

### EFFECTOS TERATOGENICOS DE LAS ENFERMEDADES ENDOCRINOLOGICAS

DR. PABLO BARBERO

Los agentes teratogénicos son todos aquellos factores ambientales que al actuar durante el embarazo pueden provocar un defecto congénito, entendiendo como tal a toda alteración estructural, funcional o metabólica, que resulta de un desarrollo prenatal anormal. Los defectos congénitos se presentan en el 3% al 5 % de los recién nacidos y son la segunda causa de muerte en niños menores de 5 años en nuestro país. Este grupo de enfermedades son de causa básicamente genética, ambiental (teratogénicos) o multifactorial (mixta); sin embargo aun no conocemos las causas de la mayoría de los defectos congénitos. Los agentes teratogénicos son un grupo muy heterogéneo e incluyen: medicamentos, infecciones, contaminantes, drogas de abuso, radiaciones ionizantes y enfermedades maternas, entre otros. Si bien existen criterios para establecer la teratogenicidad de factores ambientales en humanos; frecuentemente la información disponible es parcial y por lo tanto no podemos definir claramente los riesgos. Las fuentes de información provienen básicamente de estudios *in vitro*, estudios en animales o estudios en humanos. Los tests *in vitro* y los estudios en animales pueden orientar sobre posibles riesgos en humanos, sin embargo no podemos extrapolar en forma directa la información proveniente de los mismos. Los datos en seres humanos provienen de series de casos y de estudios epidemiológicos.

Las enfermedades endocrinológicas maternas o sus tratamientos representan un grupo de agentes ambientales que tiene importantes implicancias en el desarrollo embriofetal. Una de las enfermedades con mayor importancia en este grupo es la diabetes mellitas, dado que afecta a una de cada 200 mujeres en edad fértil. La embriopatía diabética incluye la alteración de diferentes órganos. La amplia variabilidad de los defectos observados indica que posiblemente el efecto teratogénico de la diabetes ocurra en un período muy precoz del desarrollo. En un estudio efectuado, con datos del Estudio Colaborativo Latinoamericano de Malformaciones Congénitas se ha observado que las malformaciones más frecuentes asociadas a la diabetes materna en nuestra población fueron las cardiopatías congénitas, identificándose también asociación significativa con otros defectos como agenesia renal, microcefalia y anomalías auriculares.

Las enfermedades tiroideas maternas, así como sus tratamientos, también pueden afectar seriamente el desarrollo embriofetal.

El hipotiroidismo materno no tratado durante el embarazo afecta el desarrollo cognitivo en la descendencia. Esta situación se ve muy agravada si el déficit de la función tiroidea es causado por un escaso aporte de yodo. La deficiencia de yodo es considerada uno de los factores teratogénicos con mayor implicancia en la salud pública mundial, siendo aun hoy una de las causas más frecuentes de retardo mental evitable.

Una situación que se observa ocasionalmente en la práctica asistencial es el uso de I131 con fines diagnósticos y eventualmente también terapéuticos en mujeres con embarazos inadvertidos. En estos casos puede afectarse la tiroides fetal por lo cual es necesaria una adecuada evaluación que incluya la dosimetría interna del radioisótopo.

Una situación menos clara es la que se presenta en el hipertiroidismo materno. Esta enfermedad ha sido asociada a ciertas alteraciones fetales: craneosinostosis, hidrops y aun óbito fetal. El tratamiento durante el embarazo debe realizarse con antitiroideos (metimazol o propiltiuracilo). Sin embargo, el uso principalmente de metimazol se ha asociado con la presencia de ciertos defectos congénitos en la descendencia: aplasia cutis, atresia de coanas, atresia de esófago, onfalocelo y retraso mental. Estas anomalías se han descrito en casos reportados pero no han sido detectadas en estudios epidemiológicos. Recientemente hemos efectuado un estudio de tipo caso-control con 61 niños afectados con atresia de coanas y un grupo control de 183 niños sin este defecto. El antecedente de hipertiroidismo materno tratado con metimazol se observó en 10/61 casos

y solo en 2/183 controles OR=17.75; CI95%=3.49-121.40). Si bien aun no se ha podido establecer cuál es el factor teratogénico (hipertiroidismo materno o metimazol), existen elemento para sospechar que posiblemente sea la enfermedad la asociada al menos con algunos de los defectos reportados.

La prevención primaria de los defectos congénitos debería ser una de las área prioritarias en salud reproductiva. El adecuado control y detección de patologías endocrinológicas en mujeres en edad fértil, así como la profundización de las investigaciones en el área permitirán una reducción en la prevalencia de los defectos congénitos en la población.

---

## **TOXICIDAD DE LOS CONTAMINANTES AMBIENTALES SOBRE LA FUNCION OVARICA**

DRA. ALICIA FALETTI

La supervivencia de una especie depende de la integridad de su sistema reproductivo. Los avances tecnológicos y científicos han extendido de manera significativa la vida y asimismo han mejorado la calidad de la misma. Pero concomitante con estos avances, el desarrollo industrial aportó demasiadas sustancias químicas de uso común que dañaron significativamente nuestro entorno. El impacto de muchas sustancias sobre el sistema reproductor se ha acentuado en los últimos años, sobre todo si tenemos en cuenta la significativa disminución en la tasa de fertilidad. El sistema reproductor es muy sensible a la acción de un agente tóxico, con algunas poblaciones más vulnerables que otras. Pero un organismo en desarrollo de cualquier especie, es indudablemente el principal blanco de un agente tóxico.

Los contaminantes orgánicos persistentes son sustancias químicas con diferentes estructuras que producen una gran variedad de efectos nocivos sobre la salud humana y animal. Los miembros de esta familia incluyen a los hidrocarburos aromáticos policíclicos (PAHs) y halogenados que son en su mayoría contaminantes industriales tales como los bifenilos policlorados (PCBs), dioxinas (PCDDs), bifenilos polibromados (PBBs), dibenzofuranos (PCDFs), ftalatos y muchos más. Son altamente tóxicos ya que son persistentes en el ambiente, lipofílicos y estables químicamente, sufren poca biotransformación, por lo que se bioacumulan en cualquier organismo y por lo tanto en la cadena alimentaria. Varios estudios confirmaron la presencia de PCBs, PCDDs y PCDFs en fluido folicular humano. Estos estudios revelaron que más de la mitad de las mujeres incluidas en programas de fertilidad estuvieron expuestas a niveles de contaminantes ambientales suficientes para ser detectados en suero y fluido folicular. Ni siquiera un recién nacido está libre de ellos. Están presentes desde el momento de la concepción ya que se transmiten a través de la placenta y la leche materna. La mayoría de estos compuestos producen cambios bioquímicos o respuestas tóxicas sobre la salud reproductiva, incluso a muy bajas concentraciones, por interaccionar con el receptor de los hidrocarburos aromáticos (AhR), presente en numerosos tejidos reproductivos incluyendo al ovario. La principal ruta de exposición humana de estos compuestos es a través de la ingesta de aguas o alimentos contaminados. La exposición a estos tóxicos ambientales puede comprometer severamente la función ovárica por uno o varios mecanismos posibles. Los sitios de acción incluyen el sistema hipotálamo-hipófisis con alteración del patrón de secreción normal de las gonadotropinas o en el ovario mismo afectando la maduración del oocito y/o directamente anulando al oocito mismo. Los mecanismos por el cual los contaminantes ambientales ejercen su acción tóxica sobre el oocito puede ser directa o indirecta alterando los distintos estadios de desarrollo por acción sobre las distintas células foliculares que protegen, nutren e interaccionan con el oocito. La pérdida de integridad de esas células foliculares puede comprometer la capacidad de mantener la viabilidad del oocito, bloquear la esteroidogénesis, la que a su vez altera el balance endócrino y llevar a la disfunción ovárica con la consecuente infertilidad. En algunos estudios, según la dosis utilizada, no se observó un efecto inmediato sobre la maduración del oocito, pero se observó claramente efectos negativos sobre la posterior fertilización o desarrollo embrionario de estos mismos oocitos. Por lo tanto para realizar una evaluación completa del riesgo de estos compuestos se necesita una exhaustiva investigación toxicológica sobre todas las etapas del desarrollo del oocito.