 878-884.

FLORACK, E. I., ZIELHUIS, G. A., PELLEGRINO, J. E., ROLLAND, R.: Occupational physical activity and the occurrence of spontaneous abortion. 1993. **Int J Epidemiol.** 22: 878-884.

- FRIEDMAN, J. M. (1998): Teratogen update: anaesthetic agents. **Teratology**. 37(1):69-77.
- FUORTES, L., CLARK, M. K., KIRCHNER, H. L., SMITH, E. M. (1997): Association between female infertility and agricultural work history. **Am J Ind Med**. 31(4): 445-451.
- GARCÍA, A. M., FLETCHER, T., BENAVIDES, F. G., ORTOS, E. (1999): Parental agricultural work and selected congenital malformations. **Am J Epidemiol**. 149(1):64-74.
- GARCÍA, A. M., FLETCHER, T. (1998) Maternal occupation in the leather industry and selected congenital malformations. **Occup Environ Med**. 55(4): 284-286.
- GEEZE, D. S. (1998): Pregnancy and in-flight cosmic radiation. **Aviat Space Environ Med**. 69(11):1061-1064.
- GLOVER, D. D., y otros: Diagnostic considerations in intra-amniotic syphilis. **Sex Transm Dis**. 1985; 12:145-149.
- GONZÁLEZ, A., BRUGUERA, M., CALBO, F., MONGE, V., DAL-RÉ, R., COSTA, J., Y GRUPO ESPAÑOL DE ESTUDIO DE LAS HEPATITIS A.: Encuesta seroepidemiológica de prevalencia de anticuerpos antihepatitis A en la población adulta joven española. **Med Clin (Barc)** 1994; 103:445-448.
- GRAHAM, J. M, JR., EDWARDS, M. J., LIPSON, A. H., WEBSTER, W. S., EDWARDS, M. (1998): Gestational Hyperthermia as a cause for Moebius syndrome. **Teratology**. 37:461.
- HANKE, W., HAUSMAN, K. (2009). Reproduction disorders in woman occupationally exposed to pesticides. **Med Pr**. 51(3): 257-268.
- HARTIKAINEN, AL., SORRI, M., ANTONEN, H., y otros: Effect of occupational noise on the course and outcome of pregnancy. **Scand J Work Environ Health** 1994; 20:444-450.
- HERTZ-PICCIOTTO, I. (2000): The evidence that lead increases the risk for spontaneous abortion. **Am J Ind Med**. 38(3):300-309.
- HOFFMAN, D. M. (1986): Reproductive risks associated with exposure to antineoplastic agents: a review of the literature. **Hosp Pharm**. 21(10):930-932,936,940.
- JONES, K. L., JOHNSON, K. A., CHAMBERS, C. D.: Offspring of women infected with varicella during pregnancy: a prospective study. **Teratology**. 1993; 47:387.
- JONES, K. L., JOHNSON, K. A., CHAMBERS, C. D.: Offspring of women infected with varicella during pregnancy: a prospective study. **Teratology**. 1994; 49:29-32.
- KHATTAK, S., K-MOGHTADER, G., McMARTIN, K., BARRERA, M., KENNEDY, D., KOREN, G.: Pregnancy outcome following gestational exposure to organic solvents: prospective controlled study. **JAMA**. 1999; 281(12):1106-1109.
- KYYRONEN, P., TASKINEN, H., LINDBOHM, M. L., HEMMINKI, K., HEINONEN, O. P. (1989): Spontaneous abortions and congenital malformations among women exposed to tetrachloroethylene in dry cleaning. **J Epidemiol Community Health**. 43: 346-351.
- LAFORÉ, E. G., LYNCH, C. L. Jr.: Multiple congenital defects following maternal varicella: report of a case. **N Engl J Med**. 1947; 236:534-537.
- LALANDE, N. M., HETU, R., LAMBERT, J.: Is occupational noise exposure during pregnancy a high

risk factor of damage to the auditory system of the fetus? **Am J Ind Med** 1986; 10:427-435.

LAUMON, B., MARTIN, J. L., COLLET, P., BERTUCAT, I., VERNEY, M. P., ROBERT, E. (1996): Exposure to organic solvents during pregnancy and oral clefts: a case-control study. **Reprod Toxicol.** 10:15-19.

LI, S., PAN, D., WANG, G. (1994) Analysis of polycyclic aromatic hydrocarbons in cooking oil fumes. **Arch Environ Health.** 49: 119-122.

LINDBOHM, M. L., TASKINEN, H., SALLMEN, M., HEMMINKI, K. (1990): Spontaneous abortions among women exposed to organic solvents. **Am J Ind Med.** 17(4):449-4663.

LINDBOHM, M. L., ANTTILA, A. (1999): Reduced fertility among female wood workers exposed to formaldehyde. **Am J Ind Med.** 36(1):206-212.

LIPSCOMB, J. A., FENSTER, L., WRENSCH, M., SHUSTERMAN, D., SWAN, S. (1991): Pregnancy outcomes in women potentially exposed to occupational solvents and women working in the electronics industry. **J Occup Med.** 33(5): 597-604.

MARTÍNEZ-FRÍAS, M. L., BERMEJO, E., PRIETO, L. (1998): Maternal occupation in agriculture during pregnancy and congenital anomalies: A casecontrol study. **Int J Risk Saf Med.** 11:217-224.

MARTÍNEZ-FRÍAS, M. L., BERMEJO, E., RODRÍGUEZ PINILLA, E., PRIETO, L. (1998): Case-control study on occupational exposure to anesthetic gases during pregnancy. **Int J Risk Saf Med.** 11:225-231.

MARTÍNEZ-FRÍAS, M. L., BERMEJO, E., RODRÍGUEZ PINILLA, E., PRIETO, L. (1999): Exploratory case-control study on maternal occupation as cook during pregnancy and congenital defects. **Environ Epid Toxicol.** 1:148-152.

MARTÍNEZ-FRÍAS, M. L., GARCÍA MAZARIO, M. J., FEITO CALDAS. C., CONEJERO GALLEGU, M. P., BERMEJO, E., RODRÍGUEZ-PINILLA, E. (2001): High maternal fever during gestation and severe congenital limb disruptions. **Am J Med Gen.** 98: 201-203.

MATSUMOTO, H. et al. (1965): Fetal Minimata disease. **J Neuropath Exp Neurol.** 24: 563-574.

McMARTIN, K. I., CHU, M., KOPECKY, E., EINARSON, T. R., KOREN, G. (1998): Pregnancy outcome following maternal organic solvent exposure: a meta analysis of epidemiologic studies. **Am J Ind Med.** 34(3): 288-292.

MEDKOVA, J. (1991): Analysis of the health condition of the children born to the personnel exposed to cytostatics at an oncology unit. **Acta Univ Palacki Olomuc Fac Med.** 130:323-332.

METWALLI, A. G., BADAWY, A. M., EL BAGHDADI, L. A., EL WEHADY, A.: Occupational physical activity and pregnancy outcome. **Eur Obstet Gynecol Reprod Biol** 2001; 100:41-45.

QUELLET-HELLSTROM, R., STEWART, W. F. (1993): Miscarriages among female physical therapists who report using radio and microwave frequency electromagnetic radiation. **Am J Epidemiol.** 138(7):775-786.

PIERSON, L. L.: Hazards of noise exposure on fetal hearing. **Semin Perinatol** 1999; 20:21-29.

PLENGE-BONIG, A., KARMAUS, W. (1999): Exposure to toluene in the printing industry is

associated in subfecund women but not in men. **Occup Environ Med.** 56(7):443-448.

ROBERT, E.(1999): Intrauterine effects of electromagnetic fields – (low frequency, mid-frequency and microwave): review of epidemiologic studies. 59(4): 292-298.

ROELAND, A. S, BAIRD, D. D., SHORE, D. L., WEINBERG, C. R., SAVITZ, D. A., WILCOX, A. J. (1995): Nitrous oxide and spontaneous abortion in females dental assistants. **Am J Epidemiol** 141;531-538.

SAAVEDRA-ONTIVEROS, M. C., ARTEAGA-MARTÍNEZ, M., SERRANO-MEDÍNA, B., REYNOSOARIZMENDI, F., PRADA-GARAY, N., CORNEJO-ROLDÁN, L. R. (1996): Contaminación industrial con solventes orgánicos como causa de teratogénesis. **Salud Pública de Mexico** 38:3-12.

SALLMEN, M., LINDBOHRM, M. L., KYRONEN, P., NYKYRI, E., ANTTILA, A., TASKINEN, H., HEMMINKI, K. (1995): Reduced fertility among women exposed to organic solvents. **Am J Ind Med.** 27(5):699-713.

SCHARDEIN, J. L. (2000): **Chemically induced birth defects.** Marcel Dekker, Inc. New York.

SHAW, G. M, WASSERMAN, C. R., O'MALLEY, C. D., NELSON, V., JACKSON, R. J. (1999): Maternal pesticide exposure from multiple sources and selected congenital anomalies. **Epidemiology.** 10(1):60-66.

VALANIS, B., VOLLMER, W. M., STEELE, P. (1999): Occupational exposure to antineoplastic agents: self-reported miscarriage and stillbirths among nurses and pharmacists. **J Occup Environ Med.** 41(8):632-638.

VAN DER GULDEN, J. W. J., ZIELHUIS, G. A. (1989): Reproductive hazards related to perchloroethylene. **Int Arch Occup Environ Health.** 61:235-242.

VON MUNSER, M., HEDER, K. (1972): Results of the occupational, medical and technical inspection of dry-cleaning establishments. **Zbl Arbeitsmed.** 22: 133-138.

Ocupaciones paternas

APOSTOLI, P., BELLINI, A., PORRU, S., BISANTI, L. (2000): The effect of lead on male fertility: a time to pregnancy (TTP) study. **Am J Ind Med.** 38(3):310-315.

ARIBARG, A., SUKCHAROEN, N. (1996): Effects of occupational lead exposure on spermatogenesis. **J Med Assoc Thai.** 79(2):91-97.

CURTIS, K. M., SAVITZ, D. A., WEINBERG, C. R., ARBUCKLE, T. E. (1999): The effect of pesticide exposure on time to pregnancy. **Epidemiology.** 10(2):112-117.

DE CELIS, R., FERIA-VELASCO, A., GONZÁLEZ-UNZAGA, M., TORRES-CALLEJA, J., PEDRÓN NUEVO, N. (2000): Semen quality of workers occupationally exposed to hydrocarbons. **Fertil Steril.** 73(2):221-228.

DOYLE, P., MACONOCHE, N., ROMAN, E., DAVIES, G., SMITH, P. G., BERAL, V. (2000): Fetal death and congenital malformation in babies born to nuclear industry employees: report from the nuclear industry family study. **Lancet.** 356(9238):1293-1299.

- GRAJEWSKI, B., COX, C., SCHRADER, S. M., MURRAY, W. E., EDWARDS, R. M., TURNER, T. W., SMITH, J. M., SHEKAR, S. S., EVENSON, D. P., SIMON, S. D., CONOVER, D. L. (2000): Semen quality and hormone levels among radiofrequency heaters operators. **J Occup Environ Med.** 42(10):993-1005.
- KISTENSEN, P., IRGENS, L. M., DALTVEIT, A. K., ANDERSEN, A. (1993): Perinatal outcome among children of men exposed to lead and organic solvents in the printing industry. **Am J Epidemiol.** 137(2):134-144.
- LARSEN, S. B., JOFFE, M., BONDE, J. P. (1999): Pesticides and time to pregnancy among danish farmers. **Ugeskr Laeger.** 161(47):6480-6484.
- LEMASTERS, G. K., OLSEN, D. M., YIIN, J. H., LOCKEY, J. E., SHUKLA, R., SELEVAN, S. G., SCHRADER, S. M., TOTH, G. P., EVENSON, D. P., HUSZAR, G. B. (1999): Male reproductive effects of solvent and fuel exposure during aircraft maintenance. **Reprod Toxicol.** 13(3):155-156.
- LINDBOHM, M. L., HEMMINKI, K., BONHOMME, M. G., ANTTILA, A., RANTALA, K., HEIKKILA, P., ROSENBERG, M. J. (1991): Effects of paternal occupational exposure on spontaneous abortions. **Am J Public Health.** 81(8):1029-1033.
- PENKOV, A., TZVETKOV, D. (1999): Effect of vibrations on male reproductive system and function. **Cent Eur J Public Health.** 7(3):149-154.
- PLENGE-BONIG, A., KARMAUS, W. (1999): Exposure to toluene in the printing industry is associated with subfecundity in women but not in men. **Occup Environ Med.** 56(7):443-448.
- PRASAD, M. H., PUSHPAVATHI, K., DEVI, G. S., REDDY, P. P. (1996): Reproductive epidemiology in sulfonamide factory workers. **J Toxicol Environ Health.** 47(2):109-114.
- RATCLIFFE, J. M., SCHRADER, S. M., STEENLAND, K., CLAPP, D. E., TURNER, T., HORNING, R. W. (1987): Semen quality in papaya workers with long term exposure to ethylene dibromyol. **Br J Ind Med.** 44(5):317-326.
- ROWLAND, As. (1992): Reproductive effects of mercury vapor. **Fund Appl Toxicol** 19:326-329.
- SALLMEN, M., LINDBOHM, M. L., ANTTILA, A., KYRONEN, P., TASKINEN, H., NYKYRI, E., HEMMINKI, K. (1998): Time to pregnancy among the wives of men exposed to organic solvents. **Occup Environ Med.** 55(1):24-30.
- SALLMEN, M., LINDBOHM, M. L., ANTTILA, A., TASKINEN, H., HEMMINKI, K. (2000): Time to pregnancy among the wives of men occupationally exposed to lead. **Epidemiology.** 11(2):141-147.
- SALLMEN, M., LINDBOHM, M. L., NURMINEN, M. (2000): Paternal exposure to lead and infertility. **Epidemiology.** 11(2):148-152.
- STRUCKER, I., MANDEREAU, L., AUBERT-BERLEUR, M. P., DEPLAN, F., PARIS, A., RICHARD, A., HEMON, D. (1994): Occupational paternal exposure to benzene and risk of spontaneous abortion. **Occup Environ Med.** 51(7):475-478.
- TELISMAN, S., CVITKOVIC, P., JURASOVIC, J., PIZENT, A., GAVELLA, M., ROCIC, B. (2000): Semen quality and reproductive endocrine function in relation to biomar lead, cadmium, zinc and copper in men. **Environ Health Perspect.** 108(1):45-53.

THONNEAU, P., BUJAN, L., MUTIGNER, L., MIEUSSET, R. (1998): Occupational heat exposure and male fertility: a review. **Hum Reprod.** 13(8):2122-2125.

WINGREN, G., PERSSON, B. (1998): Male reproductive pattern in a glass producing area. **Int J Occup Med Environ Health.** 11(3):227-234.