

No deberíamos aislarlos con pensamientos o palabras extraños, como si fueran "curiosidades" o casualidades". Ninguno de ello carece de sentido; todos los casos podrían ser el comienzo de un conocimiento excelente, si pudiéramos responder al interrogante: porque es raro, o siendo raro, por qué ha sucedido este caso?
 James Piaget, Lancet 2:1017, 1882

DEFECTOS CONGÉNITOS

Defectos congénitos, malformaciones congénitas y anomalías congénitas son sinónimos que se utilizan para describir los trastornos estructurales, de la conducta, funcionales y metabólicos que se encuentran presentes en el momento del nacimiento. La teratología (del griego teratos, monstruo) es la ciencia que estudia estos trastornos. Los trastornos congénitos son la causa principal de mortalidad infantil, lo que representa aproximadamente el 21% de todas las muertes infantiles. Ocupan el quinto lugar como causa de pérdida de años de vida potencial antes de los 65 años y son un factor importante de discapacidad.

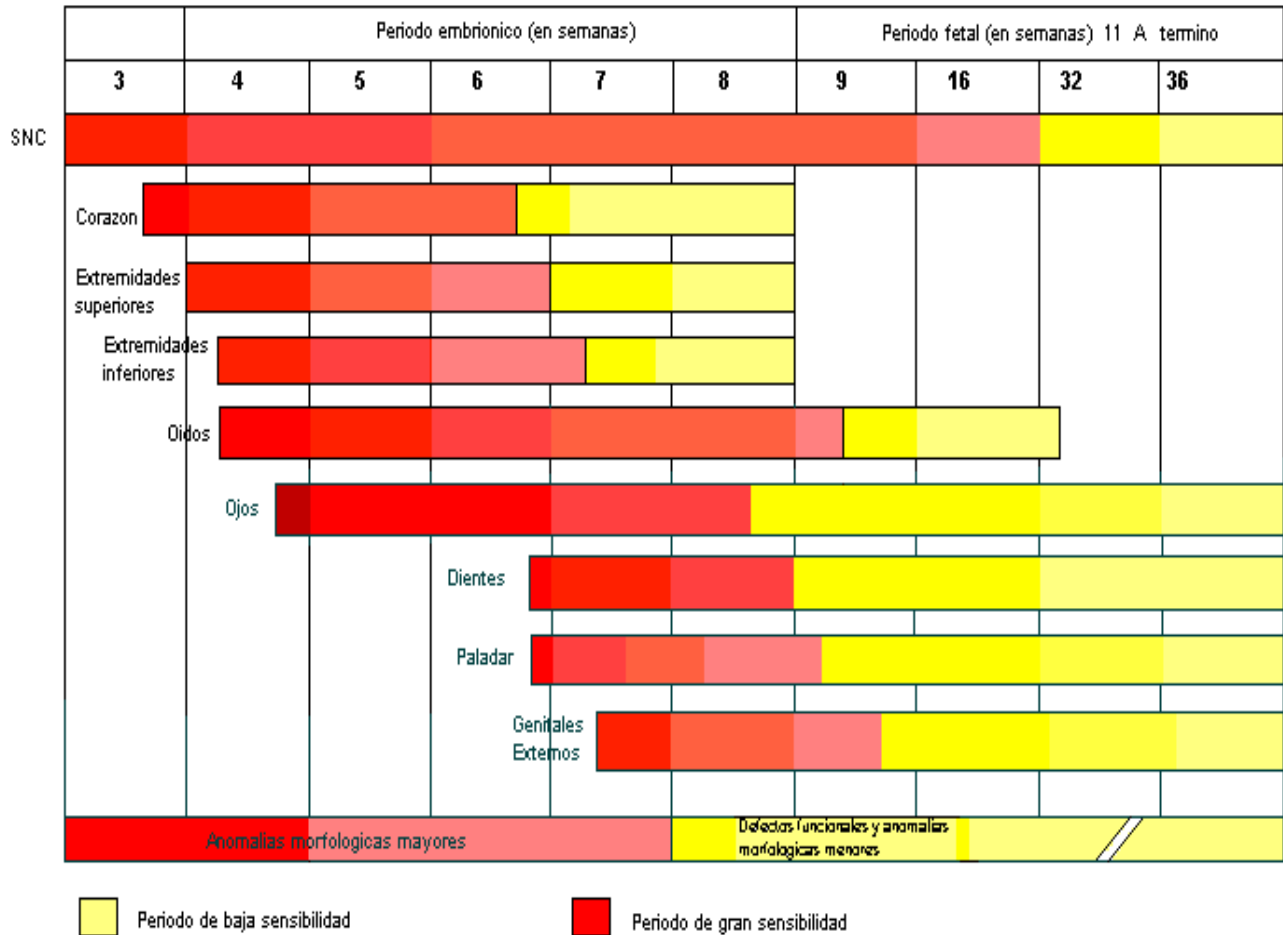
No son discriminatorias, puesto que las tasas de mortalidad por trastornos congénitos son iguales en asiáticos, afro norteamericano, latinoamericano, blancos e indígenas norteamericanos.

En el 40 al 60% de las anomalías congénitas se desconoce la causa. Los factores genéticos, como las anomalías cromosómicas y las mutaciones de genes, representan alrededor del 15%; los factores ambientales ocasionan el 10%, aproximadamente; una combinación de influencias genéticas y ambientales (Herencia multifactorial) es la causa de otro 20 a 25%, y la gemelaridad provoca un 0,5 a 1%.

En alrededor del 15% de los recién nacidos se producen anomalías de grado menor. Estas anomalías estructurales, como microtia (orejas pequeñas), manchas pigmentarias y hendiduras palpebrales cortas, no causan perjuicio a la salud del individuo, aunque en algunos casos se



acompañan de defectos más importantes. Por ejemplo, los niños con una anomalía menor tienen una probabilidad del 3% de presentar una malformación importante; en los que tienen dos anomalías menores la probabilidad es del 10%, y asciende al 20% en los que presentan tres defectos menores o más.



TIPOS DE ANOMALÍAS

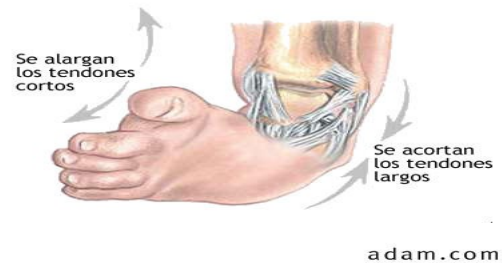
Las malformaciones se producen durante la formación de las estructuras, es decir, durante la organogénesis, dando como resultado la falta completa o parcial de una estructura o alteraciones de su morfología normal. Las malformaciones son ocasionadas por factores ambientales o genéticos, o de ambos tipos, que actúan independientemente o en forma simultánea. La mayoría de las malformaciones se originan durante la **tercera a la octava semana de la gestación**.

Las Disrupciones Provocan alteraciones morfológicas de las estructuras una vez formadas y se deben a procesos destructivos. Los accidentes vasculares que conducen a atresias intestinales y los defectos producidos por bandas amnióticas son ejemplos de factores destructivos que producen disrupciones.



Figura 2 - Detalhes da amputação da perna direita e da lesão necrótica da perna esquerda.

Las Deformaciones Se deben a fuerzas mecánicas que moldean una parte del feto durante un periodo prolongado, El pie zambo, que se debe a la compresión en la cavidad amniótica, es un ejemplo. Con frecuencia las deformaciones afectan al sistema musculoesquelético y pueden ser reversibles en el período posnatal.



Síndrome. Abarca un grupo de anomalías que se presentan al mismo tiempo y que tienen una causa específica en común. Este término indica que se ha formulado el diagnóstico y que se conoce el riesgo de recurrencia. Por el contrario asociación designa la aparición no aleatoria de dos anomalías o más, que se presentan juntas con mayor frecuencia de lo que cabría esperar únicamente por probabilidad, pero cuya etiología no ha sido determinada ejemplo: VACTERL (anomalías, vertebrales, anales, cardíacas, traqueoesofágicas, renales y de los miembros).



Teratología: estudio del desarrollo patológico:

La teratología es la rama científica que estudia las causas, mecanismos y patrones del desarrollo patológico. Un concepto fundamental en la teratología es que ciertas etapas del desarrollo embrionario son más vulnerables frente a la alteración que otras. Hasta la década de 1947 se creía generalmente que los embriones humanos estaban protegidos de agentes ambientales, como fármacos y virus por sus membranas extraembrionarias/fetales (amnios y corion) y las paredes abdominal y uterina de sus madres. En 1941 se refirieron los primeros casos bien documentados de alteraciones graves del desarrollo, como cataratas, causadas por la presencia de un agente ambiental (virus de la rubeola) en períodos críticos del desarrollo humano de los ojos, el corazón y los oídos.

Se encontraron anomalías graves de las extremidades y otras alteraciones del desarrollo en lactantes de madres que habían consumido talidomida, un sedante en etapas precoces del embarazo. Este descubrimiento realizado hace aproximadamente cuatro décadas, centró la atención mundial sobre el papel etiológico de los fármacos en las anomalías congénitas humanas. Se estima que entre el 7 y el 10% de tales anomalías proceden de las acciones perturbadoras de fármacos, virus y otros factores ambientales.

Las causas de anomalías congénitas se dividen con frecuencia en:

- Factores genéticos, como las anomalías cromosómicas
- Factores ambientales, como fármacos y virus

Sin embargo, numerosas anomalías congénitas comunes son producidas por la acción conjunta de factores genéticos y ambientales, **la herencia multifactorial**.

Se desconoce la etiología del 50 al 60% de las anomalías congénitas. Las anomalías pueden ser únicas o

múltiples y de mayor o menor importancia clínica. Existen anomalías menores únicas en alrededor del 14% de los recién nacidos. Por ejemplo, las anomalías del oído externo carecen de importancia clínica, pero indican la posible presencia de anomalías mayores asociadas. La presencia de una única arteria umbilical constituye un aviso de la posible presencia de anomalías cardiovasculares y renales. El 90% de los lactantes con tres o más anomalías también presenta uno o más defectos graves. En el 3% de recién nacidos con anomalías clínicamente importantes, el 0,7% tiene defectos graves múltiples. La mayor parte de estos niños mueren durante la lactancia. Los defectos graves del desarrollo son mucho más frecuentes en embriones tempranos (10 a 15%); no obstante, la mayoría de ellos se aborta espontáneamente durante las primeras seis semanas. Existen anomalías cromosómicas en el 50 al 60% de los productos de la concepción abortados en forma espontánea.

A. MALFORMACIONES PROVOCADAS POR FACTORES GENÉTICOS

Desde el punto de vista numérico los factores genéticos constituyen la causa más importante de anomalías congénitas. Se ha estimado que origina alrededor de una tercera parte de todas las anomalías congénitas y alrededor del 85% de las anomalías con causa conocida, cualquier mecanismo tan complejo como la mitosis o la meiosis puede funcionar incorrectamente en algunas ocasiones. Las anomalías cromosómicas son comunes y están presentes en el 6 a 7% de los cigotos. Muchos de estos cigotos tempranos anómalos no sufren la segmentación normal para convertirse en blastocistos. Los estudios in vitro de cigotos en segmentación de edad menor a cinco días han revelado una elevada incidencia de anomalías.

Se producen dos tipos de cambios en la dotación cromosómica: numéricas y estructurales. Los cambios pueden afectar a los cromosomas sexuales o autosómicos. En algunos casos existe afectación de ambos tipos de cromosomas. Las personas con anomalías cromosómicas suelen tener fenotipos característicos como las características físicas de lactantes con síndrome de Down.

ANOMALIAS CROMOSÓMICAS NUMÉRICAS

Suelen ser resultado de la *no disyunción*, un error en la división celular en la cual no se separa un par de cromosomas a dos cromátidas de un cromosoma durante la mitosis o la meiosis. Como consecuencia de ello, el par de cromosomas o las cromátidas se transmiten a una célula hija, mientras que la otra célula hija no recibe ninguna cromátida. La no disyunción se puede producir durante la gametogénesis materna o paterna.

Aneuploidia es cualquier desviación del número diploide humano de 46 cromosomas. Un aneuploide es un individuo que tiene un número cromosómico que no es múltiplo exacto del número haploide 23. Un *poliploide*, es un individuo con un número cromosómico múltiplo del número haploide de 23 diferente del diploide

ANEUPLOIDIA DE CROMOSOMAS AUTOSÓMICOS

Síndrome de Down:

El síndrome de Down (SD) es un trastorno genético causado por la presencia de una copia extra del cromosoma 21 (o una parte del mismo), en vez de los dos habituales (trisomía del par 21), caracterizado por la presencia de un grado variable de retraso mental y unos rasgos físicos peculiares que le dan un aspecto reconocible.

Es la causa más frecuente de discapacidad psíquica congénita y debe su nombre a John Langdon Haydon Down que fue el primero en describir esta alteración genética en 1866, aunque nunca llegó a descubrir las causas que la producían. En julio de 1958 un joven investigador llamado Jérôme Lejeune descubrió que el síndrome es una alteración en el mencionado par de cromosomas.



No se conocen con exactitud las causas que provocan el exceso cromosómico, aunque se relaciona estadísticamente con una edad materna superior a los 35 años. Las personas con Síndrome de Down tienen una probabilidad algo superior a la de la población general de padecer algunas patologías, especialmente de corazón, sistema digestivo y sistema endocrino, debido al exceso de proteínas sintetizadas por el cromosoma de más. Los avances actuales en el descifrado del genoma humano están desvelando algunos de los procesos bioquímicos subyacentes al retraso mental, pero en la actualidad no existe ningún tratamiento farmacológico que haya demostrado mejorar las capacidades intelectuales de estas personas. Las terapias de estimulación precoz y el cambio en la mentalidad de la sociedad, por el contrario, sí están suponiendo un cambio cualitativo positivo en sus expectativas vitales

Los principales síntomas son:

- Cabeza anormalmente grande, pequeña o deformada
- Ojos, cara u otras partes del cuerpo de aspecto raro
- Mano cortas, anchas, posiblemente con sólo un pliegue en la palma; dedos cortos, posiblemente con una articulación

Síndrome de Edwards

Síndrome polimalformativo, consecuencia de un desbalance cromosómico debido a la existencia de tres cromosomas 18. Su frecuencia se calcula entre 1/6000-1/13000 nacidos vivos. Se da en todas las razas y zonas geográficas.

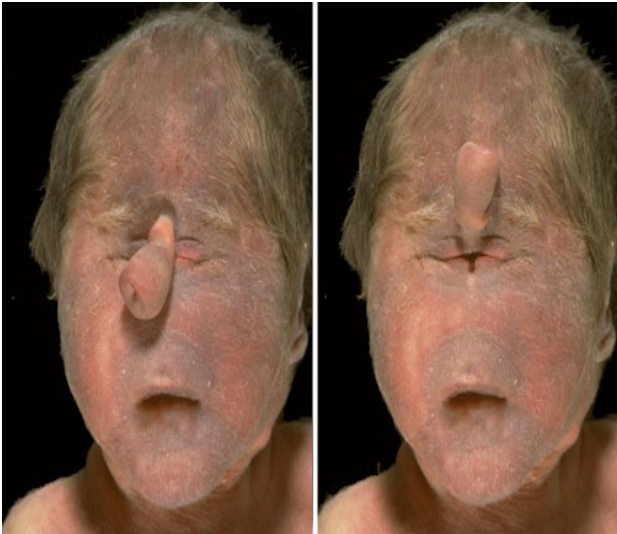
Trisomía de toda ó gran parte del cromosoma 18. El 95-96% de casos corresponden a trisomía completa producto de no-disyunción, siendo el resto trisomía por traslocación.

La trisomía parcial y el mosaicismo para trisomía 18 suelen presentar un fenotipo incompleto, con ausencia de algunas de las anomalías típicas del S. de Edwards. No se ha identificado una región cromosómica única, crítica, responsable del síndrome. Parece que es necesaria la duplicación de dos zonas, 18q12-21 y 18q23 para que se produzca el fenotipo típico de S. de Edwards, con una zona, 18q12.3-q21.1 con fuerte influencia en el retraso mental.

Es la presencia de tres cromosomas en el par 18 presentan retraso mental y psicomotor, retardo del crecimiento, occipucio saliente, esternón corto, orejas deforme de inserción baja, dedos flexionados, pies en patos de mecedora por malformaciones del sistema esquelético.



Síndrome de Patau:



El síndrome de Patau, trisomía en el par 13 o trisomía D es una enfermedad genética que resulta de la presencia de un cromosoma 13 suplementario. El cariotipo da 47 cromosomas y sirve de diagnóstico prenatal por amniocentesis o coriocentesis sobre todo si los padres optan por el aborto eugenésico. Se trata de la trisomía menos frecuente, descubierta en 1960 por Patau. Se suele asociar con un problema meiótico materno, más que paterno y como el síndrome de Down, el riesgo aumenta con la edad de la mujer. Los afectados mueren poco tiempo después de nacer, la mayoría a los 3 meses, como mucho llegan al año. Se cree que entre el 80-90% de los fetos con el síndrome no llegan a término. Presenta retardo mental, labio o paladar hendido, alteraciones del sistema nervioso central y Polidactilia.

Síndrome de maullido de gato:

Delección parcial del cromosoma 5 (pérdida de un brazo del cromosoma) presenta retraso mental llanto característico, muerte en la infancia. El síndrome del maullido del gato es poco común y ocurre cuando falta una parte de la información en el cromosoma 5. Es probable que se supriman múltiples genes en dicho cromosoma. Uno de los genes suprimidos, llamado TERT (transcriptasa inversa de la telomerasa), está involucrado en el control del crecimiento celular y puede jugar un papel en la forma como se desarrollan algunas de las características de este síndrome.

Se cree que la mayoría de los casos ocurren durante el desarrollo de un óvulo o de un espermatozoide. Una minoría de estos casos se debe a que uno de los padres es portador de una reordenación del cromosoma 5 denominada traslocación.

Entre 1 en 20.000 y 1 en 50.000 bebés se ven afectados por este síndrome que puede ser responsable de hasta el 1% de individuos con retardo mental severo.



SÍNDROMES ASOCIADOS A CROMOSOMAS SEXUALES

Síndrome de Klinefelter:



Las células tienen 47 cromosomas con un completo cromosómico sexual de tipo XXY. Solo se observa en varones y por lo general se descubre en la pubertad, presentan esterilidad, atrofia testicular, hialinización de los túbulos seminíferos y frecuentemente ginecomastia. El **síndrome de Klinefelter** es una anomalía cromosómica que afecta solamente a los hombres y ocasiona **hipogonadismo**.

Esta condición es común y afecta a 1 en 500 hombres. Al nacer, el niño presenta una apariencia normal, pero el defecto usualmente comienza a notarse cuando llega a la **pubertad** y las características sexuales secundarias no se desarrollan o lo hacen de manera tardía, y se presentan cambios en los **testículos** que finalmente producen **esterilidad** en la mayoría de los afectados. Algunos casos leves pueden pasar inadvertidos por no presentar anomalías, a excepción de la esterilidad.

Un factor de riesgo es cuando la madre da a luz a una edad avanzada. En la mayoría de los casos, el problema se desarrolla durante la formación del feto en vez de heredarse de uno o ambos padres.

Síndrome de Turner:

El síndrome de Turner o síndrome de Ullrich Turner o Monosomía X es una enfermedad genética rara caracterizada por presencia de un solo cromosoma X. Fenotípicamente son mujeres (por ausencia de cromosoma Y). A las mujeres con síndrome de Turner les falta parte o todo un cromosoma X. La falta de cromosoma Y determina el sexo femenino de todos los individuos afectados, y la ausencia del segundo cromosoma X, la falta de desarrollo de los caracteres sexuales primarios y secundarios. Esto confiere a las mujeres que padecen el síndrome de Turner un aspecto infantil e infertilidad de por vida. Su incidencia es de alrededor de 1 de cada 2.500 niñas. Nombres alternativos: síndrome de Bonnevie-Ullrich; disgenesia gonadal; monosomía X



Trastorno presente en mujeres causado por un defecto cromosómico. Este trastorno inhibe el desarrollo sexual y causa infertilidad. El síndrome de Turner generalmente se origina en un cromosoma X ausente. Éste afecta a 1 de cada 3.000 nacimientos vivos. Usualmente es esporádico, lo que significa que no es heredado de uno de los padres. En pocos casos, uno de los padres lleva silenciosamente cromosomas reorganizados que pueden ocasionar el síndrome de Turner en una hija; esta es la única situación en la que este síndrome es heredado.

Existen muchas manifestaciones de este síndrome pero los rasgos principales son: baja estatura, piel del cuello ondulada, desarrollo retardado o ausente de las características sexuales secundarias, ausencia de la menstruación, coartación (estrechamiento) de la aorta y anomalías de los ojos y huesos. La condición se diagnóstica ya sea al nacer, a causa de anomalías asociadas, o en la pubertad cuando existe ausencia o retraso de la menstruación y se presenta un retraso en el desarrollo de las características sexuales secundarias normales. Este síndrome se presenta con un cariotipo 45, X es la única monosomía compatible con la vida aun así el 98% de los fetos con este síndrome son abortados espontáneamente, los pocos individuos que sobreviven son de aspecto inconfundiblemente femenino, se caracteriza por falta de ovarios) disgenesia gonadal) y baja estatura.

Síndrome del triple X El síndrome XXX o triple X, es una anomalía genómica o numérica que se presenta en las mujeres que poseen un cromosoma X extra. Esta anomalía no provoca casi ninguna complicación en los recién nacidos. Las mujeres que lo padecen son, por lo general, altas, poseen una inteligencia normal y son fértiles. Pueden llegar a padecer algunos trastornos de aprendizaje.

Las probabilidades que se desarrolle esta anomalía son de aproximadamente 1 de cada 1.500 niñas. Los padres o las niñas afectadas probablemente no lleguen a darse cuenta de la presencia de esta enfermedad, a menos que se sometan a los exámenes médicos pertinentes.

B. MALFORMACIONES ASOCIADOS A FACTORES AMBIENTALES

Hasta comienzos de la década de 1940 se aceptaba que los defectos congénitos eran causados, principalmente, por factores hereditarios. Con el descubrimiento de Gregg de que la rubéola (sarampión alemán) que afectaba a la madre en los primeros meses del embarazo causaba anomalías en el embrión, se advirtió de pronto que las malformaciones congénitas en el ser humano también podían ser causadas por factores ambientales. Las observaciones de Lenz en 1961, que vincularon las anomalías de los miembros con el sedante talidomida, permitieron aclarar que los fármacos podían atravesar la placenta y provocar defectos congénitos. A partir de entonces se han ido identificando muchos agentes farmacológicos que son teratógenos (factores que causan defectos congénitos).

Principios de teratología

Son factores que determinan la capacidad de un agente para provocar defectos congénitos y son los siguientes:

1. La susceptibilidad a la teratogenia depende del genotipo del producto de la concepción y de cómo interactúa esta composición genética con el ambiente. También es importante el genoma materno con respecto al metabolismo de los fármacos, su resistencia a la infección y otros procesos bioquímicos y moleculares que pueden incidir sobre el producto de la concepción.
2. La susceptibilidad a los teratógenos varía según la etapa de desarrollo en el momento de la exposición. El período más sensible para la inducción de defectos congénitos es la tercera a la octava semana de la gestación, es decir, el período de embriogénesis. Cada sistema orgánico puede tener una etapa o más de susceptibilidad.
3. Las manifestaciones de desarrollo anormal dependen de la dosis y el tiempo de exposición a un teratógeno.
4. Los teratógenos actúan de modos específicos (mecanismos) sobre las células y tejidos en desarrollo para dar lugar a una embriogénesis anormal (patogenia).
5. Las manifestaciones de desarrollo anormal son, además de la muerte, malformaciones, retardo del crecimiento y trastornos funcionales.

AGENTES INFECCIOSOS

Los agentes infecciosos que provocan anomalías congénitas incluyen cierto número de virus. La rubéola constituyó en general un gran problema, pero la capacidad para detectar títulos de anticuerpos en el suero y el desarrollo de una vacuna han disminuido significativamente la incidencia de malformaciones congénitas debidas a esta causa. En la actualidad, aproximadamente el 85% de las mujeres son inmunes.

El citomegalovirus es una amenaza grave. A menudo, la madre no presenta síntomas, pero los efectos sobre el feto pueden ser devastadores. Con frecuencia, la enfermedad es mortal para el producto de la concepción, pero, en caso de que el feto sobreviva, la meningoencefalitis causada por este virus provoca retraso mental.



El herpes simple, la varicela y el virus de la inmunodeficiencia humana (HIV) pueden provocar anomalías congénitas. Son raras las anomalías inducidas por herpes y a menudo la infección es transmitida como una enfermedad venérea al niño durante el parto. De la misma forma, el HIV (causa del síndrome de inmunodeficiencia adquirida o SIDA) parece tener un potencial teratógeno bajo. La incidencia de anomalías congénitas en la infección por varicela es del 20%.



Otras infecciones virales e hipertermia

Se han descrito malformaciones consecutivas a la infección materna por el virus del sarampión, de la parotiditis, de la hepatitis, de la poliomielitis, ECHO, Coxsackie e influenza. Sin embargo, algunos estudios prospectivos indican que el índice de malformaciones como consecuencia de la exposición a estos agentes es muy reducido o nulo.

Un factor agregado respecto a estos y otros agentes infecciosos es que la mayoría de ellos son pirógenos, y la temperatura corporal elevada (hipertermia) es teratógena. Los defectos producidos por la exposición a temperaturas elevadas comprenden anencefalia, espina bífida, retraso mental, microftalmía y anomalías faciales. Además del síndrome febril, el uso de baños de inmersión y saunas puede producir una elevación de la temperatura corporal suficiente como para provocar defectos congénitos.



RADIACIÓN

La radiación ionizante mata rápidamente las células que se encuentran en proliferación. Por ende, es un potente teratógeno que produce prácticamente todo tipo de anomalías congénitas según la dosis y el estadio de desarrollo del producto de la concepción en el momento de la exposición. Las radiaciones provenientes de las explosiones nucleares también son teratógenas.

AGENTES QUÍMICOS

Es difícil valorar el papel de los agentes químicos y de los fármacos en la producción de anomalías en el ser humano por dos razones. a) Porque la mayor parte de los estudios son retrospectivos y dependen de la memoria de la paciente para determinar los antecedentes relacionados con la exposición a ellos, y b) por la gran cantidad de agentes farmacéuticos que utiliza la mujer embarazada. En un estudio se descubrió que las mujeres embarazadas toman 900 fármacos diferentes, con un promedio de 4 por persona. Únicamente el 20% de las grávidas no tomaron ningún medicamento durante el período de gestación. A pesar de este uso difundido de agentes químicos, solo se han identificado por su acción teratógena relativamente pocos de los numerosos fármacos que se utilizan durante el embarazo. Un ejemplo es la talidomida,

medicamento antiemético y somnífero. La relación causal entre la talidomida y la meromelia se descubrió solo por el carácter poco común de la anomalía; de haberse tratado de un defecto de tipo corriente, como malformaciones cardíacas o labio leporino, podría haber pasado fácilmente inadvertida su relación con el fármaco.

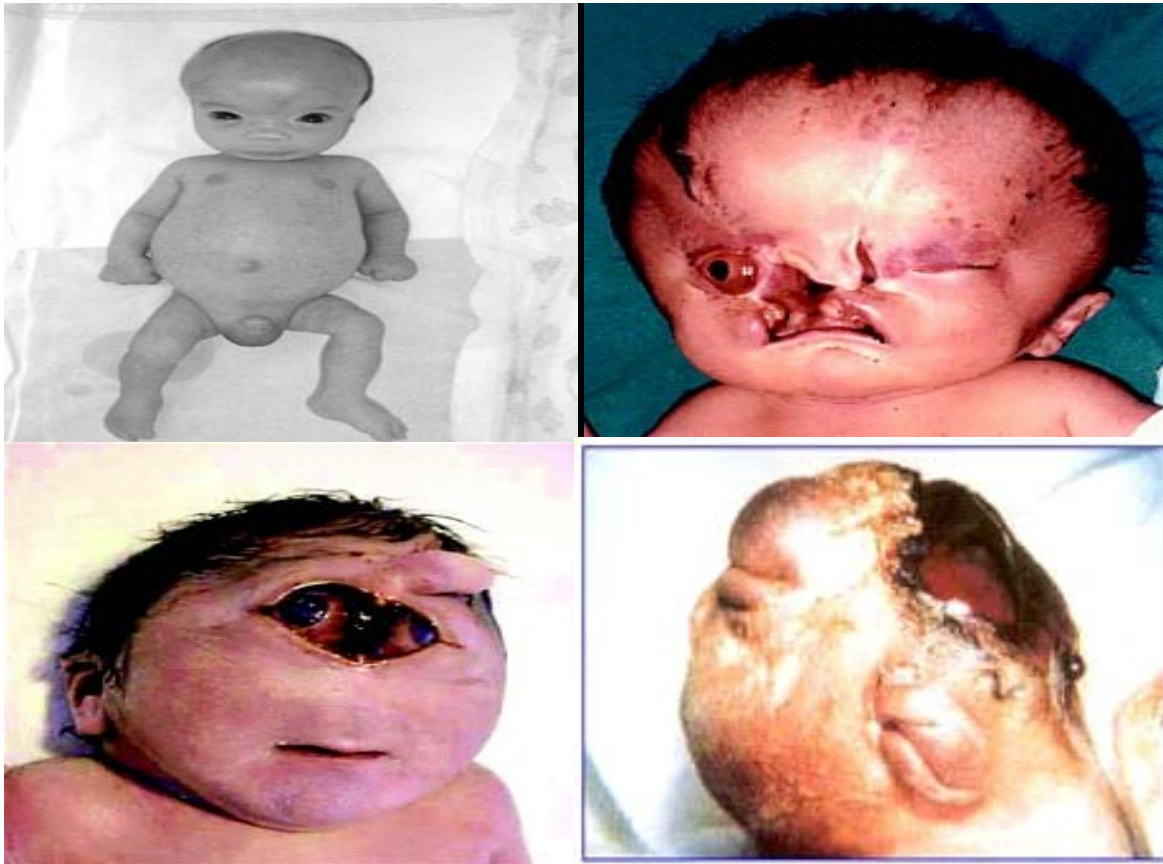
Otros medicamentos con potencial teratógeno son los anticonvulsivantes difenilhidantoína (fenitoína), ácido valproico y trimetadiona, que usan las mujeres epilépticas. Específicamente, la trimetadiona y la difenilhidantoína producen un amplio espectro de anomalías que conforman diferentes patrones de dismorfogénesis conocidos como síndromes de la trimetadiona y de la hidantoína fetal. Las hendiduras faciales son comunes en estos síndromes. El ácido valproico también causa anomalías craneofaciales, pero tiene una particular tendencia a provocar defectos del tubo neural.

Los antipsicóticos y los ansiolíticos (tranquilizantes mayores y menores, respectivamente) producen, al parecer, malformaciones congénitas. Se atribuye efecto teratógeno a los antipsicóticos fenotiazina y litio, y si bien en el caso de la primera las pruebas son contradictorias, ese efecto está mejor documentado en lo que se refiere al litio. En cualquier caso, todo indica que el empleo de estos fármacos durante el embarazo acarrea un alto riesgo.

Se recomienda prudencia en el uso de otros compuestos que podrían dañar al embrión o al feto. Se destacan entre ellos el propiltiouracilo y el yoduro de potasio (bocio y retraso mental), la estreptomina (sordera), las sulfonamidas (kernicterus), el antidepresivo imipramina (deformaciones de los miembros), las tetraciclinas (anomalías de los huesos y de los dientes), las anfetaminas (fisuras de la cavidad bucal y anomalías cardiovasculares) y la quinina (sordera). Por último, la aspirina (salicilatos), es el fármaco que se toma con mayor frecuencia durante el embarazo, resulta potencialmente perjudicial para el desarrollo del feto si se emplea en grandes dosis.

Uno de los mayores problemas de la sociedad actual es el efecto de drogas de uso social tales como el LSD (dietilamida del ácido lisérgico), la PCP (fenciclidina, «polvo de ángel»), la marihuana, el alcohol y la cocaína. En el caso del LSD, hay informes de anomalías de las extremidades y malformaciones del sistema nervioso central. No obstante, la profunda revisión de más de 100 publicaciones permitió llegar a la conclusión de que el LSD puro, en dosis moderadas, no tiene acción teratógena y no ocasiona daño genético. De igual modo, faltan pruebas concluyentes del efecto teratógeno de la marihuana y la PCP. En cuanto a la cocaína, hay informes de que causa cierto número de anomalías congénitas, probablemente debido a su acción como vasoconstrictor que lleva a la hipoxia.

Existe una asociación bien documentada entre la ingestión de alcohol por la madre y las anomalías congénitas del hijo. Estas malformaciones, junto con el retraso mental y la falta de crecimiento, componen el síndrome alcohólico fetal.



Hormonas

Agentes androgenicos. En el pasado, se emplearon con frecuencia progestágenos sintéticos durante la gestación para prevenir el aborto. La etisterona y la noretisterona, ambas progestágenos, tienen apreciable actividad andrónica.

Perturbadores endocrinos. Son agentes exógenos que interfieren en las acciones reguladoras de las hormonas que controlan el desarrollo normal. La mayoría de las veces estos agentes interfieren en la acción del estrógeno a nivel de su receptor y causan anomalías del desarrollo del sistema nervioso central y del tracto reproductivo.

| TERATOGENOS HUMANOS: FACTORES AMBIENTALES QUE SE SABE CAUSAN MALFORMACIONES CONGENITAS | |
|--|---|
| Agentes | Malformaciones congénitas frecuentes |
| FARMACOS | |
| Alcohol | Retardo mental y del crecimiento, microcefalia y anomalías Faciales |
| Aminopterin y metrotexato (deficiencia De ácido fólico) | Hidrocefalia; retardo mental y del crecimiento |
| Andrógenos y grandes dosis de Progestógenos masculinizantes | Masculinización de los genitales externos de los fetos femeninos |
| Defenil hidantoína (Dilantin) | Retardo del crecimiento, microcefalia y retardo mental |
| Carbonato de litio | Defectos cardíacos |
| Acido retinoico y grandes dosis De vitamina A | Anomalías craneofaciales y defectos en el tubo neuronal |
| Tetraciclina | Dientes pigmentados, hipoplasia del esmalte |
| Talidomida | Deformidades por reducción de extremidades (amelia y Meromelia) |
| Trimetadiona | Desarrollo retardado, cejas con apariencia de v., orejas de inserción baja y labio y paladar hendidos |
| Warfarina | Hipoplasia del cartilago nasal, defectos del SNC |
| SUSTANCIAS QUIMICAS | |
| Metil mercurio | Atrofia cerebral, espasticidad, ataques y retardo mental |
| PCBs | Retardo en el crecimiento, decoloración en la piel |
| AGENTES INFECCIOSOS | |
| Citomegalovirus | Retardo mental y del crecimiento, pérdida del oído |
| Virus del herpes simple | Microcefalia, microftalmia y displasia retinal |
| Virus de la rubeola | Cataratas, sordera y defectos cardiacos |
| Toxoplasma gondii | Ceguera, retardo mental y microcefalia |
| Treponema pallidum (sífilis) | Dientes y huesos anormales, microcefalia y retardo mental |
| Varicela (viruela loca) | Piel escamosa, atrofia muscular y retardo mental |
| Encefalitis equina venezolana | Cataratas, destrucción cerebral |
| OTROS FACTORES | |
| Deficiencia de yodo | Bocio, retardo mental y del desarrollo |
| Radiación ionizante (altos niveles) | Microcefalia, retardo mental y malformación esquelética |
| Fenilcetouria materna | Microcefalia, retardo mental |

C. ANOMALÍAS PROVOCADAS POR HERENCIA MULTIFACTORIAL

Muchas anomalías congénitas (como el labio leporino con o sin paladar hendido) tienen distribuciones familiares que concuerdan con una herencia multifactorial (HMF). Este tipo de herencia se puede representar por medio de un modelo en el cual la “posibilidad” de un trastorno es una variable continua determinada por la combinación de factores genéticos y ambientales, con un umbral de desarrollo que separa a individuos con anomalías de aquellos carentes de ellas. Con frecuencia los rasgos multifactoriales son anomalías importantes únicas, como el labio leporino, paladar hendido aislado, defectos del tubo neural (como meroencefalia y espina bífida quística), estenosis pilórica y luxación congénita de cadera. Algunas de estas anomalías también aparecen como parte del fenotipo de síndromes determinados por herencia de un único gen, anomalías cromosómicas o un teratógeno ambiental. Los riesgos de recidiva utilizados en el asesoramiento genético de familias con anomalías congénitas determinadas por HMF son riesgos empíricos basados en la frecuencia de la anomalía en la población general y en distintas categorías de parientes. En una familia concreta, tales estimaciones pueden ser poco precisas, ya que se trata habitualmente de promedios de la población más que de probabilidades exactas para cada familia

Bibliografía y Webgrafía:

- Clark, E. *Embriología Humana de Patten, Fundamentos del desarrollo clínico*. Editorial El Ateneo
- Langman, J. *Embriología Médica*. Editorial médica Panamerica 9ª Edición.
- Langman, J.** *Embriología Médica*. Editorial médica Panamericana 10ª Edición.
- Moore, P. *Embriología Clínica*. Editorial ELSEVIER 7ª Edición
- www.fetosur.com/trans_m.htm
- www.taringa.net/next.php?id=829684&cat
- www.salud.gob.mx/.../pediatria/asmedica_7.html
- www.teratologia.com/index_archivos/a/n.htm
- bvs.sld.cu/revistas/ort/vol18_2_04/ortop06204.htm