

## *Patología y puericultura prenatales según las más modernas adquisiciones*

Por el Dr. E. DE TONI JR.,  
(De Génova)

### PRIMERA PARTE

Durante la vida intrauterina, desde el momento de la amfimixis o copulación de los dos gametos, con la formación del huevo fecundado o cigote, se han distinguido convencionalmente 3 períodos consecutivos: el período del cigote, de unos 15 días de duración; el período del embrión, que se extiende hasta el final del tercer mes, y finalmente el período del feto, que se prolonga hasta el momento del nacimiento. Para que el feto, en el momento del nacimiento, pueda considerarse normal, es necesario que se realicen algunas condiciones, como son las siguientes: Es necesario que los gametos posean una carga nuclear normal en sus cromosomas, que no presenten aberraciones cromosómicas, como por ejemplo, las que producen las anomalías conocidas con los términos de mongolismo, síndrome de Turner, síndrome de Klinefelter, etc., y que no presenten tampoco deficiencias protoplásmicas. Pero además de las mutaciones hereditarias, los elementos sexuales pueden alterarse por diversas causas ambientales en el curso de su maduración, de modo que, ya antes de la fecundación, las perspectivas de desarrollo del nuevo organismo pueden hallarse comprometidas.

Es especialmente delicado el período que va desde la formación del cigote

hasta la formación de la blástula y a la diferenciación de las primeras hojas embrionarias. Este período dura unas dos semanas y se llama *período de blastogénesis*; está sujeto a numerosas posibles acciones desfavorables ambientales, todavía no bien conocidas, las cuales pueden actuar de modo irreparable sobre la modalidad de crecimiento y desarrollo del nuevo organismo. No es menos delicado el período siguiente, el de la organogénesis, que coincide poco más o menos con la fase embrionaria. Es en este período cuando los factores anormales que en él actúan pueden dar lugar a anomalías cuantitativas y cualitativas del crecimiento y del desarrollo, las cuales, aunque graves, no raras veces son compatibles con la vida. No se trata únicamente en este período de monstruosidades tan sólo, sino también de anomalías y malformaciones congénitas, a menudo aisladas en un solo órgano o aparato, pero también, otras veces, de localizaciones múltiples en órganos pertenecientes a las diversas hojas embrionarias.

Relativamente menos importante en este campo de las alteraciones del desarrollo aparece la patología del *período fetal*, ya que al final del tercer mes de la vida intrauterina los órganos más importantes del organismo están ya cons-

tituidos. Sin embargo, los agentes nocivos que ejercen su acción durante el período fetal o de perfeccionamiento, pueden producir detenciones o retardos del desarrollo, ya global o ya parcial, que pueden comprometer el futuro estado de salud del niño.

El período de la *blastogénesis* puede subdividirse en dos fases, cada una de las cuales dura una semana. El momento de conjunción de estas dos fases está constituido por la nidación del cigote, o sea la implantación de la blástula en el endometrio materno. Por consiguiente, pueden distinguirse una fase pre-nidativa y una fase post-nidativa. De la fase pre-nidativa no se sabe prácticamente nada. Lo único que se sabe es que para que la nidación se realice normalmente es preciso que exista una conveniente receptividad del endometrio, la cual se halla condicionada, no solamente por factores de orden local, sino también por factores generales de carácter hormonal. La nidación puede ser difícil o hasta imposible si existen previamente procesos inflamatorios (endometritis) o traumáticos (abortos previos, especialmente si fueron seguidos de raspado de la cavidad uterina); así mismo, las deficiencias hormonales maternas pueden ser causa de que no se formen aquellas modificaciones de la mucosa uterina indispensables para una buena implantación del huevo. Pero además de la receptividad del endometrio es igualmente indispensable la invasividad del cigote.

La nidación tiene normalmente como sede el endometrio de la parte posterior del útero, en su parte superior, muy poco por debajo del plano que pasa por los dos orificios tubáricos; pero en condiciones anormales, la blástula puede implantarse en otras partes del endometrio, por ejemplo: junto al ostium uterino, en cuyo caso se produce una pla-

centa previa, eventualidad relativamente frecuente. Menos frecuente es el embarazo tubárico, que generalmente ocurre hacia la mitad de la trompa. Generalmente el embarazo tubárico da lugar a la ruptura de la trompa, con muerte del embrión y gravísima hemorragia peritoneal materna, pero en casos raros el embrión puede sobrevivir, implantándose en el peritoneo y dando lugar a un embarazo abdominal secundario. También se han descrito casos en que la nidación ocurre en el ovario (embarazo ovárico) o directamente en el peritoneo (embarazo abdominal primitivo), aunque existen dudas sobre la veracidad de estos dos últimos casos. Todas estas formas se hallan reunidas en el grupo de embarazos extrauterinos, cuya frecuencia es relativamente considerable (cerca del 0.25% de todos los embarazos). Las causas del embarazo extrauterino pueden atribuirse a una escasa actividad motriz del cigote a una insuficiencia de las corrientes linfáticas intratubáricas, a procesos inflamatorios de la trompa (salpingitis, especialmente la gonocócica), capaces de obstaculizar el camino del huevo, etc. Cuando la nidación se verifica en un sitio anormal se produce, en la mayoría de las veces, la interrupción del embarazo con aborto precoz. Si ello no se produce, el embrión puede desarrollarse y llegar a la fase fetal, pero es muy posible que luego se produzcan anomalías del desarrollo. Por consiguiente, si se dedicara más atención al tratamiento de las endometritis y de las anexitis, se evitarían probablemente muchas nidaciones anómalas. Además, la práctica del raspado uterino, practicada con excesiva facilidad y no siempre por personas competentes, debería ser revisada de nuevo. La profilaxia del aborto, tanto accidental como habitual, tiene una gran importancia para evitar errores en la nidación.

Una vez llegado el huevo a la *fase embrionaria* (desde el 15º día de la gestación hasta el final del 3er. mes) y transformado, por lo tanto, en embrión, se encuentra viviendo en un medio totalmente líquido, formado en su inmensa proporción por líquido amniótico. El espacio ocupado por el líquido amniótico se encuentra atravesado por el cordón umbilical, que representa la única conexión entre el organismo fetal y el materno. En el cordón umbilical no existen fibras nerviosas; por eso, el sistema nervioso del embrión es totalmente independiente del de la madre. La única conexión existente entre ambos organismos es de naturaleza circulatoria. Es, por consiguiente, evidente, que las alteraciones del cordón umbilical, juntamente con las de la placenta, tendrán graves repercusiones sobre el embrión, tanto en su organogénesis como en su crecimiento global.

El líquido amniótico se renueva con notable velocidad; es decir, la parte acuosa del líquido se renueva totalmente en menos de tres horas. En condiciones patológicas se puede verificar un aumento del líquido amniótico (hidramnios) o una disminución del mismo (oligohidramnios). El hidramnios es relativamente frecuente ya que, según Macafee, se halla en el 1.25% de todas las gestaciones. Excepcionalmente el líquido amniótico puede aumentar de un modo agudo; sin embargo, casi siempre su aumento es gradual. El hidramnios va acompañado, con extraordinaria frecuencia de malformaciones congénitas (46%). En algunos casos se puede admitir que la malformación congénita sea la causa del hidramnios; por ejemplo, en la anencefalia el líquido segregado por los plexos coroideos pasa directamente a la cavidad amniótica, aumentando la cantidad del líquido amniótico. En otros casos, cuando existe una

atresia esofágica o duodenal, puede faltar la deglución del líquido amniótico y producirse también un hidramnios en consecuencia; pero contra esta hipótesis hay los numerosos casos de anomalías esofágicas y duodenales sin coexistencia de hidramnios. Ello no obstante, la existencia de un hidramnios debe hacer pensar siempre en primer lugar en una atresia esofágica o duodenal. En tales casos, la mejor prueba diagnóstica de confirmación es la prueba de Farber, que consiste en el análisis del meconio, ya que en caso de atresia no se hallan en él células epiteliales córneas ni pelos de lanugo. Aún prescindiendo de la coexistencia de malformaciones, las consecuencias del hidramnios sobre la vida intrauterina pueden ser múltiples; se calcula que el hidramnios es responsable de un 3% de las prematuridades y también se admite que el hidramnios aumenta el peligro de muerte del feto, antes del nacimiento, por anoxia.

Al oligohidramnios se atribuyen buena parte de los trastornos de crecimiento del feto, entre ellas las posiciones valgus o varas de las extremidades, la incurvación de las tibias, la plagiocefalia, la micrognatia, la atrofia cutánea, etc. En estos casos son las partes fetales las que se comprimen recíprocamente o que sufren la compresión de las paredes uterinas. Es cierto, así mismo, que las adherencias y las bridas amnióticas se observan con mayor frecuencia en los casos de oligohidramnios. Es dudoso, no obstante, que las amputaciones intrauterinas de las extremidades que a veces se observan cuando existen estas bridas, sean debidas a un simple fenómeno de constricción; por el contrario, parecen ser debidas a un mecanismo circulatorio y nutritivo más complejo. En algunos casos raros de oligohidramnios se halla una agenesia de los riñones fetales, a consecuencia de lo cual falta

una fuente importante de producción del líquido amniótico; pero en el mayor número de casos falta esta anomalía.

No hay que sobrevalorar las consecuencias que las *anomalías del cordón umbilical* puedan tener sobre el feto. El cordón umbilical está provisto de un estroma gelatinoso, muy abundante por cierto, que le permite soportar torsiones muy complicadas sin que por ello los vasos sufran compresiones. En raras ocasiones, sin embargo, aparece un feto muerto a consecuencia de nudos del cordón. Más graves son los efectos de la procidencia del cordón, pero éstos fenómenos se realizan ya intrapartum.

Las alteraciones morfológicas y las irregularidades funcionales de la *placenta* son de extraordinaria importancia. Generalmente se considera que la eficiencia de una placenta es proporcional a su peso, ya que los recién nacidos voluminosos tienen placentas voluminosas, y a la inversa. Pero en realidad mucho depende del grado de madurez alcanzado por el feto, ya que los prematuros suelen tener una placenta voluminosa, mientras que ésta parece anormalmente pequeña en los hipermaduros. De todos modos, el peso y las dimensiones de la placenta no pueden tomarse como elementos de juicio respecto a su eficacia funcional, ya que pueden existir placentas pequeñas y muy eficientes, y a la inversa. En diversas enfermedades pueden observarse las repercusiones nocivas de las alteraciones placentarias sobre el feto; tal sucede en la sífilis en la hidropesía placentaria a consecuencia de una incompatibilidad materno-fetal, y en la toxemia gravídica. Estas alteraciones placentarias suelen consistir en arteritis o en infartos. Es interesante hacer notar que estas mismas lesiones pueden observarse en los procesos de simple senescencia de la placenta, en el curso de la hipermadu-

rez fetal, lo que indica la necesidad de actuar oportunamente para provocar el parto como medida profiláctica.

Cuando una *infección* ataca el organismo materno pueden considerarse cinco posibilidades: 1a. El agente infeccioso pasa la barrera placentaria y provoca la muerte del fruto de la concepción, el cual es seguidamente expulsado (aborto, mortinato) o, en casos excepcionales, queda retenido, sufriendo una regresión orgánica; 2a.: el agente infeccioso pasa la barrera placentaria invadiendo el fruto de la concepción pero sin matarlo; sin embargo, dicho fruto de la concepción queda alterado en su crecimiento y desarrollo en sentido cualitativo (monstruosidades, anomalías, malformaciones múltiples o aisladas) o cuantitativo (auxopatías embrionarias o fetales); 3a.: El agente infeccioso no consigue pasar la barrera placentaria, pero la enfermedad materna repercute igualmente sobre el crecimiento y desarrollo del feto; y 5a.: El agente infeccioso no pasa la barrera placentaria y el organismo embrionario o fetal continúa normalmente su desarrollo y crecimiento, a pesar de la enfermedad materna. Entre las enfermedades infecciosas que pueden atacar a la mujer grávida pueden distinguirse cuatro grandes grupos: las infecciones protozoarias, las fúngicas, las bacterianas y las víricas.

Entre las *infecciones protozoarias* ocupa el primer lugar la *sífilis*, la cual invade al feto en la segunda mitad del embarazo. Si la mujer es infectada durante la gestación, el feto también queda, por lo general, infectado. Únicamente en los casos en que la infección materna tiene lugar durante las seis últimas semanas de la gestación, el feto suele salir indemne. Entre las localizaciones de la sífilis fetal, las que tienen mayor repercusión sobre el crecimiento

son indudablemente las ósteocondritis de las extremidades. Se pueden añadir a ellas las formas de verdadero enanismo luético, en cuya génesis, las ósteocondritis toman parte, pero que también dependen de trastornos dismetabólicos debidos a las alteraciones hepáticas y, finalmente, asimismo de trastornos endocrinos, debidos a alteraciones directas o indirectas de algunas de las glándulas de secreción interna (las endocrínicas sifilíticas de los autores franceses). Pero también se han descrito otros casos de sífilis congénita en los que el crecimiento se presenta paradójicamente aumentado, tanto que los fetos luéticos al nacer, pueden aparecer con proporciones gigantescas (gigantismo fetal luético), o al menos con proporciones notablemente más elevadas que en los fetos normales (megalosomia fetal luética). Probablemente ello es debido a un trastorno endocrino provocado por la infección luética.

El diagnóstico de *paludismo* congénito será seguro si se puede demostrar la presencia del plasmodio en la sangre del cordón umbilical, en la sangre periférica de un recién nacido o en los órganos de un feto muerto. En otro caso se puede afirmar la existencia de un paludismo contraído durante la vida fetal cuando: 1o.: El parásito que ha dado lugar a los accesos palúdicos maternos durante la gestación es de la misma especie que el que se descubre en la sangre periférica del lactante; 2o.: Cuando el recién nacido, además de presentar el parásito en sangre periférica, presenta otros síntomas de paludismo (anemia, esplenomegalia, etc.); y 3o.: Cuando, demostrada la existencia del parásito en sangre periférica, se sabe que el parto y el período neonatal tuvieron lugar en una región no palúdica. Según los autores, la frecuencia del paludismo fetal oscila entre un 0,03% y un 10%, según

las regiones. Según Jones, la malaria fetal sería muy rara entre los hijos de las indígenas de dichas zonas. Las tres especies del plasmodio patógeno para el hombre pueden transmitirse de la madre al feto, pero el *plasmodium falciparum* es el que se transmite con mayor frecuencia.

Ha quedado demostrada la transmisión del protozooario de la *toxoplasmosis*, de la madre infectada al feto por vía transplacentaria. Es interesante hacer notar que cuando la enfermedad se adquiere en la edad adulta transcurre en forma leve y muchas veces inaparente; por consiguiente, no es fácil el diagnóstico de esta enfermedad en la mujer gestante. Por el contrario, cuando el *toxoplasma gondii* invade el fruto de la concepción, las consecuencias son casi siempre gravísimas y hasta pueden llegar a ser incompatibles con la vida. Cuando la toxoplasmosis ataca al embrión sobreviene la muerte de éste, sin excepción, seguida de su expulsión. Sin embargo, en los recién nacidos afectados de toxoplasmosis no se encuentra una proporción mayor de malformaciones que la que se encuentra en los demás recién nacidos, por otra parte sanos. Entre los recién nacidos afectados de toxoplasmosis son frecuentes los casos de prematuridad, de inmadurez (debilidad congénita) y de mortalidad precoz, en el período neonatal o durante los primeros meses de la vida. Las manifestaciones clínicas de la toxoplasmosis dependen principalmente de la localización del protozooario en el encéfalo, donde provoca una encefalitis necrótica diseminada, con la consiguiente granulomatosis y tendencia a la calcificación de los focos necróticos; se presentan, por lo tanto, síntomas neurológicos de tipo ya hiperquinético ya hipokinético, con hidrocefalia, generalmente asimétrica, etc. También son muy importantes las

localizaciones oculares, en forma principalmente de coriorretinitis pigmentaria, microftalmía o atrofia óptica. Las otras eventuales localizaciones son de mucha menor importancia. La toxoplasmosis fetal es, afortunadamente, una enfermedad muy poco frecuente si se tiene en cuenta el número elevadísimo de mujeres afectadas de toxoplasmosis inaparente. Como que la parasitemia es de breve duración y la enfermedad deja una inmunidad permanente, los hijos nacidos después de la fase activa de la toxoplasmosis no quedan afectados por ella. Todo ello demuestra lo difícil que resulta la puericultura prenatal, respecto a la toxoplasmosis. La prueba de Sabin-Feldman permite no sólo hacer el diagnóstico de la infección, sino que expresa el estado de actividad de la enfermedad.

La infección intrauterina por parte del *trypanosoma gambiense* o por el *schizotrypanum cruzi*, causante este último de la enfermedad de Chagas, son eventualidades muy raras, ya que ninguno de estos tripanosomas son capaces de pasar una placenta intacta. Tampoco existen casos descritos de transmisión intrauterina de *tricomonirosis*, *leishmaniosis*, *lamblíasis* ni *amebiasis*. En cambio, en la *pneumocistosis carinii* ya es más discutible si la enfermedad tiene lugar intra o extrauterinamente; es muy posible que una madre portadora de *pneumocystis* contagie al niño en el momento del parto. La *pneumocistosis* se presenta casi exclusivamente en niños inmaduros y en distróficos, y produce en ellos neumopatías gravísimas, con frecuencia mortales.

Con las leptospiras, al revés de lo que ocurre con los treponemas, sólo excepcionalmente ocurre que los parásitos pasen de la madre al feto. Lo mismo ocurre con las *borrelias*; debe admitirse que las *borrelias*, en general, no son ca-

paces de atravesar una placenta normal.

De todas las *micosis* más notables desde el punto de vista de la patología humana puede decirse que no existe un sólo caso descrito de transmisión del hongo patógeno de la madre al feto. Ello puede aplicarse, por consiguiente, a la *actinomicosis*, *nocardiosis*, *criptococosis*, *histoplasmosis* y *candidiasis*.

El problema de las *infecciones bacterianas* del feto ya tiene mucha mayor importancia. La *infección tuberculosa fetal*, hoy día aceptada como posible, puede verificarse según dos modalidades: por vía hematógena, a través de la placenta y de la vena umbilical, o por vía amniótica, a consecuencia de aspiración o deglución de líquido amniótico infectado. En el primer caso preexiste una tuberculosis placentaria; en el segundo caso tiene que existir una tuberculosis de la decidua con ruptura de los focos tuberculosos en la cavidad amniótica y consiguiente diseminación. La infección tuberculosa se difunde con extrema rapidez por el organismo fetal, de modo que resulta difícil determinar cuál fue la vía de procedencia del germen. En la mayoría de los casos se han hallado las lesiones más graves y más extensas en el hígado, lo que permite suponer que la infección haya tenido lugar por vía transplacentaria. Por otra parte, las infecciones intrabronquiolares es evidente que derivan de la aspiración del líquido amniótico infectado. Finalmente, en otros casos se descubren lesiones primarias principalmente en el intestino, las cuales derivan, verosímelmente, de la ingestión de un líquido amniótico bacilífero.

Aunque el *micobacterium de la lepra* es muy afín al de la tuberculosis, en la cuestión de la transmisión transplacentaria se comporta de un modo diferente, ya que, contrastando con la gran rareza de dicha transmisión cuando se

trata de tuberculosis, en la lepra dicha transmisión ocurre aproximadamente en el 25% de los casos.

La *listeriosis* se puede encontrar en el feto y en el recién nacido, caracterizada por la presencia de mononucleosis y de focos necróticos y granulomatosos, de tipo miliar, difusos y abundantes, especialmente en el hígado, en las suprarrenales y en el bazo, pero también evidentes en los pulmones, en las meninges y en la mucosa del aparato digestivo. El diagnóstico puede sospecharse por la presencia de diminutos nódulos cutáneos o por la existencia de un exantema papuloso, roseoliforme, a veces hemorrágico hasta tal punto que puede simular el que aparece en el síndrome de Waterhouse-Friederichsen. El hombre adulto es muy resistente a las infecciones por listerias, con la ocasional excepción del sistema nervioso central, lo que explica los raros casos de meningoencefalitis por listerias, descritas en el adulto; más receptivo parece ser el aparato urogenital durante el embarazo. En todo caso, cuando esto sucede, la mujer gestante se halla afectada de una verdadera bacteriemia y, como consecuencia de ella, la listeria puede penetrar en el organismo fetal a través de levisimas lesiones de la placenta. En el feto, la listeria se multiplica enormemente determinando una infección, generalmente muy grave, que produce su muerte y el aborto. En ciertos casos el feto nace todavía vivo pero fallece rápidamente con una sintomatología proteiforme (cianosis, disnea, convulsiones, estado comatoso, hepatoesplenomegalia, *i c t e r i c i a* exantema y leucocitosis neutrófila). Esto ocurre al menos en aquellos casos en que no se ha efectuado oportunamente el diagnóstico y no se ha podido aplicar rápidamente el tratamiento apropiado. En general, la listeria es muy sensible a la acción de las sulfamidas, de la

penicilina y de la estreptomycin. El empleo asociado de estos medicamentos ha hecho que en estos últimos años la mortalidad fetal por listeriosis, que era del 100%, haya descendido al 40%. Para lograr una buena profilaxia prenatal de la listeriosis se debería proceder sistemáticamente en el último período de la gestación a un cultivo de la orina y de las mucosidades vaginales. Estos análisis deberían de ser repetidos especialmente en los casos de aborto habitual que, a menudo, coinciden con una infección crónica latente por listerias de los genitales externos. Todo aborto habitual debe hacer pensar en la posibilidad de una listeriosis si no se observa ninguna causa de orden ginecológico. En los casos dudosos se ha propuesto la búsqueda en el plasma de la gestante de una posible sensibilización a la listeria, mediante pruebas de aglutinación o de desviación del complemento, pero los resultados no son siempre veraces.

En las *infecciones tifoideas* la placenta se inhibe muchas veces en sus funciones y resulta insuficiente para las necesidades vitales del feto, lo que explica la frecuencia del aborto en dichos casos de embarazo complicado con fiebre tifoidea, que, según Stevenson, llega al 70%. Es interesante hacer notar que el aborto sobreviene hacia el final de la infección tifoidea o incluso durante la convalecencia. También se han encontrado en los órganos fetales enterobacterias, como la *salmonella paratyphi B*, los *bacilos disintéricos* o el *colibacilo*, pero la casuística en tales casos es mucho más escasa de lo que sucede cuando se trata del bacilo de Eberth.

La infección del feto por parte del vibrión colérico ha sido demostrada sin ningún género de dudas. Por otra parte, Vincent ha indicado la posibilidad de que la mujer gestante quede infectada por un vibrión que provoca una

epizootia en los bóvidos y en los óvidos. Se trataría del *vibrio fetus*, que se ha podido aislar en la sangre de los fetos abortados y de los prematuros.

Mientras entre los animales domésticos la *brucelosis* provoca constantemente el aborto, en lo que respecta a la especie humana se puede considerar como rarísima la transmisión de la madre al feto.

En cuanto a las *pasteurelosis*, la transmisión de la peste de la madre al feto no se ha descrito y la de la *tularemia* debe considerarse como excepcional.

Respecto al *carbunco* no se ha podido demostrar la transmisión del *bacillus anthracis* de la madre al feto; en cambio no puede decirse lo mismo de los *gérmenes anerobios*, que dan lugar a la gangrena gaseosa. En estos casos es posible hacer el diagnóstico antes de la expulsión del feto, por medio de la radioscopia, la cual pondrá en evidencia las enormes formaciones gaseosas en el interior del feto.

El paso de *estafilococos* de la circulación materna a la fetal, con la consiguiente estafilococcemia fetal, es una eventualidad rara, pero bien demostrada. Lo mismo puede decirse de los *estreptococos hemolíticos* en casos de escarlatina y especialmente los casos, no muy raros, de erisipela fetal. También se han descrito casos de *neumococcemia fetal*. En cambio no se sabe de ningún caso de infección fetal por *gonococos* o por *meningococos*. Tampoco se han descrito casos de infección fetal debidos a los *haemophilus*, el *influenzae* y el *pertussis*. En la *difteria* y en el *tétanos*, como que son dos enfermedades que no producen bacteriemia, es evidente que no habrá tampoco infecciones fetales por su causa.

El descubrimiento de las *embriopatías víricas* ha hecho una verdadera revolución en el campo de la patología

prenatal. La primera y más importante de todas ellas es la embriopatía *rubeólica*, caracterizada por la aparición de malformaciones diversas en el embrión, siendo las más frecuentes la catarata, las cardiopatías y la sordomudez, en asociación o por separado. El interés despertado por la embriopatía rubeólica ha traído como consecuencia la investigación de la posibilidad de aparición de otras embriopatías en las demás enfermedades de origen vírico, como el *sarampión*, la *viruela*, la *varicela*, el *herpes simple*, la *parotiditis epidémica*, la *poliomielitis*, la *hepatitis epidémica*, la *gripe*, etc. Hay que temer siempre por la suerte del embrión en todos los casos de erubéola materna. Además de las malformaciones ya reseñadas atribuibles a la rubéola existen otras como el retraso del crecimiento somático, la asociación de catarata con microftalmia, la seudoretinitis pigmentaria (que ocurre en los casos de infección rubeólica pasados ya los tres primeros meses de la gestación), las alteraciones de la formación de los dientes, la microcefalia y, más raramente, la hidrocefalia, la oligofrenia, generalmente leve, etc.

La posibilidad de que el virus del *sarampión* produzca una embriopatía es muy dudosa. En cambio, parece ser que tanto la *varicela* como la *vacuna* pueden producir embriopatías que generalmente causan la muerte del feto. Respecto a la viruela no se tienen datos suficientes. Recientemente se han descrito algunos casos de embriopatía *zosteriana* (un caso de agenesia del cuerpo calloso, otro de artrogriposis múltiple y otro de cardiopatía). El *herpes simple* puede dar lugar en el feto a lesiones muy graves, a menudo mortales, caracterizadas por un exantema vesicular difuso, hepatomegalia, esplenomegalia y a veces ictericia; a la autopsia se encuentran focos necróticos en varios órganos,

con infiltraciones inflamatorias perifocales y presencia de inclusiones nucleares típicas. No se conocen casos de embriopatías causadas por el *megalenterito*, el *exantema crítico*, el *tifus exantemático*, la *enfermedad de Brill*, el *tifus murino* o la *fiebre botonosa mediterránea*. De *mononucleosis infecciosa* se conoce un solo caso, descrito por Leary, en que el feto presentaba apnea y cianosis, y falleció al segundo día; a la autopsia se descubrió una hipoplasia del corazón izquierdo y de la aorta, con hipertrofia del ventrículo derecho y endocarditis en estado cicatricial. No se conocen embriopatías debidas a la *linforreticulosis infecciosa*, a la *linfocitosis infecciosa*, ni al *linfogranuloma venéreo*.

La *hepatitis viral*, cuando ataca a la mujer grávida, al final del embarazo, tiene una gran tendencia a causar un parto prematuro; aparte de ello da lugar a diversos tipos de embriopatía, la más importante de las cuales sería una hepatitis fetal que evolucionaría rápidamente hacia la cirrosis.

La llamada *enfermedad citomegálica* no constituye probablemente una sola entidad, sino que puede ser consecuencia de diversas infecciones virales, que tienen como característica común la de dar lugar a la presencia de voluminosas inclusiones acidófilas situadas preferentemente en el núcleo de las células epiteliales; a veces se encuentran también en el protoplasma algunas inclusiones basófilas. La acción patógena de esta enfermedad queda limitada a la época fetal y neonatal. El cuadro patológico de la enfermedad citomegálica se define por tres tipos de lesiones: hipertrofia de las células de algunos órganos, presencia de cuerpos de inclusión intranucleares y presencia de cuerpos de inclusión protoplásmicos. Las células hipertrofiadas tienen unas dimensiones del doble al cuádruplo de las células normales. La

inclusión intranuclear es única; las inclusiones protoplásmicas son varias y pueden llegar a ser hasta una veintena. Los órganos más frecuentemente atacados por la enfermedad citomegálica son, por orden de frecuencia, las glándulas salivares, el páncreas, el hígado, el intestino, la mucosa del aparato respiratorio, los riñones y el cerebro. El cuadro clínico, en el recién nacido, es muy parecido al de la enfermedad hemolítica neonatal, con ictericia, eritroblastemia y hepato-esplenomegalia, pero también se presentan en la enfermedad citomegálica formas pulmonares, muy parecidas a la neumonitis intersticial plasmocelular, y otras formas cerebrales, renales y gastrointestinales. Raras veces es posible el diagnóstico durante la vida, por medio del examen de las células de la mucosa bucal y del sedimento urinario. En la especie humana es muy frecuente la transmisión de la enfermedad al feto, por vía transplacentaria, como lo demuestra el gran número de prematuros y de recién nacidos a término, en cuya autopsia se hallan las inclusiones típicas de la enfermedad citomegálica. No cabe, pues, la menor duda de que el organismo humano inmaduro es particularmente susceptible a esta infección viral. En el adulto la infección transcurre de un modo inaparente.

Nada se sabe de la posible transmisión al feto del virus del *resfriado común*. En cuanto al virus de la *gripe*, hay que tener en cuenta que este agente patógeno varía enormemente de una a otra epidemia y, por lo tanto, la experiencia que pueda tenerse de una de estas epidemias no podrá aplicarse a otra. Si tomamos como ejemplo la epidemia de gripe de 1918, encontraremos que en aproximadamente el 25% de los casos de gripe en gestantes se produjo la interrupción del embarazo. Esto en los casos no complicados, porque en los

complicados con neumonía dicha cifra sobrepasa el 50%. En cambio, en la epidemia de *gripe asiática* de 1957 las consecuencias no fueron, ni mucho menos, tan graves como en la del 1918. Pero todo ello puede ser simplemente la consecuencia de la gravedad de la enfermedad materna y nada dice sobre la transmisión del virus al embrión o feto. Sin embargo, en la epidemia de 1957 se observó un 7% de malformaciones congénitas en las mujeres que se vieron atacadas de gripe asiática durante los tres primeros meses del embarazo. Estas malformaciones consistían casi exclusivamente en alteraciones del sistema nervioso central, especialmente la anencefalia. Cuando la infección gripal ataca a la madre en el último período de la gestación, el virus ataca en el feto el sistema respiratorio, en lugar del sistema nervioso central, igual que en el hombre adulto.

Nada se sabe de la transmisión al feto de una infección materna por *adenovirus*. Respecto a la *ornitosis*, Giroud observó una proporción bastante notable de abortos en las gestantes que se hallaban entre la mitad del segundo mes y la mitad del cuarto, en ocasión de una epidemia de psitacosis. Las investigaciones serológicas confirmaron la existencia de un nexo causal entre ambos fenómenos. No se sabe nada absolutamente cierto respecto a la *fiebre Q*, pero parece ser que es posible la transmisión de la rickettsia causal por vía transplacentaria.

No parece ser que el virus de la *parotiditis epidémica* pueda traspasar la barrera placentaria, pero a pesar de ello se han descrito varios casos de malformaciones fetales en los hijos de mujeres atacadas de parotiditis epidémica durante los primeros meses de la gestación. En la mujer gestante afecta de *poliomielitis* se produce el aborto en un

47% de los casos si la poliomielitis ha sido contraída durante el primer trimestre del embarazo, un 11% si en el segundo, y un 4% si en el tercero. Por otra parte, se han descrito casos de embriopatía poliomiélica análogos a los de la rubeólica, aunque en mucha menor proporción que en esta última enfermedad. Parece ser que el virus poliomiélico puede traspasar la barrera placentaria y es seguro que el *virus de Coxsackie* la traspasa. Este virus puede dar lugar en el feto a miositis y miocarditis. No se sabe nada de la transmisibilidad al feto de los *virus ECHO* y muy poco respecto al virus de la *encefalitis letárgica*, el cual, según se desprende de lo poco que se sabe, podría ser transmitido al feto. En cuanto a las diversas *neuraxitis por artrópodos* (encefalitis japonesa B, enfermedad australiana X, encefalitis americana de Saint Louis, encefalitis equina occidental, oriental y venezolana, louping-ill, encefalitis rusa y centro-oriental) sólo merece mencionarse respecto a las posibilidades de infección prenatal la encefalitis equina occidental. De las otras se carece totalmente de información. El virus de la *coriomeningitis linfocitaria* parece que se puede transmitir por vía diaplacentaria. Y, finalmente, del *virus de la rabia* nada se sabe en concreto.

#### SEGUNDA PARTE

Se ha demostrado que a través de la placenta humana pasan los *anticuerpos* homólogos, pero no los heterólogos. Así si a una gestante se le administra, por ejemplo, suero antidiftérico de origen equino o bovino, no se encuentran antitoxinas en el feto, mientras que si la madre ha superado la difteria la antitoxina elaborada por ella activamente pasa al feto. También pueden pasar a través de la placenta las *antihemolisinas* (antiestreptolisina y antiestafilolisina), anticuerpos víricos (del saram-

pión, de la poliomiélitis y del herpes simple) y algunos anticuerpos fijadores del complemento (de la gripe, de la parotiditis epidémica y de la toxoplasmosis). Otros anticuerpos pasan con cierta dificultad, como los anticuerpos *anti-shigella*, *anti-hemophilus influenzae* y *antihemophilus pertussis*. Finalmente, hay una tercera categoría de anticuerpos que, aún estando presentes en el organismo materno no pasan o pasan en cantidades mucho mayores hacia el final de la gestación. El típico ejemplo de ello lo tenemos en la incompatibilidad Rh. Incidentalmente, hay que hacer notar que de la madre al feto no pasan nunca anticuerpos contra los alérgenos no infecciosos (pólenes, etc.). En consecuencia, no se puede admitir la existencia de una transmisión de la madre al feto de un estado alérgico. En el feto no existen estados de sensibilización alérgica; ésta, cuando ocurre, sobreviene siempre después del nacimiento. Por otra parte, el feto, por razón de su inmadurez, es incapaz de producir anticuerpos naturales.

En la era pre-insulínica las mujeres diabéticas eran estériles en la proporción del 94%. Desde la introducción de la insulina el fenómeno de la esterilidad de la mujer diabética se atenuó muchísimo, pero ha quedado sustituido por la aparición de una elevada proporción de abortos, de mortinatos, de prematuros y de débiles congénitos, mientras que, por otra parte, los nacidos a término de madre diabética presentan un elevado índice de morbilidad y de mortalidad. Por todo ello, Mayer y Kloos hablan de "embriopatía diabética" en estos casos. Desde el punto de vista clínico, los elementos constitutivos de esta embriopatía serían el peso excesivo del feto (megalosomía), el edema del tejido celular subcutáneo, la eritroblastemia, la hipoglucemia, la hipo-

potasemia y la hiponatremia. Sólo en un 12% se presentan verdaderas malformaciones, que pueden interesar a cualquier órgano, pero con preferencia al corazón. Varios autores atribuyen la patogenia de la embriopatía diabética a un trastorno endocrino materno, consistente en una hiposecreción de estrógenos, acoplada a una hipersecreción de hormonas gonadotropas de origen placentario. Esta noción tiene una gran importancia práctica, ya que gracias a un oportuno tratamiento hormonal durante la gestación sería posible reducir la mortalidad de los hijos de las diabéticas de un 50% a un 15%. El trastorno hormonal materno influiría, a través de la hipófisis fetal, sobre el crecimiento (y por ello habría una megalosomía), sobre el páncreas (hiper-insulinismo), sobre las suprarrenales (hiper-corticismo), y sobre las gonadas (hiper-foliculinismo). El hipercorticismo daría lugar a su vez al edema y a la hipopotasemia. Sin embargo, está todavía oscura la patogenia de la eritroblastosis. En los dos tercios de los recién nacidos, hijos de madres diabéticas, y que mueren a poco de nacer, se encuentran atelectasias y membranas hialinas pulmonares.

Son particularmente importantes las gestosis de la segunda mitad del embarazo en cuanto pueden tener serias repercusiones sobre el estado del feto. Estas gestosis pueden dividirse en tres tipos: la forma hipertensiva-albuminúrica-edematosa, el síndrome pre-eclámptico y el síndrome eclámptico. Mientras el pronóstico materno se ha reducido actualmente a una benignidad tal que prácticamente no produce mortalidad, en el feto el pronóstico sigue siendo grave, de modo que la mortalidad fetal viene a ser aún de un 16%. Únicamente en el 35% de los casos de gestosis materna se obtiene un parto a término. En un tercio de los casos, además

de los síntomas propios de un trofismo trastornado, se hallan manifestaciones clínicas graves con síndromes asfícticos o toxiinfecciosos. El mayor peligro para el feto lo constituyen las formas hipertensivas y eclámpticas. Aparte del tratamiento medicamentoso de la gestosis, la mejor profilaxia para el feto consiste en la cesárea.

Es dudosa la acción del *hipertiroidismo* materno sobre el embrión o feto. Lo mismo puede decirse del *hipotiroidismo*, excepto en los casos más graves, no sujetos a tratamiento sustitutivo, en cuya circunstancia el pronóstico fetal es también muy grave.

Es interesante la observación de que las *madres tratadas con cortisona* durante los primeros meses de la gestación pueden tener con relativa frecuencia hijos afectos de paladar hendido. Ello hace suponer a De Toni que un *stress materno*, ya sea súbito, ya gradual, puede dar lugar, por medio de una inmediata o sucesiva liberación de hormonas corticoideas, a la aparición de malformaciones congénitas. Por consiguiente, se podría admitir que una fuerte emoción sufrida por la madre durante los primeros meses del embarazo actuara en sentido teratógeno, y así quedaría confirmada y revalorizada una antigua creencia popular.

La noción de que la *administración de progesterona* durante la gestación puede provocar la masculinización de los genitales externos de los fetos femeninos es muy reciente. Efectos análogos pueden observarse con la *administración de andrógenos* y hasta con la de los llamados *esteroides anabolizantes*, aun cuando se tomen por vía oral. Las alteraciones observadas en las niñas masculinizadas intrauterinamente son de varios tipos: Se presenta una fusión de los grandes labios, que toman un aspecto escrotal cuando la madre ha sido tra-

tada con dichas hormonas antes de la décimotercera semana de la gestación. Si dicho tratamiento se realizó más tarde, se observa un gran aumento de volumen del clítoris, que puede simular un pene. En ciertos casos la cosa está tan trastornada que sólo la determinación del sexo cromatínico permite el establecimiento del sexo exacto de estos pseudohermafroditas. Las investigaciones efectuadas con testosterona marcada han demostrado que esta hormona pasaba a través de la placenta a la circulación fetal humana.

Las *radiaciones actínicas*, ya sean de tipo ionizante (partículas radiactivas procedentes de los rayos X, de elementos radiactivos, de isótopos radiactivos, de desintegraciones atómicas industriales o estratégicas) o de tipo no ionizante (rayos ultravioletas), pueden actuar sobre el soma materno, sobre las gonadas maternas, sobre el soma del embrión y sobre las gonadas del embrión. Según R u g h, el período de máxima radiosensibilidad para el feto es el comprendido entre el 8º y el 38º días de la gestación. Pasado el día 38º son necesarias dosis más elevadas para provocar anomalías fetales o embrionarias. Mientras que una neurona adulta puede tolerar hasta 10,000 r, el neuroectodermo embrionario sólo tolera unas 400 r, y el neuroblasto en vías de transformación no tolera más de 40 r. Lo que se aplica al neuroblasto puede aplicarse igualmente al mioblasto, al osteoblasto, al eritroblasto, etc. Hay que tener en cuenta, además, que el efecto actínico de una dosis única y de la misma dosis fraccionada es idéntico. Las malformaciones que las radiaciones actínicas pueden producir en la especie humana son variadísimas y pueden incluirse en los ocho apartados siguientes: 1) Sistema nervioso central: Anencefalia, porencefalia, microcefalia, encefalocele,

micromielia, atrofia cerebral, debilidad mental, idiocia, estenosis del acueducto de Silvio, hidrocefalia, neuroblastomatosis y hernia cerebral; 2) Ojos: Anoftalmia, microftalmia, microcornea, coloboma, afaquia, catarata, estrabismo, nistagmus, ambliopía, coriorretinitis, hipermetropía, retinoblastoma; 3) Esqueleto: Retraso uniforme del crecimiento, malformaciones craneales diversas, paladar hendido, odontogénesis imperfecta, espina bífida, deformaciones o agenesia de las extremidades, sindactilia, braquidactilia, luxación de la cadera, pies zambos; 4) Corazón: Malformaciones cardíacas diversas; 5) Sistema génitourinario: Hipoplasia renal, agenesia de uno o de ambos riñones, hipospadias, malformaciones genitales, microtestes; 6) Oídos: Anomalías del pabellón de la oreja, sordera; 7) Sistema hematopoyético: Aumento de las probabilidades de leucemia; y 8) Varios: Mongolismo.

Lowe ha estudiado el efecto de la *nicotina* sobre el feto y en un total de 2,042 gestantes ha podido observar que los hijos de las fumadoras presentaban al nacer un peso inferior, por término medio, de 170 gr. al de las no fumadoras. Las *sulfamidas*, la *isoniacida* y el PAS pasan fácilmente la barrera placentaria y se hallan en concentraciones sensiblemente iguales en ambas circulaciones; la *penicilina*, la *estreptomina* y la *tetraciclina* se encuentran en la sangre fetal en concentraciones que varían entre la mitad y el cuarto de las existentes en la sangre materna. Es interesante hacer notar que el paso diaplacentario de estos antibióticos es más fácil en las primíparas que en las múltiparas. Respecto al daño que estos fármacos pueden causar al feto se han observado algunos casos de ícteroanemia neonatal imputables al uso de las sulfamidas y un caso de sordera coclear en un recién nacido cuya madre había si-

do tratada durante la gestación con estreptomina. Según Warkany y Takacs, el uso de *salicilato de metilo* por la madre produce un 40% de malformaciones fetales y el del *salicilato sódico* un 26%. Respecto a las vitaminas, se ha dado importancia a la *hipervitaminosis A* en la etiopatogenia de la hiperóstosis periosteo-endocondral regresiva, descrita por Roske, De Toni, Caffey y Silverman. Sin embargo, recientemente se ha demostrado que esta enfermedad no tiene relación alguna con dicha hipervitaminosis. Sólo se ha podido demostrar la acción teratógena de la hipervitaminosis A en los animales de experimentación. En lo que hace referencia a la *hipervitaminosis D*, jamás se han encontrado en la gestante los cuadros clínicos característicos de dicha hipervitaminosis; por el contrario, se han encontrado, a veces, calcificaciones de la placenta, con reducción de los intercambios entre la madre y el feto, hasta tal punto que pueden llegar a provocar sufrimiento fetal. En tales casos se ha observado en el feto una calcificación excesiva de los huesos del cráneo; en algunos casos se han encontrado también calcificaciones en otros órganos, especialmente en los riñones. No se conocen casos seguros de *hipervitaminosis E* pero se supone que un tratamiento excesivo con esta vitamina puede prolongar excesivamente la duración del embarazo y dar lugar a una hipermadurez fetal. La *hiperdosificación de la vitamina K hidrosoluble* puede provocar, especialmente en el prematuro, una gravísima anemia hemolítica, a veces mortal, que, en los supervivientes puede dar origen a una ictericia nuclear. No se conocen daños fetales consecutivos a la sobredosificación de las demás vitaminas.

Los *antihistamínicos* pueden dar lugar a partos prematuros y a malformaciones fetales. Los *gangliopléjicos*, los

tranquilizantes y los *digitálicos* no ofrecen ningún peligro para el feto. Los *derivados del tiouracilo* pueden causar el aborto y el parto prematuro y, además, pueden dar lugar en el feto a la aparición de un bocio, que puede asfixiarle por compresión traqueal. El tiouracilo pasa fácilmente a la sangre fetal a través de la placenta.

La *vacunación antipoliomielítica* practicada a la madre antes del 4º mes de la gestación puede provocar el aborto. Lo mismo puede decirse de la *vacunación antivariólica*. Por consiguiente, para mayor seguridad, estas vacunaciones deberán practicarse entre los meses 5º y 7º. No se han observado malformaciones a consecuencia de las vacunaciones en la madre durante los primeros meses de la gestación.

Se sabe que los *autometabolitos* producen efectos teratógenos abundantes en los animales de experimentación, pero se ignora su acción respecto al feto humano.

Se sabe también que las *carencias alimenticias globales*, e incluso parciales,

especialmente si son *protídicas* o *lipídicas*, influyen sobre la fertilidad de la mujer, sobre la mortalidad intrauterina, sobre la prematuridad y la debilidad congénita del feto y sobre el peso del feto al nacer, pero no se sabe que puedan producir malformaciones congénitas; las malformaciones congénitas que se observan con relativa frecuencia en épocas de gran carestía serían más bien debidas a la *avitaminosis* que acompañan siempre a la carencia alimenticia global. Lo que la carencia alimenticia global de la madre provoca es un feto apenas normal de peso o francamente deficiente, el cual se desarrolla mal. Además, los datos experimentales confirman que una *sub-alimentación* influye en un menor desarrollo del feto.

En el campo experimental se ha demostrado el efecto teratógeno de la *hipovitaminosis A*, de la *hipovitaminosis B<sub>2</sub>*, de la carencia en ácido pantoténico y en ácido fólico; la *hipovitaminosis B<sub>1</sub>* no tiene acción teratógena pero disminuye la fertilidad.

#### REFERENCIAS

De Toni Jr., E.: La patología y la puericultura prenatales según las más modernas adquisiciones. *Minerva Pediátrica*; 13: 14496, 1961. (Primera Parte).

De Toni Jr., E.: La patología y la puericultura prenatales según las más modernas adquisiciones. *Minerva Pediátrica*; 13: 1489, 1961. (Segunda Parte).