

Malformaciones congénitas humanas

Clasificación de las malformaciones congénitas 471

Teratología: el estudio de las alteraciones del desarrollo 472

Defectos congénitos causados por factores genéticos 472

Alteraciones en el número de cromosomas 473

Alteraciones en la estructura de los cromosomas 481

Malformaciones congénitas causadas por mutaciones genéticas 484

Desarrollo de las vías de señalización 486

Malformaciones congénitas causadas por factores ambientales 487

Fundamentos de la teratogénesis 487

Períodos críticos del desarrollo humano 487

Teratógenos humanos 491

Malformaciones congénitas causadas por herencia multifactorial 499

Resumen de las malformaciones congénitas humanas 499

Problemas con orientación clínica 500

No deberíamos desecharlos con razonamientos o términos vanos como los de «curiosidades» o «azar». Todos ellos tienen un significado; un significado que podría ser el comienzo de un excelente conocimiento si fuéramos capaces de responder la gran pregunta: ¿por qué es raro?, y siendo raro, ¿por qué ocurrió en este caso?

James Paget, *Lancet*. 1882;2:1017

Las malformaciones congénitas son trastornos del desarrollo que se manifiestan en el momento del nacimiento. Las malformaciones congénitas constituyen la principal causa de mortalidad infantil y pueden ser estructurales, funcionales, metabólicas, comportamentales o hereditarias.

CLASIFICACIÓN DE LAS MALFORMACIONES CONGÉNITAS

La guía de referencia más utilizada para la clasificación de las malformaciones congénitas es la Clasificación Internacional de las Enfermedades (*International Classification of Diseases*); sin embargo, no hay ninguna clasificación que tenga una aceptación universal. Todas ellas tienen limitaciones debido a que se han diseñado con objetivos concretos. Los intentos de clasificar las malformaciones congénitas humanas, especialmente las que se deben a **errores en la morfogénesis** (el desarrollo de la forma), revelan la frustración y las dificultades obvias para la formulación de propuestas concretas que puedan aplicarse en la práctica médica. En la actualidad hay un sistema de clasificación de las malformaciones congénitas de carácter práctico y que considera el momento de inicio del defecto, su posible etiología y su patogenia.

TERATOLOGÍA: EL ESTUDIO DE LAS ALTERACIONES DEL DESARROLLO

La teratología es la rama de la ciencia que estudia las causas, los mecanismos y los patrones de las alteraciones del desarrollo. Un concepto fundamental en teratología postula que ciertas fases del desarrollo embrionario son más vulnerables que otras. Hasta la década de 1940 se consideraba, en términos generales, que el embrión humano estaba protegido frente a los agentes ambientales como medicamentos, virus y productos químicos debido a sus membranas extraembrionarias y fetales (el amnios y el corion), así como a las paredes uterina y abdominal de la madre.

En 1941 se publicaron los primeros casos que demostraban más allá de toda duda que un agente ambiental (el **virus de la rubeola**) podía causar defectos congénitos graves, como cataratas, problemas cardíacos y sordera, cuando la madre presentaba la infección durante el período crítico del desarrollo embrionario de los ojos, el corazón y los oídos. En la década de 1950 se demostró la aparición de defectos graves en los miembros, así como otras malformaciones importantes, en los hijos de mujeres que habían consumido un sedante denominado **talidomida** durante las primeras fases de su embarazo. Estos descubrimientos, que tuvieron lugar hace ya más de sesenta años, centraron la atención de la clase médica en los medicamentos y los virus como *etiología (causa) de las malformaciones congénitas humanas*. Se ha estimado que el 7-10% de las malformaciones congénitas humanas se deben a los efectos de desestructuración inducidos por medicamentos, virus y tóxicos ambientales.

Más del 20% de los fallecimientos de lactantes en Estados Unidos se atribuyen a defectos congénitos. Las malformaciones estructurales graves como, por ejemplo, la *espina bífida quística* (una forma grave de malformación vertebral en la que no se produce la fusión de parte del tubo neural; v. cap. 17, fig. 17-15), se observan en aproximadamente el 3% de los recién nacidos. Otros defectos congénitos pueden detectarse después del nacimiento, de manera que su incidencia alcanza alrededor del 6% en los niños de 2 años de edad y del 8% en los de 5 años.

Las causas de las malformaciones congénitas se clasifican a menudo en los grupos siguientes:

- Factores genéticos, como las alteraciones cromosómicas.
- Factores ambientales, como los medicamentos y los virus.
- Herencia multifactorial (factores genéticos y ambientales que actúan de manera conjunta).

En el 50-60% de las malformaciones congénitas se desconoce la etiología (fig. 20-1). Las malformaciones congénitas pueden ser únicas o múltiples, y su significación clínica es muy variable. Las malformaciones congénitas únicas y de grado menor se observan en aproximadamente el 14% de los recién nacidos. Por ejemplo, los defectos en las orejas carecen de significación clínica pero pueden indicar la posible presencia de defectos graves asociados. Por otra parte, la presencia de una única arteria umbilical debe alertar al clínico respecto a la posible presencia de malformaciones cardiovasculares y renales. El 90% de los lactantes con tres o más defectos congénitos de grado menor también sufren uno o más defectos congénitos de grado mayor. En el conjunto del 3% de los recién nacidos con malformaciones congénitas clínicamente significativas, el 0,7% presentan defectos múltiples graves; la mayoría de estos pacientes fallecen durante la lactancia. Los defectos congénitos graves son mucho más frecuentes en los embriones tempranos (10-15%); sin embargo, en la mayor parte de estos casos se produce un aborto espontáneo durante las primeras 6 semanas. Se observan alteraciones cromosómicas en el 50-60% de los embriones tempranos que experimentan aborto espontáneo.

DEFECTOS CONGÉNITOS CAUSADOS POR FACTORES GENÉTICOS*

Numéricamente, los factores genéticos son la causa más importante de las malformaciones congénitas. Se ha estimado que estos factores originan aproximadamente la tercera parte de todos los defectos congénitos (v. fig. 20-1). En casi el 85% de todos los casos de defectos congénitos no se llega a determinar la causa. Cualquier mecanismo de gran complejidad, como la mitosis o la meiosis, puede presentar alteraciones ocasionales en su funcionamiento. Se observan alteraciones o aberraciones cromosómicas en el 6-7% de los cigotos (embriones unicelulares).

Muchos de estos embriones tempranos anómalos nunca llegan a experimentar la división normal para convertirse en blastocistos. En estudios realizados *in vitro* sobre cigotos de menos de 5 días de edad y en fase de división se ha demostrado una elevada incidencia de alteraciones. En estos estudios se ha observado que son anómalos más del 60% de los cigotos de dos días. Muchos cigotos, blastocistos

*Los autores desean agradecer al doctor A.E. Chudley, MD, FRCPC, FCCMG, Professor of Pediatrics and Child Health y Head, Section of Genetics and Metabolism, Children's Hospital, Health Science Centre, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá, su colaboración en la preparación de esta sección.

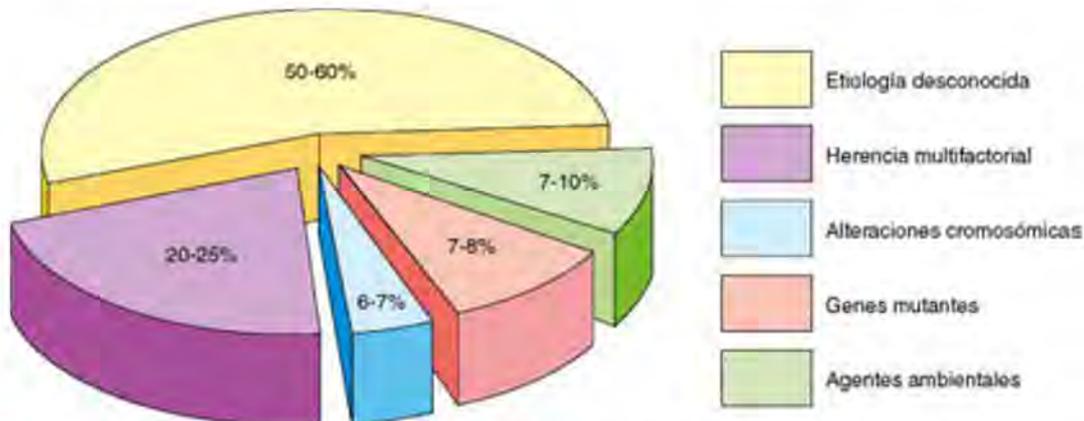


FIGURA 20-1 Ilustración gráfica de las causas de los defectos congénitos humanos. Se puede observar que la causa de la mayor parte de los defectos congénitos es desconocida y que el 20-25% de los defectos congénitos se deben a una combinación de factores genéticos y ambientales (herencia multifactorial).

y embriones de 3 semanas de edad anómalos experimentan aborto espontáneo, y la incidencia global de alteraciones cromosómicas en estos embriones es de al menos el 50%.

Hay dos tipos de cambios que se pueden producir en las dotaciones cromosómicas: numéricos y estructurales. Los cambios pueden afectar a los **cromosomas sexuales**, a los **autosomas** (cromosomas distintos de los cromosomas sexuales) o a ambos. En algunos casos están afectados tanto los cromosomas sexuales como los autosomas. Las personas con alteraciones cromosómicas muestran generalmente un **fenotipo** (características morfológicas) típico, tal como ocurre con las características físicas de los lactantes con síndrome de Down (v. fig. 20-6). A menudo, estos niños se parecen más a otras personas que muestran la misma alteración cromosómica que a sus propios hermanos. El aspecto físico típico se debe a un desequilibrio genético. Los factores genéticos inician los defectos a través de procesos bioquímicos o de otro tipo en los niveles subcelular, celular o tisular. Los mecanismos anómalos iniciados por los factores genéticos pueden ser idénticos o similares a los mecanismos causales iniciados por un teratógeno (p. ej., un medicamento).

Alteraciones en el número de cromosomas

En Estados Unidos presenta una alteración cromosómica aproximadamente 1 de cada 120 recién nacidos vivos. Las aberraciones en el número de los cromosomas se deben generalmente a la **falta de disyunción**, un error en la división celular en el que un par de cromosomas o dos cromátidas de un cromosoma no se separan durante la mitosis o la meiosis. El resultado es que el par de cromosomas o de cromátidas pasa a una célula hija, mientras que la otra célula hija no recibe ninguno de estos componentes (fig. 20-2). La falta de disyunción puede tener lugar durante la gametogénesis materna o paterna (v. cap. 2). Normalmente, los cromosomas de las células somáticas están emparejados, y los miembros de cada pareja se denominan **cromosomas homólogos** (o simplemente **homólogos**). Las mujeres sanas poseen 22 pares de autosomas más dos cromosomas X, mientras que los hombres sanos poseen 22 pares de autosomas más un cromosoma X y un cromosoma Y.

(El texto continúa en la pág. 478)

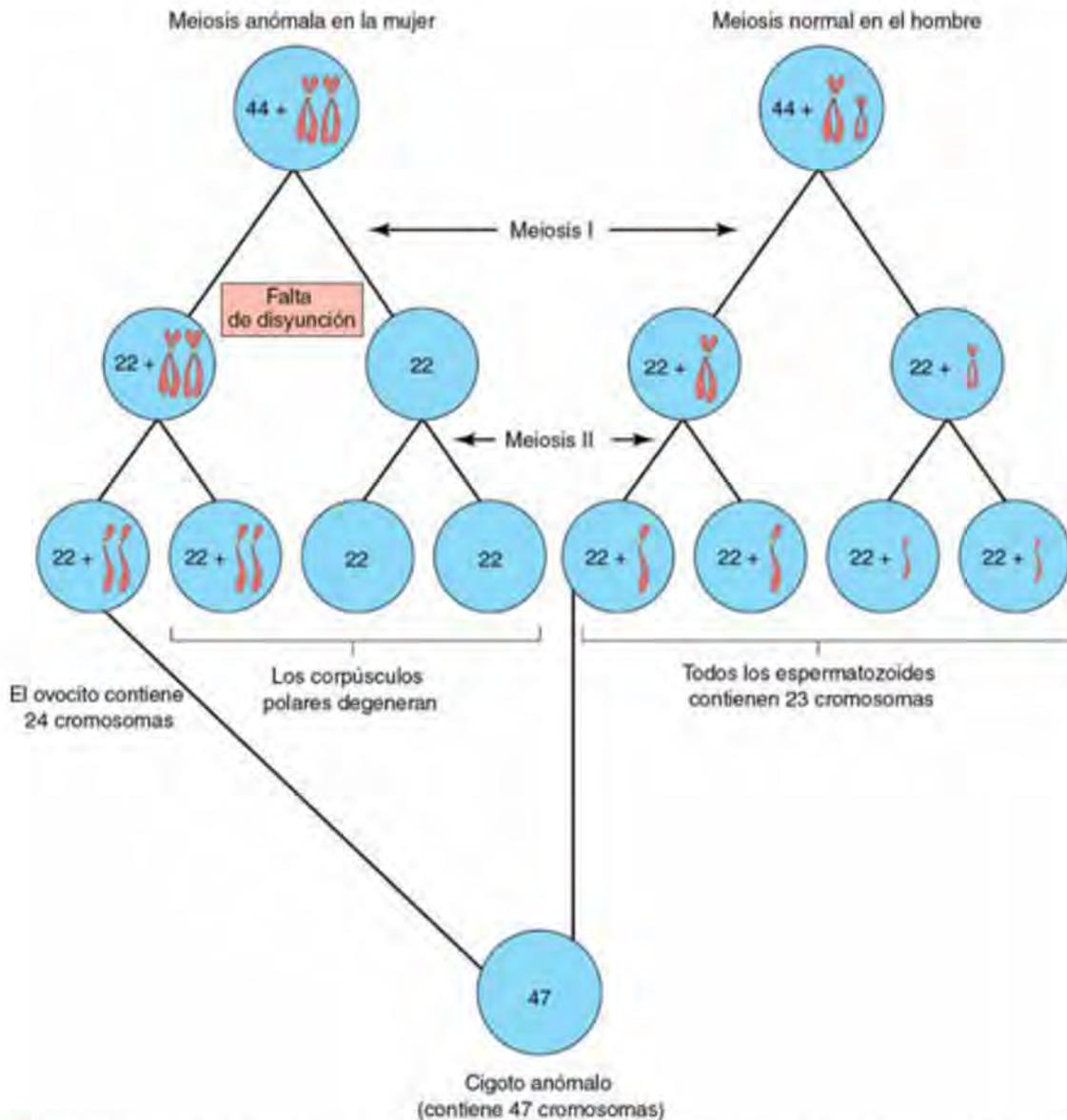


FIGURA 20-2 Diagrama en el que se muestra la falta de disyunción de los cromosomas durante la primera división meiótica de un ovocito primario con aparición de un ovocito anómalo con 24 cromosomas. La fecundación subsiguiente por un espermatozoide normal produce un cigoto con 47 cromosomas (**aneuploidía**), más que con el número diploide humano normal de 46 cromosomas.

GLOSARIO DE TÉRMINOS TERATOLÓGICOS

Una malformación congénita es una alteración estructural de cualquier tipo; sin embargo, *no todas las variaciones del desarrollo son anomalías*. Las variaciones anatómicas son frecuentes; por ejemplo, los huesos pueden diferir entre sí no solamente en su forma básica sino también en detalles menores de su estructura superficial. Hay cuatro tipos clínicamente significativos de defectos congénitos: malformación, disrupción, deformación y displasia.

- **Malformación.** Defecto morfológico en un órgano, una parte de un órgano o una región corporal de tamaño mayor que se debe a una *alteración intrínseca en el proceso de desarrollo*. El término «intrínseca» implica que el potencial de desarrollo del primordio de un órgano es anómalo desde el comienzo, tal como ocurre en los casos de alteración cromosómica de un gameto (ovocito o espermatozoide) en el momento de la fecundación. La mayor parte de las malformaciones son consideradas un *defecto de un campo morfogénico o del desarrollo* que responde en forma de una unidad coordinada frente a la interacción embrionaria y que da lugar a malformaciones complejas o múltiples.
- **Disrupción.** Defecto morfológico de un órgano, una parte de un órgano o una región corporal más extensa que se debe a *un factor o una interferencia extrínseca en un proceso del desarrollo originalmente normal*. Por tanto, las alteraciones morfológicas asociadas a la exposición a **teratógenos** (agentes como medicamentos y virus) deben considerarse disrupciones. *Una disrupción no se hereda*, pero los factores hereditarios pueden predisponer al desarrollo de una disrupción.
- **Deformación.** Forma, configuración o posición anómalas de una parte del cuerpo que *se deben a fuerzas mecánicas*. La compresión intrauterina secundaria a **oligohidramnios** (cantidad insuficiente del líquido amniótico) puede causar *pie equino varo* (v. cap. 16). Algunos defectos del tubo neural con afectación del sistema nervioso central, como el *mielomeningocele* (una forma grave de espina bífida), dan lugar a alteraciones funcionales intrínsecas que también pueden causar deformaciones fetales.
- **Displasia.** Organización anómala de las células de los tejidos y de su resultado morfológico. La displasia es el proceso y la consecuencia de la **dishistogénesis** (*formación anómala de los tejidos*). Así, todas las alteraciones relacionadas con la histogénesis se clasifican como displasias, como la *displasia*

ectodérmica congénita (v. cap. 19). La displasia es inespecífica desde un punto de vista etiológico y a menudo afecta a varios órganos debido a la propia naturaleza de las alteraciones celulares subyacentes.

Para describir a los lactantes con defectos múltiples se utilizan otros términos descriptivos y también se han creado términos para expresar la etiología y la patogenia.

- Un *defecto de campo politópico* es un patrón de defectos que se debe a la alteración de un único campo del desarrollo.
- Una *secuencia* es un patrón de defectos múltiples causados por un único defecto estructural conocido o supuesto, o por un factor mecánico.
- Un *síndrome* es un patrón de defectos múltiples que parecen estar relacionados entre sí desde un punto de vista patogénico pero que no representan una secuencia única ni un defecto de campo politópico.
- Una *asociación* es la aparición no aleatoria en dos o más individuos de defectos múltiples que no representan un defecto de campo politópico, una secuencia ni un síndrome.

Mientras que el de secuencia es un concepto de tipo patogénico, pero no de tipo etiológico, el síndrome implica a menudo una causa única, como ocurre en la trisomía 21 (síndrome de Down). Sin embargo, en ambos casos el patrón de los defectos tiene una relación patogénica demostrada o supuesta. En el caso de la secuencia, se conoce el factor iniciador primario y la secuencia de las complicaciones secundarias del desarrollo. Por ejemplo, la *secuencia de Potter* (atribuida a oligohidramnios) se debe a agenesia renal o a pérdida del líquido amniótico. Por el contrario, el concepto de asociación se refiere a defectos relacionados entre sí desde el punto de vista estadístico, no desde los puntos de vista patogénico ni etiológico. Una o más secuencias, síndromes o defectos de campo pueden constituir una asociación.

La *dismorfología* es un área de la genética clínica implicada en el diagnóstico y la interpretación de los patrones de los defectos estructurales. Los patrones recurrentes de los defectos congénitos constituyen el elemento clave en el reconocimiento de los síndromes. La identificación de estos patrones en los pacientes individuales ha permitido conocer con mayor detalle la etiología y la patogenia de todos estos problemas.

INACTIVACIÓN DE LOS GENES

Durante la embriogénesis se inactiva de manera aleatoria uno de los dos cromosomas X de las células somáticas femeninas y el cromosoma inactivado aparece en forma de una masa de **cromatina sexual** (v. cap. 6). La **inactivación de los genes** en un cromosoma X de las células somáticas de los embriones femeninos ocurre durante la implantación. La inactivación X tiene importancia desde el punto de vista clínico debido a que implica que cada célula de una portadora de una enfermedad ligada al cromosoma X presenta el gen mutante que causa la

enfermedad, bien en el cromosoma X activo, bien en el cromosoma X inactivado que está representado por la cromatina sexual. La inactivación X desequilibrada en los gemelos monocigóticos (gemelos idénticos) es una de las razones que explican la discordancia respecto a diversos defectos congénitos. El fundamento genético de la discordancia es el hecho según el cual uno de los gemelos expresa preferiblemente el cromosoma X de origen paterno, mientras que el otro expresa el cromosoma X de origen materno.

ANEUPLOIDÍA Y POLIPLOIDÍA

Los cambios en el número de cromosomas representan situaciones de aneuploidía o poliploidía. La **aneuploidía** es cualquier desviación respecto al número diploide humano de 46 cromosomas. Un **aneuploide** es un individuo cuyo número de cromosomas no es un múltiplo exacto del número haploide 23 (p. ej., 45 o 47). Un **poliploide** es un individuo que posee un número de cromosomas que es múltiplo del número haploide 23, con excepción del número diploide (p. ej., 69; v. fig. 20-10).

La causa principal de la aneuploidía es la falta de disyunción durante la división celular (fig. 20-2), con distribución desigual de

un par de cromosomas homólogos en las células hijas. Una de las células hijas presenta los dos cromosomas del par y la otra no muestra ningún cromosoma del par. En consecuencia, las células del embrión pueden ser **hipodiploides** (45,X0, como en el síndrome de Turner [figs. 20-3 a 20-5]) o **hiperdiploides** (generalmente 47, como ocurre en la trisomía 21 o síndrome de Down [fig. 20-6]). Los embriones con monosomía (ausencia de un cromosoma) suelen fallecer. *Aproximadamente, el 99% de los embriones que carecen de un cromosoma sexual (p. ej., 45,X0, como en el síndrome de Turner) experimentan aborto espontáneo (fig. 20-5).*



FIGURA 20-3 Lactante de sexo femenino con síndrome de Turner (45,X0). **A**, Cara del lactante con síndrome de Turner. **B**, Vista lateral de la cabeza y el cuello del lactante en la que puede apreciarse un cuello corto y con pliegues laterales redundantes, así como con orejas prominentes. Estos lactantes experimentan un trastorno del desarrollo de las gónadas (*disgenesia gonadal*). **C**, Los pies del lactante con el linfedema característico (hinchazón y tumefacción), en lo que representa un signo diagnóstico útil. **D**, Linfedema en los dedos de los pies, un trastorno que generalmente da lugar al desarrollo insuficiente de las uñas (hipoplasia). (Por cortesía del doctor A.E. Chudley, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)



FIGURA 20-4 Niña de 14 años de edad con síndrome de Turner. Se pueden observar las características del síndrome: estatura baja, cuello con pliegues cutáneos laterales redundantes, ausencia de maduración sexual, tórax amplio y de tipo «coraza» con pezones muy separados, y linfedema en las manos y los pies. (Por cortesía de los doctores F. Antoniazzi y V. Fanos, Department of Pediatrics, University of Verona, Verona, Italia.)



FIGURA 20-5 Feto de sexo femenino (16 semanas) con síndrome de Turner. Se puede observar la acumulación excesiva de líquido acuoso (*hidropesía*) y el gran *higroma quístico* (linfangioma) en la parte posterior de la cabeza y en la región del cuello. El higroma hace que la piel del cuello esté suelta y que tras el nacimiento haya pliegues cervicales laterales redundantes (v. fig. 20-3B). (Por cortesía del doctor A.E. Chudley, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)



FIGURA 20-6 A, Vista anterior de un feto de sexo femenino (16,5 semanas) con síndrome de Down. B, Mano del feto; se puede observar un único surco transversal en flexión palmar (surco simiesco, flecha) así como la clinodactilia (incurvación) del dedo meñique. C, Vista anterior de las caras de dos gemelos dicigóticos de sexo masculino discordantes respecto al síndrome de Down (trisomía 21). El gemelo de la derecha es más pequeño que el gemelo no afectado. El gemelo de la derecha se desarrolló a partir de un cigoto que contenía un cromosoma 21 extra. Se pueden observar las características faciales típicas del síndrome de Down: fisuras palpebrales rasgadas en dirección superior, pliegues del epicanto y puente nasal aplanado. D, Niña de 2,5 años con síndrome de Down. (A y B, Por cortesía del doctor D.K. Kalousek, Department of Pathology, University of British Columbia, Vancouver, British Columbia, Canadá; C y D, Por cortesía del doctor A.E. Chudley, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

Síndrome de Turner

Aproximadamente, el 1% de los embriones femeninos con monosomía X sobreviven; la incidencia de la dotación cromosómica 45,X0 (síndrome de Turner) en los recién nacidos de sexo femenino se sitúa alrededor de 1 caso por cada 8.000 recién nacidos vivos. La mitad de los individuos afectados presenta una dotación cromosómica 45,X0 mientras que la otra mitad muestra diversas alteraciones en uno de los cromosomas sexuales. El fenotipo del síndrome de Turner es femenino (figs. 20-3 y 20-4). En el 90% de las mujeres afectadas no se desarrollan los caracteres sexuales secundarios, y en estos casos es necesario el tratamiento hormonal sustitutivo.

El fenotipo es el conjunto de características morfológicas que presenta un individuo y que están determinadas por el genotipo y el ambiente en el que se expresa. La monosomía del cromosoma X es la alteración citogenética que se observa con mayor frecuencia en los fetos que experimentan aborto espontáneo (fig. 20-5); representa aproximadamente el 18% de todos los abortos secundarios a alteraciones cromosómicas. El error en la gametogénesis (falta de disyunción) que causa la monosomía X (síndrome de Turner) se localiza en el gameto paterno (el espermatozoide) en aproximadamente el 75% de los casos, lo que quiere decir que en estos pacientes el cromosoma X que falta es el de origen paterno. La dotación cromosómica más habitual en el síndrome de Turner es 45,X0; sin embargo, casi el 50% de estos pacientes presentan otros cariotipos (la dotación cromosómica de una célula o una línea celular individuales).

Trisomía de los autosomas

La presencia de tres copias de un cromosoma en un par cromosómico concreto se denomina trisomía. Las trisomías son las alteraciones más frecuentes en el número de los cromosomas. La causa habitual de este error en el número de cromosomas es la ausencia de disyunción en la meiosis (v. fig. 20-2), con la aparición de un gameto que tiene 24 cromosomas en vez de los 23 cromosomas normales, y con la evolución posterior hacia un cigoto con 47 cromosomas.

Las trisomías de los autosomas se asocian a tres síndromes principales (tabla 20-1):

- Trisomía 21 o síndrome de Down (fig. 20-6).
- Trisomía 18 o síndrome de Edwards (fig. 20-7).
- Trisomía 13 o síndrome de Patau (fig. 20-8).

Los lactantes con trisomía 13 o trisomía 18 muestran malformaciones graves y deficiencia mental; generalmente fallecen durante las fases iniciales de la lactancia. Más de la mitad de los embriones con trisomía experimentan aborto espontáneo en una fase temprana. La trisomía de los autosomas muestra un aumento en su incidencia a medida que se incrementa la edad materna. Por ejemplo, se observa trisomía 21 en aproximadamente 1 de cada 1.400 recién nacidos de mujeres de 20 a 24 años de edad, y esta proporción es de aproximadamente 1 caso por cada 25 recién nacidos en las mujeres que tienen 45 o más años de edad cuando dan a luz (tabla 20-2). La trisomía 13 es la alteración cromosómica más frecuente en los recién nacidos.

Los errores en la meiosis tienen lugar con una frecuencia cada vez mayor a medida que aumenta la edad de la madre, y la forma de aneuploidía que se observa con mayor frecuencia en los hijos de las madres añosas es la trisomía 21. Dada la tendencia existente en la actualidad hacia el aumento de la edad materna, se ha estimado que al final de esta década los hijos de mujeres mayores de 34 años de edad representarán el 39% de los lactantes con trisomía 21. En aproximadamente el 5% de los niños afectados se observan traslocaciones o mosaicismo. El mosaicismo, en el que dos o más tipos celulares tienen números distintos de cromosomas (normales y anómalos), da lugar a un fenotipo menos grave, y en estos casos el cociente intelectual (CI) del niño puede ser casi normal.

Trisomía de los cromosomas sexuales

Este tipo de trisomía es un trastorno frecuente (tabla 20-3); sin embargo, dado que no cursa con características físicas típicas en los lactantes o en los niños, generalmente no se detecta hasta la pubertad (fig. 20-9). Los estudios sobre la cromatina sexual fueron útiles en épocas anteriores para la detección de algunos tipos de trisomía de los cromosomas sexuales, dado que en los núcleos de las mujeres XXX (trisomía X) aparecen dos masas de cromatina sexual, mientras que los núcleos de los hombres XXY (síndrome de Klinefelter) contienen una masa de cromatina sexual (v. cap. 6). Sin embargo, en la actualidad estos diagnósticos se llevan a cabo mediante el análisis cromosómico o con aplicación de otras técnicas citogenéticas moleculares.

Tabla 20-1 Trisomía de los autosomas

ABERRACIÓN CROMOSÓMICA/SÍNDROME	INCIDENCIA	MANIFESTACIONES CLÍNICAS HABITUALES
Trisomía 21 (síndrome de Down)* (v. fig. 20-6)	1:800	Retraso mental; braquicefalia, puente nasal aplanado; fisuras palpebrales inclinadas hacia arriba; lengua protruyente; surco de flexión palmar transversal; clinodactilia del dedo meñique; cardiopatía congénita; alteraciones del tracto gastrointestinal
Síndrome de la trisomía 18 (síndrome de Edwards) [†] (v. fig. 20-7)	1:8.000	Retraso mental; retraso del crecimiento; occipucio prominente; esternón corto; comunicación interventricular; micrognatia; orejas malformadas y con implantación baja, dedos flexionados, uñas hipoplásicas; pies «en mecedora»
Síndrome de la trisomía 13 (síndrome de Patau) [†] (v. fig. 20-8)	1:12.000	Retraso mental; malformaciones graves del sistema nervioso central; frente inclinada; orejas malformadas, defectos en el cuero cabelludo; microftalmía; labio hendido bilateral, paladar hendido bilateral o ambos; polidactilia; prominencia posterior de los talones

*La importancia de este trastorno en el problema global de la deficiencia mental viene indicada por el hecho de que las personas con síndrome de Down representan el 10-15% de los pacientes con deficiencia mental que residen en instituciones. La incidencia de la trisomía 21 en el momento de la fecundación es mayor que la existente en el momento del nacimiento; sin embargo, el 75% de los embriones experimentan aborto y al menos del 20% sufren muerte intrauterina.

[†]Los lactantes con este síndrome no suelen sobrevivir más allá de los 6 meses.



FIGURA 20-7 Recién nacido de sexo femenino con trisomía 18. Se puede observar el retraso del crecimiento, los puños cerrados con la postura característica de los dedos (los dedos segundo y quinto superpuestos a los dedos tercero y cuarto), esternón corto y pelvis estrecha. (Por cortesía del doctor A.E. Chudley, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)



FIGURA 20-8 Recién nacido de sexo femenino con trisomía 13. Se pueden observar el labio hendido bilateral, la oreja izquierda malformada y la polidactilia (dedos extra). También es aparente un pequeño onfalocele (herniación de los órganos abdominales hacia el cordón umbilical). (Por cortesía del doctor A.E. Chudley, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

Tabla 20-2 Incidencia del síndrome de Down en los recién nacidos

EDAD MATERNA (AÑOS)	INCIDENCIA
20-24	1:1.400
25-29	1:1.100
30-34	1:700
35	1:350
37	1:225
39	1:140
41	1:85
43	1:50
45+	1:30



FIGURA 20-9 Adolescente de sexo masculino con síndrome de Klinefelter (trisomía XXY). Se puede observar la presencia de mamas; aproximadamente, el 40% de los hombres con este síndrome presentan ginecomastia (desarrollo de las mamas) y testículos pequeños. (Por cortesía del Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

Tabla 20-3 Trisomía de los cromosomas

DOTACIÓN CROMOSÓMICA*	SEXO	INCIDENCIA [†]	CARACTERÍSTICAS HABITUALES
47,XXX	Femenino	1:1.000	Aspecto normal; generalmente son fértiles; el 15-25% muestran una deficiencia mental de grado leve
47,XXY	Masculino	1:1.000	Síndrome de Klinefelter: testículos pequeños, hialinización de los túbulos seminíferos; aspermatogénesis; a menudo son altos y presentan miembros inferiores desproporcionadamente largos; su inteligencia es inferior a la de sus hermanos normales. Aproximadamente el 40% de estos pacientes presentan ginecomastia (v. fig. 20-9)
47,XYY	Masculino	1:1.000	Aspecto normal; generalmente son altos; a menudo presentan un comportamiento agresivo

*Las cifras indican el número total de cromosomas, incluyendo los cromosomas sexuales que aparecen tras la coma.
[†]Datos tomados de Hook EB, Hamerton JL: The frequency of chromosome abnormalities detected in consecutive newborn studies—differences between studies—results by sex and by severity of phenotypic involvement. En: Hook EB, Porter IH, eds.: *Population Cytogenetics: Studies in Humans*. Nueva York, Academic Press, 1977. Hay más información en Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF: *Thompson and Thompson Genetics in Medicine*, 6.ª ed., Filadelfia, WB Saunders, 2004.

TETRASOMÍA Y PENTASOMÍA

La tetrasomía y la pentasomía de los cromosomas sexuales también son posibles. Las personas que presentan estas anomalías muestran cuatro o cinco cromosomas sexuales, respectivamente; en individuos de sexo femenino se han observado las dotaciones cromosómicas siguientes: 48,XXXX y 49,XXXXX; en individuos de sexo masculino se han observado las dotaciones cromosómicas siguientes: 48,XXXY, 48,XXYY, 49,XXXYY y 49,XXXXY. El conjunto extra de cromosomas sexuales no acentúa los caracteres sexuales; sin embargo, cuanto mayor es el número de cromosomas sexuales, generalmente mayor es también la intensidad de la deficiencia mental y de los problemas de tipo físico.

TRIPLOIDÍA

El tipo más frecuente de poliploidía es la triploidía (69 cromosomas). Los **fetos triploides** experimentan un **retraso del crecimiento intrauterino** grave con desproporción intensa entre la cabeza y el cuerpo (fig. 20-10). A pesar de que los fetos triploides pueden nacer con vida, generalmente no sobreviven mucho tiempo. La **triploidía** se debe con mayor frecuencia a la fecundación de un ovocito por dos espermatozoides (**dispermia**). La falta de una de las divisiones meióticas (v. cap. 2), con aparición de un ovocito o un espermatozoide diploide, también puede explicar algunos casos. Los fetos triploides representan aproximadamente el 20% de los abortos espontáneos con alteraciones cromosómicas.

MOSAICISMO

Una persona que presenta al menos dos líneas celulares con dos o más genotipos (constituciones genéticas) diferentes es un **mosaico**. Pueden estar implicados los autosomas o los cromosomas sexuales. Generalmente, los defectos congénitos son menos graves que los que se observan en las personas con monosomía o con trisomía; por ejemplo, las características del síndrome de Turner son menos evidentes en los individuos de sexo femenino que son mosaicos 45,X/46,XX, en comparación con los individuos de sexo femenino 45,X0 más habituales. El **mosaicismo** se debe generalmente a la falta de disyunción durante la división temprana del cigoto (v. cap. 2). También es posible el mosaicismo resultante de la pérdida de un cromosoma debido a retraso de la anafase; los cromosomas se separan normalmente, pero uno de ellos queda retrasado en su migración y se pierde finalmente.

TETRAPLOIDÍA

La duplicación del número diploide de los cromosomas, desde 46 hasta 92 (tetraploidía), posiblemente ocurre durante la primera división del cigoto (v. cap. 2). La división de este cigoto anómalo da lugar más adelante a un embrión cuyas células contienen 92 cromosomas. *Los embriones tetraploides experimentan aborto en fases muy tempranas* y a menudo todo lo que se recupera es un saco coriónico vacío (lo que anteriormente se denominaba «embrión hueco»).

FIGURA 20-10 Feto triploide (69 cromosomas) con ilustración de la intensa desproporción entre la cabeza y el cuerpo. Los fetos triploides representan casi el 20% de los abortos espontáneos en los que el feto presenta alteraciones cromosómicas. (Tomado de Crane JP: *Ultrasound evaluation of fetal chromosome disorders*. En: Callen PW, ed.: *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 3.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1994.)



Alteraciones en la estructura de los cromosomas

La mayor parte de las alteraciones en la estructura de los cromosomas se debe a una **rotura cromosómica** seguida de la reconstitución con una combinación anómala (fig. 20-11). La rotura cromosómica puede estar causada por diversos factores ambientales como la radiación ionizante, las infecciones víricas, los fármacos o sustancias, y los productos químicos. El tipo de alteración cromosómica estructural depende de lo que ocurre con los fragmentos rotos. Las dos únicas aberraciones en la estructura cromosómica que tienen posibilidades de ser transmitidas desde un progenitor a un embrión son los **reordenamientos estructurales**, como la inversión y la traslocación. En conjunto, se observan alteraciones estructurales de los cromosomas en aproximadamente 1 de cada 375 recién nacidos.

Traslocación

Esta alteración consiste en la transferencia del fragmento de un cromosoma hacia un cromosoma no homólogo. Cuando dos cromosomas no homólogos intercambian fragmentos, la situación se denomina **traslocación recíproca** (fig. 20-11A y G). *La traslocación no causa necesariamente alteraciones en el desarrollo.* Por ejemplo, las personas que presentan una traslocación

entre un cromosoma 21 y un cromosoma 14 (fig. 20-11G) muestran un fenotipo normal. Estas personas son **portadores de una traslocación equilibrada**; con independencia de su edad, tienden a producir células germinales en las que un cromosoma muestra una traslocación anómala. El 3-4% de los lactantes con síndrome de Down presentan **trisomía por traslocación**, es decir, la unión del cromosoma 21 extra a algún otro cromosoma.

Deleción

Cuando un cromosoma se fragmenta, se puede perder una parte de éste (fig. 20-11B). La deleción terminal parcial del brazo corto del cromosoma 5 causa el **síndrome del maullido de gato** (fig. 20-12). Los lactantes afectados emiten un llanto débil similar al de un gato y presentan microcefalia (neurocráneo de tamaño pequeño), deficiencia mental grave y cardiopatía congénita. El **cromosoma «en anillo»** es un tipo de cromosoma con deleción en el que los dos extremos que se han perdido se vuelven a unir después formando un cromosoma con forma de anillo (fig. 20-11C). *Los cromosomas en anillo son infrecuentes, pero se han observado en todos los cromosomas.* Estos cromosomas anómalos han sido descritos en personas con una dotación cromosómica 45,X0 (síndrome de Turner), con trisomía 18 (síndrome de Edwards) y con otras alteraciones cromosómicas estructurales.

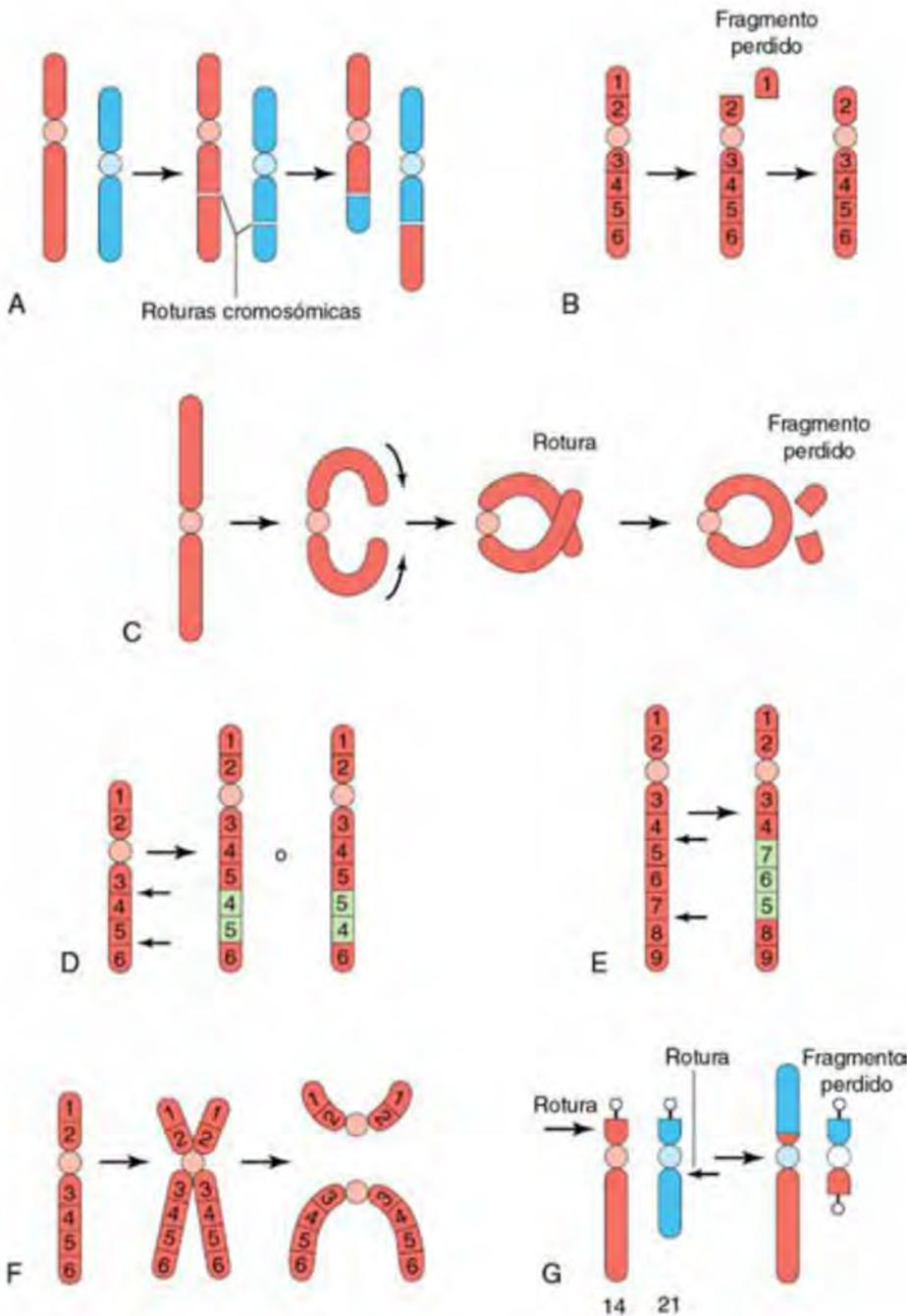


FIGURA 20-11 Diagramas que ilustran diferentes alteraciones cromosómicas. **A**, Traslocación recíproca. **B**, Delección terminal. **C**, Cromosomas «en anillo». **D**, Duplicación. **E**, Inversión paracéntrica. **F**, Isocromosoma. **G**, Traslocación robertsoniana. Las flechas indican el mecanismo de producción de las alteraciones estructurales. (Modificado de Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HE: *Thompson and Thompson Genetics in Medicine*, 6.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 2004.)



FIGURA 20-12 **A**, Niño con síndrome del maullido de gato (llanto similar al maullido de un gato). Se puede observar la microcefalia (neurocráneo pequeño) y el hipertelorismo (aumento de la distancia entre las órbitas). **B**, Cariotipo parcial de este paciente con demostración de una delección terminal en el brazo corto (terminal) del cromosoma 5. La flecha indica el sitio de la delección. (**A**, Tomado de Gardner EJ: *Principles of Genetics*, 5.ª ed. Nueva York, John Wiley & Sons, 1975. **B**, Por cortesía del doctor M. Ray, ya fallecido, Department of Human Genetics, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

MICRODELECIONES Y MICRODUPLICACIONES

Las **técnicas de bandas de alta resolución** han permitido la detección de deleciones intersticiales y terminales de tamaño muy pequeño en diversos trastornos cromosómicos. La resolución aceptable en una técnica convencional de bandas cromosómicas revela la existencia de 550 bandas por cada conjunto haploide, mientras que las técnicas de bandas con alta resolución revelan hasta 1.300 bandas por cada conjunto haploide. Dado que las deleciones abarcan varios genes contiguos, estos trastornos (así como también los asociados a microduplicaciones) se denominan **síndromes de genes contiguos** (tabla 20-4). Véanse dos ejemplos:

- El **síndrome de Prader-Willi (SPW)** es un trastorno de aparición esporádica que cursa con estatura baja, deficiencia mental leve, obesidad, hiperfagia (consumo excesivo de comida) e hipogonadismo (función gonadal inadecuada).

- El **síndrome de Angelman (SA)** se caracteriza por deficiencia mental intensa, microcefalia (neurocráneo pequeño), braquicefalia (acortamiento de la cabeza), convulsiones y movimientos atáxicos (en sacudidas) de los miembros y el tronco.

El SPW y el SA se asocian a menudo a una deleción visible de la banda q12 en el cromosoma 15. El fenotipo clínico viene determinado por el progenitor que transmite el cromosoma 15 con deleción. Si la deleción procede de la madre, se produce el SA; si procede del padre, el niño presenta el fenotipo del SPW. Estas características sugieren el fenómeno de **imprimación genética**, en el que la expresión diferencial del material genético depende del sexo del progenitor que transmite la anomalía genética.

CITOGENÉTICA MOLECULAR

Hay varios métodos nuevos que combinan la citogenética clásica con la **tecnología del ADN** y que han facilitado una definición más precisa de las alteraciones, la localización y los orígenes de los cromosomas, incluyendo las traslocaciones no equilibradas, los cromosomas accesorios o marcadores, y la cartografía genética. Una estrategia novedosa para la identificación de los cromosomas se fundamenta en la **hibridación *in situ* con fluorescencia (FISH, fluorescent *in situ* hybridization)**, en la que las sondas del ADN con especificidad cromosómica se pueden unir a regiones complementarias localizadas en cromosomas concretos. De esta manera, mejora la identificación de la localización y el número de los cromosomas en las células en metafase o incluso en las células en interfase. Las técnicas de FISH sobre células de interfase posiblemente permitan evitar dentro de poco tiempo el cultivo de las células para el análisis cromosómico específico, como ocurre en el caso del diagnóstico prenatal de las trisomías fetales.

Los estudios con **sondas FISH subteloméricas** en individuos con deficiencia mental de etiología desconocida, con o sin

defectos congénitos, han permitido identificar deleciones o duplicaciones cromosómicas submicroscópicas en el 5-10% de estas personas. Las alteraciones en el número de copias de secuencia del ADN se observan en los tumores sólidos y también se han detectado en relación con alteraciones del desarrollo y con cuadros de deficiencia mental.

La **hibridación genómica comparativa (CGH, comparative genomic hybridization)** permite detectar y cartografiar estos cambios en regiones específicas del genoma. En la actualidad, la CGH fundamentada en microarrays (hibridación genómica comparativa con arrays) se está utilizando para identificar reordenamientos genómicos en individuos con deficiencia mental o defectos congénitos múltiples en los que anteriormente la etiología era desconocida, a pesar de los resultados normales en las pruebas tradicionales del análisis cromosómico o genético. Así, estas investigaciones han adquirido una gran importancia en la evaluación sistemática de los pacientes con deficiencia mental, autismo y anomalías congénitas múltiples cuyas causas anteriormente se desconocían.

DUPLICACIONES

Estas alteraciones pueden estar representadas por la duplicación de una parte de un cromosoma, dentro de un cromosoma (fig. 20-11D), que se une a un cromosoma o bien que aparece en forma de un fragmento separado. Las duplicaciones son más frecuentes que las deleciones y también son menos perjudiciales debido a que no se

produce la pérdida de material genético. No obstante, en los pacientes con duplicaciones cromosómicas a menudo éstas se manifiestan clínicamente en el fenotipo mediante deficiencia mental o defectos congénitos. La duplicación puede afectar a una parte de un gen, a un gen completo o a una serie de genes.

Tabla 20-4 Ejemplos de síndromes genéticos contiguos (síndromes por microdelección o microduplicación)

SÍNDROME	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	HALLAZGOS CROMOSÓMICOS	PROGENITOR DE ORIGEN
<i>Prader-Willi</i>	Hipotonía, hipogonadismo, obesidad extrema con hiperfagia, cara con aspecto distinto, estatura baja, manos y pies pequeños, ligero retraso del desarrollo, discapacidad de aprendizaje	Delección 15 q12 (en la mayoría de los casos)	El padre
<i>Angelman</i>	Microcefalia, macrosomía, ataxia, risa excesiva, convulsiones, deficiencia mental grave	Delección 15 q12 (en la mayoría de los casos)	La madre
<i>Miller-Dieker</i>	Lisencefalia tipo I, cara dismórfica, convulsiones, retraso grave del desarrollo, cardiopatía congénita	Delección 17 p13.3 (en la mayoría de los casos)	Cualquiera de los progenitores
<i>DiGeorge</i>	Hipoplasia tímica, hipoplasia paratiroidea, defectos cardíacos conotruncuales, dismorfismo facial	Delección 22 q11 (algunos casos)	Cualquiera de los progenitores
<i>Velocardiofacial (Shprintzen)</i>	Defectos en el paladar, alas nasales hipoplásicas, nariz larga, defectos cardíacos conotruncuales, retraso del habla, trastorno del aprendizaje, trastorno de tipo esquizofrenia	Delección 22 q11 (en la mayoría de los casos)	Cualquiera de los progenitores
<i>Smith-Magenis</i>	Braquicefalia, puente nasal ancho, mandíbula prominente, manos cortas y anchas, retraso del habla, deficiencia mental	Delección 17 p11.2	Cualquiera de los progenitores
<i>Williams</i>	Estatura baja; hipercalcemia; defectos cardíacos, especialmente estenosis aórtica supravalvular; aspecto característico con cara de gnomo; deficiencia mental	Delección 17 q11.23 (en la mayoría de los casos)	Cualquiera de los progenitores
<i>Beckwith-Wiedemann</i>	Macrosomía, macroglosia, onfalocele (algunos casos), hipoglucemia, hemihipertrofia, lóbulos de las orejas transversales	Duplicación 11 p15 (algunos casos)	El padre

INVERSIÓN

La inversión es una alteración cromosómica en la que está invertido un segmento de un cromosoma. La inversión paracéntrica se limita a uno de los brazos de un cromosoma (fig. 20-11E), mientras que la inversión pericéntrica afecta a los dos brazos y al centrómero. Los portadores de inversiones pericéntricas muestran riesgo de que sus descendientes presenten alteraciones debido a un cruzamiento desigual y a una segregación anómala en la meiosis.

ISOCROMOSOMAS

Aparecen alteraciones a consecuencia de los isocromosomas cuando los centrómeros se dividen transversalmente, más que longitudinalmente (fig. 20-11E). Un isocromosoma es un cromosoma en el que falta uno de los brazos y en el que el otro brazo está duplicado. Al parecer, el isocromosoma es la alteración estructural más frecuente del cromosoma X. Las personas que sufren esta anomalía tienen una estatura baja y otros estigmas del síndrome de Turner. Estas características están relacionadas con la pérdida de un brazo en el cromosoma X.

Malformaciones congénitas causadas por mutaciones genéticas

El 7-8% de las malformaciones congénitas se debe a alteraciones en los genes (v. fig. 20-1). Una **mutación**, que generalmente implica la pérdida o la modificación de la función de un gen, es cualquier cambio permanente y transmisible en la secuencia del ADN genómico. Dado que es improbable que un cambio aleatorio pueda dar lugar a una mejora en el desarrollo, la mayor parte de las mutaciones son perjudiciales y algunas de ellas letales.

La **tasa de mutación** puede estar aumentada por efecto de diversos agentes ambientales, como las dosis elevadas de radiación ionizante. Los defectos causados por las mutaciones genéticas se transmiten siguiendo las leyes mendelianas; en consecuencia, es posible predecir la probabilidad de su aparición en los hijos y otros familiares de las personas afectadas. La **acondroplasia** (fig. 20-13) es un ejemplo de malformación congénita hereditaria dominante que se debe a una mutación con transición G a A en el nucleótido 1.138 del ADN complementario (ADNc) del gen del receptor del factor de crecimiento fibroblástico 3 que se localiza en el cromosoma 4p. Otros defectos, como la **hiperplasia suprarrenal** congénita (v. fig. 20-18) y la **microcefalia**, se atribuyen a una herencia autosómica recesiva. *Los genes transmitidos de forma autosómica recesiva sólo se manifiestan en el estado homocigoto*; en consecuencia, muchas personas portadoras de estos genes (los heterocigotos) nunca llegan a ser detectadas.

El **síndrome del cromosoma X frágil** es la causa hereditaria más frecuente de la deficiencia mental de grado moderado (fig. 20-14). Es uno de los más de 200 trastornos asociados al cromosoma X y cursa con alteraciones mentales. El síndrome del cromosoma X frágil tiene una incidencia de 1 caso por cada 1.500 recién nacidos de sexo masculino y constituye una parte importante del conjunto de personas de sexo masculino con deficiencia mental existentes en la población general. El diagnóstico de este síndrome se puede confirmar mediante el análisis cromosómico con demostración del



FIGURA 20-13 Niño pequeño con acondroplasia; se puede observar la estatura baja, los miembros y los dedos de las manos cortos, la longitud normal del tronco, las piernas arqueadas, una cabeza relativamente grande, la frente prominente y la depresión del puente nasal. (Por cortesía del doctor A.E. Chudley, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

cromosoma X frágil en Xq27.3, o bien a través de los estudios del ADN con demostración de la expansión de nucleótidos CGG en una región específica del gen FMR-1.

Se ha confirmado que hay varios trastornos genéticos que se deben a la expansión de trinucleótidos en genes específicos. Otros ejemplos son la distrofia miotónica, el corea de Huntington, la atrofia espinobulbar (síndrome de Kennedy), la ataxia de Friedreich, entre otros. Los genes recesivos ligados al cromosoma X se suelen manifestar en los pacientes de sexo masculino afectados (homocigotos) y, ocasionalmente, también en las mujeres portadoras (heterocigotas); por ejemplo, el síndrome del cromosoma X frágil (v. fig. 20-14).

El genoma humano está constituido por una cifra estimada de 20.000 a 25.000 genes por cada conjunto haploide, lo que equivale a 3.000 millones de pares de bases. Gracias al Proyecto del Genoma Humano y a la colaboración internacional en investigación, en la actualidad es posible identificar numerosas mutaciones que causan enfermedades y defectos congénitos, y en el futuro se seguirán identificando nuevas mutaciones. Será posible secuenciar la mayor parte de los genes, así como determinar su función específica.

La determinación de la causa de las malformaciones congénitas va a requerir un conocimiento más detallado de la expresión genética a lo largo del desarrollo temprano. La mayor parte de los genes expresados por una célula lo son también por otras muchas células y están implicados en funciones metabólicas celulares básicas como la síntesis de los ácidos nucleicos y las proteínas, la biogénesis del citoesqueleto y de los orgánulos, el transporte de nutrientes y otros mecanismos celulares. Estos genes se denominan genes constitutivos (*housekeeping genes*). Los genes específicos son expresados en momentos determinados y por parte de células concretas, y definen los centenares de tipos celulares distintos que constituyen el organismo humano. Un aspecto esencial de la biología del desarrollo es la regulación de la expresión genética. Dicha regulación depende a menudo de factores de transcripción que se unen a los elementos reguladores o promotores de genes específicos.

La regulación epigenética es el conjunto de cambios en el fenotipo (aspecto físico) o en la expresión genética causados por mecanismos distintos a los correspondientes a los cambios en la secuencia del ADN subyacente. Los mecanismos de los cambios epigenéticos

FIGURA 20-14 Hermanos con síndrome del cromosoma X frágil. **A**, Niño de 8 años de edad que presenta deficiencia mental y que muestra un aspecto relativamente normal, con una cara alargada y orejas prominentes. **B**, Su hermana de 6 años de edad, que también padece el síndrome. Esta paciente sufre una discapacidad de aprendizaje leve y muestra características similares con cara alargada y orejas prominentes. Se puede observar también el estrabismo (ojo derecho cruzado). A pesar de que es un trastorno ligado al cromosoma X, en ocasiones las portadoras presentan la enfermedad. (Por cortesía del doctor A.E. Chudley, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)



no han sido completamente aclarados, pero se considera que los factores que modifican la transcripción, la metilación del ADN y la modificación de las histonas también pueden ser elementos clave en la alteración de los acontecimientos asociados al desarrollo. Hay varios defectos congénitos que pueden ser el resultado de la alteración de la expresión genética a consecuencia del efecto de factores ambientales, como el estrés o la alteración de la nutrición, más que el resultado de cambios en las secuencias del ADN.

La **imprimación genética** es un proceso epigenético en el que las líneas germinales femenina y masculina confieren una marca con especificidad sexual en una subregión de un cromosoma, de manera que en los descendientes sólo está activo el alelo paterno o el alelo materno de un gen. En otras palabras, el sexo del progenitor que transmite el gen influye en la expresión o en la ausencia de expresión de ciertos genes en la descendencia (tabla 20-4). Éste es el fundamento del **síndrome de Prader-Willi** (SPW) y del **síndrome de Angelman** (SA), en los que el fenotipo viene determinado por la posibilidad de que la microdelección sea transmitida por el padre (SPW) o por la madre (SA). En un número sustancial de pacientes con SPW y SA, así como en personas con otros trastornos genéticos, el problema se origina a partir de un fenómeno que se denomina **disomía uniparental**. En lo que se refiere al SPW y al SA, los dos cromosomas 15s se originan a partir de un único progenitor. El SPW aparece cuando los dos cromosomas 15s proceden de la madre y el SA cuando proceden del padre. Se considera que el mecanismo de este problema se inicia con un producto de la concepción que presenta una trisomía y que después pierde el cromosoma extra en una división celular poscigoto temprana. El resultado es una célula «rescata-da» en la que ambos cromosomas proceden de un solo progenitor.

La disomía uniparental implica a varios pares de cromosomas. Algunos casos se asocian a una evolución clínica adversa con afectación de los pares del cromosoma 6 (diabetes mellitus neonatal transitoria), el cromosoma 7 (síndrome de Silver-Russell) y el cromosoma 15 (SPW y SA), mientras que en otros casos (afectación de los pares de cromosomas 1 y 22) no se observa ningún efecto fenotípico anómalo.

Los genes *homeobox* constituyen un grupo de genes que se observa en todos los vertebrados. Poseen secuencias altamente conservadas en la escala filogenética y ordenadas. Están implicados en el desarrollo embrionario temprano y especifican la identidad y las disposiciones espaciales de los segmentos corporales. Los productos proteicos de estos genes se unen al ADN y representan factores de transcripción que regulan la expresión genética. Los trastornos asociados a algunas de las mutaciones en los genes *homeobox* se describen en la tabla 20-5.

Desarrollo de las vías de señalización

La embriogénesis normal está regulada por varias cascadas de señalización complejas (v. cap. 21). Las mutaciones o alteraciones en cualquiera de estas **vías de señalización** pueden dar lugar a defectos congénitos. Muchas vías de señalización son autónomas respecto a las células y solamente alteran la diferenciación de una célula concreta, tal como ocurre con las proteínas producidas por los conjuntos de genes HOX A y HOX D (cuyas mutaciones dan lugar a diversos defectos en los miembros). Otros **factores de transcripción** actúan modificando el patrón de expresión genética de células adyacentes. Estas señales de control de rango corto pueden actuar como simples interrupciones de activación y desactivación (*señales paracrinas*); otras, denominadas **morfógenos**, inducen muchas respuestas que dependen de su nivel de expresión en las demás células.

Una de estas vías de señalización relacionadas con el desarrollo es la iniciada por la proteína secretada que se denomina *Sonic hedgehog* (Shh), la cual activa una secuencia de acontecimientos en las células diana que da lugar a la activación y la represión de dichas células por efecto de los factores de transcripción de la familia Gli. Las alteraciones en la regulación de la vía Shh-Patched-Gli (Shh-Ptch-Gli) es la causa de diversas enfermedades en el ser humano, incluyendo algunos tumores malignos y defectos congénitos.

La proteína Shh es expresada en la notocorda, en la placa del suelo del tubo neural, en el encéfalo y en otras regiones, como la zona de actividad polarizadora de los miembros en desarrollo, y en el intestino. Mutaciones esporádicas y hereditarias en el gen SHH humano causan **holoprosencefalia** (v. cap. 17, fig. 17-40), un defecto de gravedad variable en la línea media que altera la tabicación del sistema nervioso central (SNC) y que origina fisura facial, incisivo central único, hipotelorismo o ciclopía (v. cap. 18, fig. 18-6). La proteína Shh debe ser procesada para la aparición de su forma activa y es modificada por la adición de un grupo colesterol. Los defectos en la biosíntesis del colesterol, tal como ocurre en el síndrome de Smith-Lemli-Opitz, transmitido de manera autosómica recesiva, comparten muchas características (especialmente defectos cerebrales y en los miembros) que tienen características similares a las de las enfermedades relacionadas con la vía Shh. Esta similitud sugiere que la vía de señal Shh puede desempeñar una función clave en diversos trastornos genéticos.

Los tres genes Gli identificados como factores de transcripción pertenecen a la vía Shh-Ptch-Gli. Las mutaciones en el gen *Gli3* han sido implicadas en varios trastornos hereditarios de transmisión autosómica dominante, como el síndrome de cefalopolisindactilia de Greig (deleciones o mutaciones puntuales); el síndrome

Tabla 20-5 Ejemplos de trastornos del ser humano asociados a mutaciones en los genes *homeobox*

NOMBRE	CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS	GEN
<i>Síndrome de Waardenburg</i> (tipo I)	Mechón de pelo blanco, desplazamiento lateral de los cantos mediales de los ojos, sordera coclear, heterocromía, tendencia a la fisura facial, transmisión autosómica dominante	Gen <i>HuP2</i> en el ser humano, homólogo al gen <i>Pax3</i> del ratón
<i>Simpolidactilia</i> (sindactilia tipo II)	Membranas interdigitales y duplicación de los dedos de las manos, metacarpianos supernumerarios, transmisión autosómica dominante	Mutación en el gen <i>HOX D 13</i>
<i>Holoprosencefalia</i> (una forma)	Separación incompleta de los ventrículos laterales cerebrales, anoftalmía o ciclopía, hipoplasia facial o fisuras en la línea media, incisivo central maxilar único, hipotelorismo, transmisión autosómica dominante con expresión muy variable	Mutación en el gen <i>HPE 3</i> (<i>Sonic hedgehog</i>) que es homólogo con el gen de polaridad de segmento <i>hedgehog</i> de <i>Drosophila</i>
<i>Esquicefalia</i> (tipo II)	Fisura de grosor completo en los ventrículos cerebrales, a menudo con convulsiones, espasticidad y deficiencia mental	Mutación en la línea germinal del gen <i>homeobox</i> <i>EMX2</i> , homólogo al gen <i>Emx2</i> del ratón

de Pallister-Hall, con hamartomas hipotalámicos, polidactilia central o postaxial, entre otros defectos de la cara, el encéfalo y los miembros (mutaciones con desplazamiento de trama o mutaciones sin sentido); los tipos A y B de la polidactilia postaxial familiar simple, así como la polidactilia preaxial tipo IV (mutaciones sin sentido, de sentido erróneo y de cambio de pauta de lectura).

En Internet hay una lista detallada, autorizada y actualizada diariamente de todos los trastornos genéticos humanos conocidos y de los *loci* genéticos relacionados (Online Mendelian Inheritance in Man [OMIM]): McKusick-Nathans Institute for Genetic Medicine, Johns Hopkins University [Baltimore, MD], y National Center for Biotechnology information, National Library of Medicine [Bethesda, MD], 2006; www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/).

MALFORMACIONES CONGÉNITAS CAUSADAS POR FACTORES AMBIENTALES

A pesar de que el embrión humano está bien protegido en el útero materno, hay abundantes agentes ambientales denominados **teratógenos** que dan lugar a alteraciones en el desarrollo del embrión tras la exposición de la madre a dichos agentes (tabla 20-6). *Un teratógeno es cualquier agente que causa una malformación congénita o que incrementa la incidencia de un defecto en la población.* Los factores ambientales, como las infecciones y los medicamentos, pueden simular trastornos genéticos (p. ej., cuando están afectados dos o más hijos de unos progenitores normales).

La consideración más importante en ese sentido es la de que «no todos los trastornos familiares son genéticos». Los órganos y otras partes del embrión son más sensibles a los agentes teratógenos durante los períodos de diferenciación rápida (fig. 20-15). Los factores ambientales son la causa del 7-10% de los defectos congénitos (v. fig. 20-1). Dado que la diferenciación bioquímica antecede a la diferenciación morfológica, el período durante el cual las estructuras son sensibles a la interferencia por parte de los teratógenos precede a menudo en varios días a la fase en la que dicha interferencia se manifiesta de forma visible en el desarrollo.

Los teratógenos no parecen ser eficaces respecto a la inducción de defectos mientras no se haya iniciado la diferenciación celular; sin embargo, sus primeros efectos (p. ej., los que tienen lugar durante las primeras 2 semanas) pueden causar la muerte del embrión. Aún no se han dilucidado con detalle los mecanismos precisos a través de los cuales los medicamentos, las sustancias químicas y otros factores ambientales alteran el desarrollo embrionario e inducen anomalías. Incluso siguen siendo un «misterio» los mecanismos de acción de la talidomida sobre el embrión; se han propuesto más de 20 hipótesis para explicar la forma mediante la cual este medicamento sedante altera el desarrollo embrionario.

En muchos estudios se ha demostrado que ciertos factores hereditarios y ambientales pueden influir de manera adversa sobre el desarrollo embrionario a través de la alteración de procesos y elementos fundamentales, como el compartimento intracelular, la superficie de la célula, la matriz extracelular y el ambiente fetal. Se ha sugerido la posibilidad de que la respuesta celular inicial pueda adoptar más de una forma (genética, molecular, bioquímica o biofísica), resultando en secuencias distintas de cambios celulares (muerte celular, alteraciones en la interacción-inducción celular, disminución de la biosíntesis de sustratos, alteración de movimientos morfogénicos y desestructuración mecánica). Finalmente, estos tipos diferentes de lesiones podrían originar el defecto último (muerte intrauterina, malformaciones congénitas, retraso del crecimiento fetal o alteraciones funcionales) a través de una vía común.

Los rápidos avances que se están produciendo en el campo de la biología molecular están proporcionando información adicional acerca de los mecanismos de control genético de la diferenciación y también acerca de las secuencias de acontecimientos implicadas en la expresión de los genes *homeobox* y en la definición de patrones. Es razonable esperar que la alteración de la actividad de un gen en cualquier fase crítica pueda dar lugar a un defecto del desarrollo. Esta hipótesis está fundamentada en los resultados obtenidos en estudios experimentales recientes, que han demostrado que la exposición de embriones de ratón y de anfibios al teratógeno ácido retinoico (vitamina A) altera el dominio de la expresión genética y la morfogénesis normal. En la actualidad sabemos que el ácido retinoico es altamente teratógeno. Ahora, los investigadores están estudiando los mecanismos moleculares del desarrollo anómalo en un intento por conocer mejor la patogenia de los defectos congénitos.

Fundamentos de la teratogénesis

Al considerar la posible teratogenicidad de un agente como puede ser un medicamento o un compuesto químico, hay que tener en cuenta tres principios importantes:

- Los períodos críticos del desarrollo.
- La dosis del medicamento o del producto químico.
- El genotipo (la constitución genética) del embrión.

Períodos críticos del desarrollo humano

La fase en la que se encuentra el desarrollo de un embrión cuando aparece un agente teratógeno, como un medicamento o un virus, determina su susceptibilidad al teratógeno (v. fig. 20-15). El período más crítico del desarrollo es el correspondiente a la época en la que la división celular, la diferenciación celular y la morfogénesis están en sus niveles máximos. La tabla 20-7 recoge las frecuencias relativas de los defectos congénitos correspondientes a distintos órganos.

El período crítico del desarrollo del encéfalo tiene lugar entre las semanas 3 y 16, pero el desarrollo del encéfalo también se puede alterar después de dicho período debido a que es un órgano que todavía experimenta diferenciación y crecimiento rápido en el momento del nacimiento. Los teratógenos pueden causar deficiencia mental durante los períodos embrionario y fetal (v. fig. 20-15).

El desarrollo de los dientes continúa durante mucho tiempo después del nacimiento (v. cap. 19); por tanto, el desarrollo de los dientes permanentes puede estar alterado por las tetraciclinas desde las 18 semanas de vida prenatal hasta los 16 años de vida posnatal (v. fig. 19-20E).

El sistema esquelético también muestra un período crítico de desarrollo prolongado que se extiende hasta la niñez; por tanto, el crecimiento de los tejidos esqueléticos representa un parámetro adecuado para calibrar el crecimiento general.

Las alteraciones ambientales que tienen lugar durante las primeras 3 semanas desde la fecundación pueden interferir con la división del cigoto y la implantación del blastocisto, causando fallecimiento temprano y aborto prematuro del embrión; sin embargo, no se ha demostrado que las alteraciones que ocurren durante las primeras 2 semanas causen defectos congénitos (v. fig. 20-15). Los teratógenos que actúan durante las primeras 2 semanas destruyen el embrión o ven compensados sus efectos de desestructuración por las potentes propiedades reguladoras del embrión inicial. La mayor parte del desarrollo que ocurre durante las primeras 2 semanas está relacionado con la formación de las estructuras extraembrionarias como el amnios, la vesícula umbilical y el saco coriónico (v. caps. 2 y 3).

Tabla 20-6 Algunos teratógenos de los que hay evidencia científica de que han dado lugar a anomalías congénitas o defectos congénitos en el ser humano

AGENTES	DEFECTOS CONGÉNITOS MÁS FRECUENTES
Medicamentos y sustancias	
Ácido valproico	Anomalías craneofaciales, DTN, alteraciones cognitivas, hidrocefalia frecuente, defectos cardíacos y esqueléticos
Alcohol	Síndrome alcohólico fetal (SAF): crecimiento intrauterino retrasado (CIR), deficiencia mental, microcefalia, anomalías oculares, alteraciones articulares, fisuras palpebrales cortas
Aminopterina	CIR; defectos esqueléticos; malformaciones del sistema nervioso central (SNC), especialmente meroencefalia (ausencia de la mayor parte del encéfalo)
Andrógenos y progestágenos a dosis elevadas	Grados variables de masculinización de los fetos de sexo femenino: genitales externos ambiguos con fusión labial e hipertrofia del clítoris
Cocaína	CIR, prematuridad, microcefalia, infarto cerebral, defectos urogenitales, alteraciones del comportamiento
Dietilestilbestrol	Alteraciones en el útero y la vagina, erosión y tabiques cervicales
Fenitoína	Síndrome de la hidantoína fetal: CIR, microcefalia, deficiencia mental, sutura frontal con crestas, pliegues epicánticos internos, ptosis palpebral, puente nasal ancho y deprimido, hipoplasia de las falanges
Isotretinoína (ácido 13-cis retinoico)	Alteraciones craneofaciales; defectos del tubo neural (DTN), tales como espina bífida quística; defectos cardiovasculares; paladar hendido; aplasia tímica
Carbonato de litio	Defectos variables, generalmente con afectación del corazón y de los grandes vasos
Metotrexato	Defectos múltiples, especialmente esqueléticos, con afectación de la cara, el cráneo, los miembros y la columna vertebral
Misoprostol	Alteraciones en los miembros, defectos en los nervios oculares y craneales, trastorno del espectro del autismo
Talidomida	Desarrollo anómalo de los miembros, por ejemplo, meromelia (ausencia parcial) y amelia (ausencia completa); defectos faciales; anomalías sistémicas, por ejemplo, defectos cardíacos, renales y oculares
Tetraciclina	Alteraciones de la coloración de los dientes, hipoplasia del esmalte
Trimetadiona	Retraso del desarrollo, cejas con forma de «V», orejas con implantación baja, labio hendido, paladar hendido o ambos
Warfarina	Hipoplasia nasal, epífisis moteada (centros de osificación múltiples), falanges hipoplásicas, anomalías oculares, retraso mental
Productos químicos	
Metilmercurio	Atrofia cerebral, espasticidad, convulsiones, deficiencia mental
Bifenilos policlorados	CIR, alteraciones en la coloración cutánea
Infecciones	
Citomegalovirus	Microcefalia, coriorretinitis, sordera neurosensible, retraso del desarrollo psicomotor y mental, hepatoesplenomegalia, hidrocefalia, parálisis cerebral, calcificaciones cerebrales periventriculares
Parvovirus humano B19	Anemia fetal, hidropesía fetal no inmunitaria, muerte fetal
<i>Toxoplasma gondii</i>	Microcefalia, deficiencia mental, microftalmía, hidrocefalia, coriorretinitis, calcificaciones cerebrales, sordera, alteraciones neurológicas
<i>Treponema pallidum</i>	Hidrocefalia, sordera congénita, deficiencia mental, alteraciones en los dientes y los huesos
Virus de la encefalitis equina venezolana	Microcefalia, microftalmía, agenesia cerebral, necrosis en el SNC, hidrocefalia
Virus de la rubeola	CIR, retraso del crecimiento posnatal, alteraciones cardíacas y de los grandes vasos, microcefalia, sordera neurosensible, cataratas, microftalmía, glaucoma, retinopatía pigmentaria, deficiencia mental, hemorragias en el recién nacido, hepatoesplenomegalia, osteopatías, defectos dentales
Virus de la varicela	Fibrosis cutánea (distribución dermatomérica), defectos neurológicos (paresia [parálisis incompleta] de los miembros, hidrocefalia, convulsiones, etc.), cataratas, microftalmía, síndrome de Horner, atrofia óptica, nistagmo, coriorretinitis, microcefalia, deficiencia mental, alteraciones esqueléticas (hipoplasia de los miembros, los dedos de las manos y los dedos de los pies, etc.), anomalías urogenitales
Virus del herpes simple	Vesículas y fibrosis cutánea, coriorretinitis, hepatomegalia, trombocitopenia, petequias, anemia hemolítica, hidranencefalia
Radiación	
Niveles elevados de radiación ionizante	Microcefalia, deficiencia mental, alteraciones esqueléticas, retraso del crecimiento, cataratas

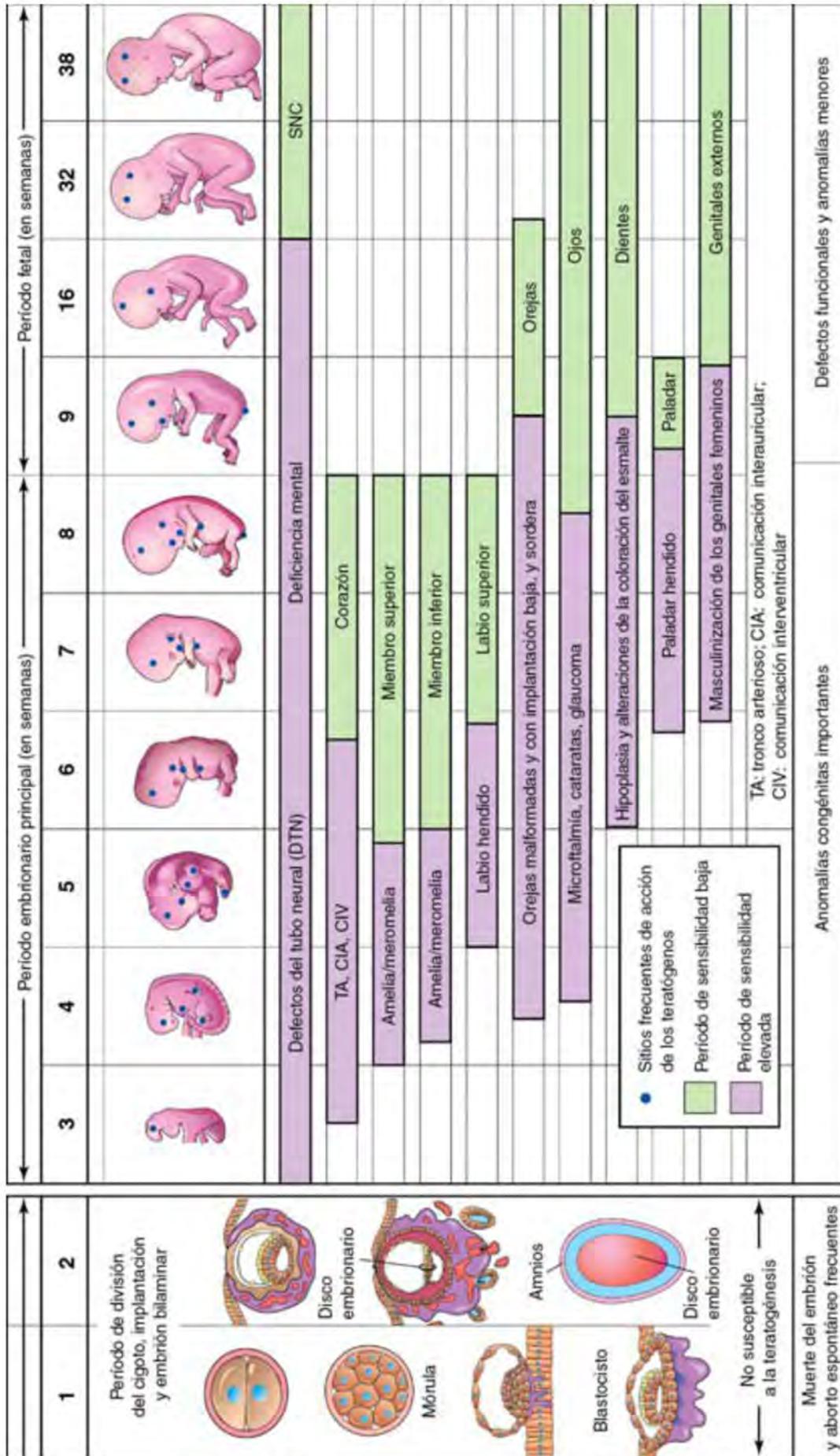


FIGURA 20-15 Ilustración esquemática de los períodos críticos del desarrollo prenatal humano. Durante las primeras 2 semanas del desarrollo el embrión no suele presentar susceptibilidad a los teratógenos; en esta fase, un teratógeno destruye todas o casi todas las células, dando lugar al fallecimiento del embrión, o bien sólo lesiona unas pocas células de manera que el producto de la concepción se puede recuperar y el embrión se desarrolla sin defectos congénitos. El color malva indica los períodos de gran sensibilidad en los que pueden aparecer las malformaciones congénitas graves (p. ej., amelia, ausencia de los miembros, defectos del tubo neural, espina bífida quística). El color verde indica las fases en las que hay una sensibilidad menor a los teratógenos, cuando pueden aparecer los defectos congénitos de grado menor (p. ej., pulgares hipoplásicos).

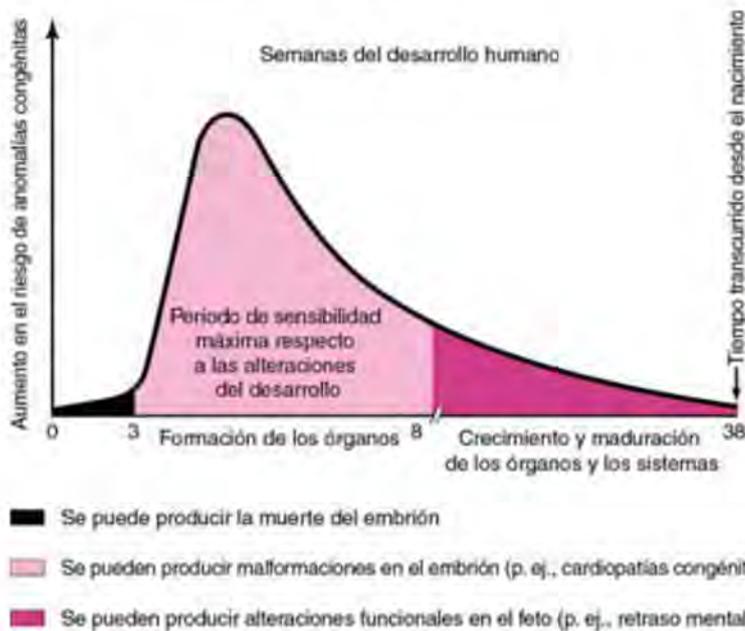


FIGURA 20-16 Ilustración esquemática con demostración del aumento en el riesgo de defectos congénitos durante el período de la organogénesis.

Tabla 20-7 Incidencia de los defectos congénitos principales en los distintos órganos del ser humano en el momento del nacimiento*

ÓRGANO	INCIDENCIA
Cerebro	10:1.000
Corazón	8:1.000
Riñones	4:1.000
Miembros	2:1.000
El resto	6:1.000
Total	30:1.000

* Datos tomados de Connor JM, Ferguson-Smith MA: *Essential Medical Genetics*, 2.ª ed. Oxford, Blackwell Scientific Publications, 1987.

El desarrollo del embrión se altera con mayor facilidad cuando se están formando los tejidos y los órganos (figs. 20-15 y 20-16). Durante este período de organogénesis (entre la cuarta y la octava semana; v. cap. 5), los teratógenos pueden inducir defectos congénitos importantes. Por ejemplo, algunos defectos fisiológicos, como malformaciones morfológicas de grado menor en las orejas, y algunos trastornos funcionales, como la deficiencia mental, pueden deberse a la alteración del desarrollo durante el período fetal. Algunos microorganismos como *Toxoplasma gondii* causan defectos congénitos graves, especialmente en el encéfalo y en los ojos, cuando infectan al feto (v. figs. 20-22 y 20-23, y tabla 20-6).

Cada tejido, órgano y sistema de un embrión muestra un período crítico durante el cual se puede desestructurar su desarrollo (v. fig. 20-15). El tipo de malformación congénita que aparece finalmente depende de las partes, tejidos y órganos que exhiben una susceptibilidad mayor en el momento en que el teratógeno es activo. Los ejemplos que se recogen a continuación ilustran el hecho de que los teratógenos pueden afectar a distintos órganos y sistemas que se están desarrollando al mismo tiempo:

- Las dosis elevadas de radiación ionizante causan malformaciones en el SNC (encéfalo y médula espinal) y en los ojos.

- La infección por el virus de la rubeola causa defectos oculares (glaucoma y cataratas), sordera y malformaciones cardíacas.
- Medicamentos como la talidomida inducen malformaciones en los miembros y otros defectos (p. ej., cardíacos y renales).

En las fases iniciales del período crítico del desarrollo de los miembros, la talidomida causa malformaciones graves como **meromelia**, que consiste en la ausencia de una parte de los miembros superiores, inferiores o ambos (v. fig. 20-20). Una vez pasada la fase más sensible, la talidomida causa malformaciones de grado leve a moderado en los miembros, como hipoplasia del radio y del cúbito.

Las tablas cronológicas embrionarias, como la que aparece en la figura 20-15, son útiles a la hora de considerar la causa de una malformación congénita humana; sin embargo, no hay que asumir que los defectos se deben siempre a un único acontecimiento que tiene lugar durante el período crítico, ni tampoco que es posible determinar a partir de estas tablas el día en que tuvo lugar un defecto concreto. Todo lo que podemos decir es que el teratógeno pudo haber actuado negativamente sobre el desarrollo antes del final del período más crítico del tejido, la parte anatómica o el órgano afectados. Por ejemplo, el período crítico respecto al desarrollo de los miembros va del día 24 al día 36 desde la fecundación.

Dosis de los medicamentos o los productos químicos

Investigaciones realizadas sobre animales de experimentación han demostrado que existe una relación de tipo dosis-respuesta respecto a los teratógenos; sin embargo, la dosis utilizada en los animales para inducir defectos es a menudo muy superior a la que puede estar expuesto el ser humano. En consecuencia, *los resultados obtenidos en los estudios sobre animales de experimentación no son aplicables directamente a la situación correspondiente a la gestación humana*. Para que un medicamento pueda ser considerado un teratógeno humano se debe demostrar una relación de tipo dosis-respuesta, es decir, una relación en la que cuanto mayor es la exposición durante el embarazo más grave es el efecto fenotípico.

Genotipo (constitución genética) del embrión

Hay numerosos ejemplos en animales de experimentación, así como también varios casos de sospecha en el ser humano, que demuestran que existen diferencias genéticas en la respuesta frente a un teratógeno. Por ejemplo, la **fenitoína** es un teratógeno humano bien conocido (v. tabla 20-6). El 5-10% de los embriones con exposición a este medicamento antiepiléptico desarrollan el denominado **síndrome de la hidantoína fetal** (v. fig. 20-19). Sin embargo, aproximadamente la tercera parte de los embriones expuestos muestran tan sólo algunas de las malformaciones congénitas que constituyen este síndrome, y más de la mitad de los embriones no manifiestan ningún tipo de afectación. Por tanto, parece que el genotipo del embrión determina si un teratógeno concreto va a alterar su desarrollo.

Teratógenos humanos

El conocimiento de que ciertos agentes pueden alterar el desarrollo prenatal ofrece la oportunidad de prevenir algunos defectos congénitos; por ejemplo, si una mujer es consciente de los efectos negativos de agentes como el alcohol, diversos productos químicos ambientales (p. ej., los bifenilos policlorados) y algunos virus, en la mayor parte de los casos no va a exponer a su embrión a dichos agentes teratógenos.

El objetivo general de la **evaluación de la teratogenicidad** de los medicamentos, los productos químicos, los aditivos alimentarios y los pesticidas es la identificación de aquellos compuestos que pueden ser teratógenos durante el desarrollo humano, con objeto de alertar a los médicos y a las mujeres embarazadas sobre el posible peligro que corren los embriones y los fetos.

PRUEBA DE LA TERATOGENICIDAD

Para considerar teratógeno a un agente es necesario demostrar un incremento en la frecuencia de defectos congénitos (respecto a la frecuencia espontánea) en embarazos en los que la madre presenta exposición a dicho agente (**estrategia prospectiva**) o bien que los lactantes con malformaciones tengan antecedentes de exposición materna a dicho agente con una frecuencia mayor de la que ocurre en los lactantes normales (**estrategia retrospectiva**). Es difícil obtener ambos tipos de datos de manera no sesgada. Las publicaciones de casos aislados no son convincentes a menos que tanto el agente teratógeno supuesto como el tipo de defecto sean tan infrecuentes que su asociación en varios casos pueda considerarse que no se ha debido al azar.

ESTUDIOS CON MEDICAMENTOS EN ANIMALES DE EXPERIMENTACIÓN

Aunque el estudio de medicamentos en animales de experimentación gestantes es importante, sus resultados tienen un valor limitado respecto a la predicción de los efectos de los medicamentos sobre los embriones humanos. Los experimentos realizados sobre animales solamente pueden sugerir la aparición de efectos similares en el ser humano. Si un medicamento o un compuesto químico causa efectos teratogénicos en dos o más especies animales, se debe considerar que la probabilidad de riesgo para el ser humano es elevada; sin embargo, también hay que tener en cuenta la dosis del medicamento.

Los medicamentos como teratógenos

Los medicamentos varían considerablemente en cuanto a su teratogenicidad. Algunos teratógenos (p. ej., talidomida) causan una alteración grave en el desarrollo cuando se administran durante el período de organogénesis, es decir, entre la cuarta y la octava semana. Otros teratógenos causan restricciones mentales y del crecimiento, así como otros defectos, cuando se utilizan de manera excesiva a lo largo del desarrollo (p. ej., el alcohol).

El consumo de medicamentos de todo tipo (con y sin necesidad de recetas) es sorprendentemente elevado durante el embarazo. Entre el 40 y el 90% de las mujeres consumen al menos un medicamento durante el embarazo. En varios estudios se ha observado que algunas mujeres embarazadas consumen un promedio de cuatro medicamentos, excluyendo los suplementos nutricionales, y que aproximadamente la mitad de estas mujeres toman los medicamentos durante el período de mayor sensibilidad (v. fig. 20-15). El consumo de medicamentos también tiende a aumentar durante el período crítico del desarrollo en el conjunto de las mujeres que fuman intensamente y que beben alcohol en cantidades importantes. A pesar de ello, el porcentaje de malformaciones congénitas causadas por medicamentos y productos químicos es inferior al 2%. Sólo hay unos pocos medicamentos respecto a los cuales se ha demostrado claramente que son agentes teratogénicos humanos (v. tabla 20-6).

Aunque tan sólo el 7-10% de los defectos congénitos se deben a teratógenos reconocibles (v. fig. 20-1), se siguen identificando nuevos agentes teratógenos. Lo mejor es que la mujer evite el consumo de cualquier tipo de medicamento durante el primer trimestre del embarazo, a menos que haya una razón médica bien fundamentada para su uso e, incluso en estos casos, cuando se reconoce que dicho consumo es razonablemente seguro para el embrión humano. La razón de esta advertencia es que, incluso en estudios realizados con diseños adecuados sobre ciertos medicamentos y sustancias (p. ej., marihuana) en los que no se ha podido demostrar que exista un riesgo teratogénico para los embriones humanos, se ha observado que estos medicamentos y sustancias pueden influir negativamente en el embrión (p. ej., disminución de la longitud corporal y el peso en el momento del nacimiento).

Consumo de cigarrillos El tabaquismo materno durante el embarazo es una causa demostrada de **crecimiento intrauterino retardado (CIR)**. A pesar de las advertencias en el sentido de que el consumo de cigarrillos es perjudicial para el embrión y el feto, algunas mujeres siguen fumando durante el embarazo. En las grandes fumadoras la incidencia del parto prematuro es doble que en las mujeres que no fuman, además de que sus hijos tienen un peso corporal en el momento del nacimiento inferior al normal (v. cap. 6, fig. 6-11). El **bajo peso al nacer (<2.000 g)** es el factor pronóstico principal de fallecimiento en la fase posnatal.

En un estudio efectuado con diseño de casos y controles se observó un incremento ligero en la incidencia de **malformaciones cardíacas conotruncuales** y de deficiencias en los miembros asociadas al tabaquismo materno y paterno. Por otra parte, también hay algunos datos que indican que el consumo de cigarrillos por parte de la madre puede causar malformaciones del tracto urinario, problemas del comportamiento y disminución del crecimiento físico. La **nicotina** da lugar a la constricción de los vasos sanguíneos uterinos, causando una **disminución del flujo sanguíneo en el útero**, con reducción del aporte de oxígeno y nutrientes al embrión y el feto a partir de la sangre materna existente en el espacio intervillósario de la placenta. La deficiencia resultante de nutrientes reduce el crecimiento celular y puede influir de forma negativa en el desarrollo mental. En las sangres materna y fetal aparecen concentraciones elevadas de

carboxihemoglobina debido al consumo de cigarrillos, lo que puede alterar la capacidad de la sangre para el transporte de oxígeno. El resultado es que se puede producir una **hipoxia fetal crónica** (disminución de las concentraciones de oxígeno) con reducción del crecimiento y el desarrollo fetales. El tabaquismo materno también se asocia a una disminución del volumen del encéfalo en los lactantes prematuros.

Alcohol El alcoholismo afecta al 1-2% de las mujeres en edad fértil. Los niveles de consumo de alcohol moderado y elevado durante las primeras fases del embarazo pueden originar alteraciones en el crecimiento y la morfogénesis del embrión y el feto. Los lactantes cuyas madres son alcohólicas crónicas muestran un patrón específico de defectos que incluye deficiencias del crecimiento prenatal y posnatal, deficiencia mental y otros problemas (fig. 20-17 y tabla 20-6).

Microcefalia (neurocráneo pequeño), fisuras palpebrales cortas, pliegues del epicanto, hipoplasia maxilar, nariz corta, labio superior fino, alteraciones en los surcos palmares, malformaciones articulares y cardiopatía congénita son problemas que también se observan en la mayor parte de estos lactantes. El patrón de todos estos defectos, denominado **síndrome alcohólico fetal (SAF)**, se observa en el 0,1-0,2% de los recién nacidos vivos.

La incidencia del SAF está relacionada con la población estudiada. A menudo es necesaria una importante experiencia clínica para establecer el diagnóstico preciso de SAF, dado que los defectos físicos que presentan los niños afectados tienen un carácter inespecífico. En cualquier caso, el patrón general de las características clínicas es específico, aunque su intensidad muestra grandes variaciones.

Se considera en la actualidad que el abuso del alcohol por parte de la madre es la causa más frecuente de deficiencia mental. El consumo moderado de alcohol por la madre (28-56 g de alcohol al día) puede dar lugar a alteraciones cognitivas y a problemas del comportamiento. Se ha introducido el concepto de **efectos del alcohol sobre el feto (EAF)** tras el reconocimiento de que muchos



FIGURA 20-17 Síndrome alcohólico fetal en un lactante. Se puede observar el labio superior fino, el filtrum (surco vertical en la parte media del labio superior) escasamente formado, las fisuras palpebrales cortas, el puente nasal aplanado y la nariz corta. (Por cortesía del doctor A.E. Chudley, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

niños expuestos al alcohol durante su desarrollo intrauterino no muestran características dismórficas externas pero sí sufren alteraciones en el desarrollo nervioso.

El término preferido para denominar la amplia gama de efectos prenatales del alcohol es el de **trastorno del espectro alcohólico fetal (TEAF)**. Se ha estimado que la prevalencia en la población general del TEAF puede ser de hasta el 1%. El período susceptible del desarrollo del encéfalo abarca la mayor parte de la gestación (v. fig. 20-15); por tanto, *la recomendación más segura es la de la abstinencia total de alcohol durante el embarazo.*

Andrógenos y progesterona El término *progestágenos* se utiliza para indicar las sustancias naturales o sintéticas que inducen todos o algunos de los cambios biológicos que causa la **progesterona**, una hormona que secreta el cuerpo lúteo de los ovarios y que potencia y mantiene el endometrio gestacional (v. cap. 7). Algunos de estos compuestos inducen efectos androgénicos (masculinizantes) que pueden causar masculinización de los genitales externos de los fetos de sexo femenino (fig. 20-18). La incidencia de los defectos congénitos varía en función de la hormona y de la dosis. Los preparados que se deben evitar durante el embarazo son los progestágenos, **etisterona** y **noretisterona**. En la práctica, el riesgo teratogénico de estas hormonas es bajo. La exposición a los progestágenos durante el período crítico del desarrollo también se asocia a un aumento en la prevalencia de las malformaciones cardiovasculares y, por otra parte, la exposición de los fetos de sexo masculino durante este período puede duplicar la incidencia de **hipospadias** (v. cap. 12, fig. 12-42).

Muchas mujeres utilizan anticonceptivos hormonales (las píldoras para el control de la natalidad). Se sospecha que los **anticonceptivos orales** que contienen progestágenos y estrógenos, y que son consumidos durante las fases iniciales de un embarazo que todavía no ha sido reconocido, pueden inducir



FIGURA 20-18 Genitales externos masculinizados en un lactante de sexo femenino con cariotipo 46,XX. Se puede observar el clítoris aumentado de tamaño y los labios mayores fusionados. La virilización se debió a la producción excesiva de andrógenos por parte de las glándulas suprarrenales durante el período fetal (hiperplasia suprarrenal congénita). La flecha indica la abertura del seno urogenital. (Por cortesía de la doctora Heather Dean, Department of Pediatrics and Child Health, University of Manitoba, Winnipeg, Manitoba, Canadá.)

efectos teratogénicos, aunque los resultados obtenidos en varios estudios epidemiológicos efectuados a este respecto han sido contradictorios. Los hijos de 13 de un total de 19 mujeres que habían tomado anticonceptivos orales con progestágenos durante el período crítico del desarrollo presentaron el **síndrome VACTERL**. El acrónimo VACTERL significa anomalías vertebrales (*Vertebral*), anales (*Anal*), cardíacas (*Cardiac*), traqueales (*Tracheal*), esofágicas (*Esophageal*), renales (*Renal*) y en los miembros (*Limb*). Como medida de precaución, el consumo de anticonceptivos orales se debe interrumpir tan pronto como se sospecha o se detecta el embarazo, dados sus posibles efectos teratogénicos.

El **dietilestilbestrol (DES)** es un teratógeno humano. En las mujeres que sufrieron exposición a DES durante su desarrollo intrauterino se demostró la aparición con el paso del tiempo de alteraciones macro y microscópicas en el útero y la vagina. Se observaron tres tipos de lesiones: adenosis vaginal, erosiones cervicales y tabiques vaginales transversales. Varias mujeres jóvenes, de 16 a 22 años de edad, desarrollaron **adenocarcinoma de la vagina** tras el antecedente de exposición a este estrógeno sintético durante su desarrollo intrauterino. Sin embargo, en la actualidad parece que la probabilidad de aparición de tumores malignos a estas edades tempranas en las mujeres con exposición intrauterina al DES es baja. Se ha estimado que el riesgo de cáncer secundario a la exposición intrauterina al DES es inferior al 0,1%.

Los hombres con exposición al DES durante el desarrollo intrauterino, a consecuencia del tratamiento materno con este medicamento antes de la semana 11 de la gestación, presentaron una incidencia elevada de anomalías del tracto genital, como quistes epididimarios y testículos hipoplásicos (con desarrollo insuficiente). Sin embargo, en estos pacientes parece que no se produjeron alteraciones de la fertilidad. *La exposición al DES durante el desarrollo intrauterino induce alteraciones en la expresión del gen homeobox HOXA10.*

Antibióticos Las tetraciclinas atraviesan la membrana placentaria y se depositan en los huesos y los dientes del embrión, así como en otras zonas de calcificación activa. Con una dosis de tan sólo 1 g al día de **tetraciclina** administrada durante el tercer trimestre del embarazo pueden aparecer alteraciones en la coloración de los dientes de leche, los dientes permanentes o ambos (v. cap. 19, fig. 19-20E). El tratamiento con tetraciclina durante los meses cuarto a noveno del embarazo también puede inducir defectos dentales (p. ej., hipoplasia del esmalte), coloración amarillenta o marrón de los dientes y disminución del crecimiento de los huesos largos. La calcificación de los dientes permanentes se inicia a partir del nacimiento y, excepto en lo que se refiere a los terceros molares, finaliza hacia los 7-8 años de edad; por tanto, el tratamiento a largo plazo con tetraciclina durante la niñez puede influir negativamente en los dientes permanentes.

Se ha observado sordera en los hijos de mujeres tratadas con dosis elevadas de **estreptomina** y de **dihidroestreptomina** como medicamentos antituberculosos. Hay más de 30 casos publicados de déficit auditivo y de lesión del octavo nervio craneal en lactantes expuestos a derivados de la estreptomina durante su desarrollo intrauterino. La penicilina se ha utilizado de manera frecuente durante el embarazo y parece ser inocua tanto para el embrión como para el feto.

Anticoagulantes Todos los anticoagulantes, excepto la heparina, atraviesan la membrana placentaria y pueden causar hemorragia en el embrión o el feto. La **warfarina** y otros **derivados cumarínicos** son antagonistas de la **vitamina K**. La warfarina se utiliza en el tratamiento de la enfermedad tromboembólica y también en los pacientes portadores de prótesis valvulares cardíacas.

La warfarina es claramente un teratógeno; se han publicado casos de lactantes con hipoplasia del cartílago nasal, epífisis moteada (con múltiples centros de osificación) y diversos defectos del SNC después de que sus madres tomaran el anticoagulante durante el período crítico del desarrollo embrionario. El período de mayor sensibilidad es el que va de la semana 6 a la semana 12 desde la fecundación. La exposición durante los trimestres segundo y tercero puede dar lugar a deficiencia mental, atrofia óptica y microcefalia. La heparina no es un teratógeno y, además, no atraviesa la membrana placentaria (v. cap. 7, fig. 7-7).

Antiepilépticos Aproximadamente 1 de cada 200 mujeres embarazadas sufre epilepsia y necesita tratamiento con un antiépiléptico. En el conjunto de los antiépilépticos comercializados hay abundantes pruebas de que la **trimetadiona** es un teratógeno. Las características principales del **síndrome fetal por trimetadiona** son retraso del crecimiento prenatal y posnatal, retraso del desarrollo, cejas con forma de «V», orejas de implantación baja, labio y paladar hendidos, y malformaciones cardíacas, genitourinarias y en los miembros. *El uso de este medicamento está contraindicado durante el embarazo.*

La **fenitoína** es claramente un teratógeno (fig. 20-19). El **síndrome fetal por hidantoínas** se observa en el 5-10% de los niños cuyas madres reciben tratamiento con fenitoínas o antiépilépticos del grupo de las hidantoínas. El patrón habitual de los defectos consiste en CIR, microcefalia, deficiencia mental, suturas frontales con crestas, pliegues epicánticos internos, ptosis palpebral, puente nasal deprimido y ancho, hipoplasia de las uñas y las falanges digitales, y hernia.

El **ácido valproico** ha sido el medicamento de elección para el tratamiento de diversos tipos de epilepsia; sin embargo, su uso en mujeres embarazadas ha dado lugar a un patrón de defectos congénitos consistente en malformaciones craneofaciales, cardíacas y en los miembros, además de retraso del desarrollo cognitivo posnatal. Se acompaña también de un incremento en el riesgo de **defectos del tubo neural** (p. ej., espina bífida quística; v. cap. 17, fig. 17-15). El fenobarbital está considerado como un antiépiléptico seguro para su administración durante el embarazo. El sulfato de magnesio y el diazepam también se utilizan frecuentemente como profilaxis de las convulsiones.

Agentes antineoplásicos Con excepción del antagonista del ácido fólico **aminopterina**, son pocos los estudios bien documentados que demuestran efectos teratogénicos. Dada la insuficiencia de los datos respecto a la posible teratogenicidad de los medicamentos antineoplásicos, se recomienda evitarlos, especialmente durante el primer trimestre del embarazo.

Los **inhibidores tumorales** son altamente teratogénicos debido a que inhiben las mitosis en las células que se dividen con rapidez. El uso de aminopterina durante el período embrionario deriva a menudo en la muerte intrauterina del embrión, pero el 20-30% de los que sobreviven presentan malformaciones graves. El busulfán y la 6-mercaptopurina administrados en ciclos alternos a lo largo del embarazo han dado lugar a malformaciones graves y múltiples, pero al parecer la administración aislada de estos medicamentos no causa defectos importantes (v. tabla 20-6).

El **metotrexato**, un antagonista del ácido fólico y derivado de la aminopterina, es un **teratógeno potente** que causa defectos congénitos importantes. Se utiliza con mayor frecuencia en forma de medicamento único o en tratamientos de combinación frente a las enfermedades neoplásicas; sin embargo, también puede estar indicado en pacientes con enfermedades reumáticas graves, incluyendo la artritis reumatoide. En un lactante cuya madre intentó interrumpir el embarazo mediante el consumo de metotrexato se observaron múltiples defectos congénitos esqueléticos y de otros tipos.



FIGURA 20-19 Síndrome de la hidantoína fetal en una niña pequeña. **A**, La paciente presentaba una discapacidad de aprendizaje debido a microcefalia y a retraso mental. Se pueden observar las orejas grandes, la separación amplia entre los ojos (hipertelorismo), los pliegues del epicanto y la nariz corta. La madre sufría epilepsia y tomó fenitoína (Dilantin) durante todo el embarazo. **B**, Mano derecha de una niña con hipoplasia intensa de los dedos (dedos cortos); la madre recibió tratamiento con fenitoína (Dilantin) durante todo el embarazo. (**A**, Por cortesía del doctor A.E. Chudley, Section of Genetics and Metabolism, Department of Pediatrics and Child Health, Children's Hospital, Winnipeg, Manitoba, Canadá. **B**, Tomado de Chodirker BN, Chudley AE, Reed MH, Persaud TVN; *Am J Med Genet* 27:373, ©1987. Reproducido con permiso de Wiley-Liss, una división de John Wiley and Sons, Inc.)

Corticoides Los corticoides administrados a dosis bajas, incluyendo cortisona e hidrocortisona, no inducen paladar hendido ni otras malformaciones en el embrión humano. A consecuencia de los riesgos de hemorragia fetal y de cierre prematuro del conducto arterioso, la mujer gestante no debe tomar antiinflamatorios no esteroideos (AINE) durante las últimas semanas del embarazo.

Inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina La exposición del feto a los inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, utilizados como medicamentos antihipertensivos, causa oligohidramnios, muerte fetal, hipoplasia de los huesos del cráneo, CIR y disfunción renal. Durante las fases tempranas del embarazo, el riesgo para el embrión es aparentemente menor y no hay indicación para interrumpir el embarazo. No obstante, dada la elevada incidencia de complicaciones perinatales graves, se recomienda no administrar inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina durante el embarazo.

Insulina y medicamentos hipoglucemiantes La insulina no es teratogénica para el embrión humano, excepto quizá en el contexto del tratamiento del coma insulínico materno. Se ha implicado a los medicamentos hipoglucemiantes (p. ej., tolbutamida) en la aparición de alteraciones en los recién nacidos, pero la evidencia de su teratogenicidad es débil; no hay pruebas convincentes de que los hipoglucemiantes orales (especialmente las sulfonilureas) sean teratogénicos para el embrión humano.

La incidencia de defectos congénitos (p. ej., agenesia del sacro) aumenta hasta una cifra doble o triple en los hijos de las mujeres diabéticas; aproximadamente el 40% de todos los fallecimientos perinatales de recién nacidos cuyas madres son diabéticas se deben a defectos congénitos. Las mujeres con diabetes mellitus dependiente de la insulina pueden reducir significativamente el riesgo de defectos congénitos en sus hijos recién nacidos a través del control adecuado de su enfermedad antes de la fecundación.

Ácido retinoico (vitamina A) La isotretinoína (ácido 13-cis retinoico) utilizada en el tratamiento del acné quístico grave es *un teratígeno humano bien conocido*. El período crítico respecto a la exposición parece ser el comprendido entre la tercera y la quinta semana. El riesgo de aborto espontáneo y de defectos congénitos tras la exposición es elevado. Los defectos graves más frecuentes son dismorfismo craneofacial (microtia, micrognatia), paladar hendido, aplasia tímica, defectos cardiovasculares y defectos del tubo neural. El seguimiento longitudinal posnatal de los niños con exposición intrauterina a isotretinoína ha demostrado alteraciones neuropsicológicas significativas.

La vitamina A es un nutriente valioso y necesario durante el embarazo, pero la exposición a dosis elevadas y durante un período de tiempo prolongado es imprudente. Las mujeres embarazadas deben evitar las concentraciones elevadas de vitamina A debido a que se ha demostrado un aumento en el riesgo de defectos congénitos en los hijos de mujeres que toman más de 10.000 unidades internacionales de vitamina A al día.

Analgésicos La aspirina (ácido acetilsalicílico) y el paracetamol son medicamentos utilizados con frecuencia durante el embarazo para el alivio de la fiebre o el dolor. En ensayos clínicos se ha propuesto la posibilidad de que las dosis elevadas puedan ser peligrosas para el embrión o el feto. El uso de paracetamol como medicamento único durante el primer trimestre no parece incrementar el riesgo de malformaciones graves. A pesar de que los resultados obtenidos en estudios epidemiológicos indican que la aspirina no es un medicamento teratogénico, se deben evitar las dosis elevadas, especialmente durante el primer trimestre.

Fármacos tiroideos El yoduro potásico incluido en los jarabes de la tos, así como el yodo radiactivo en dosis elevadas, pueden causar bocio congénito. El yoduro atraviesa con facilidad la

membrana placentaria e interfiere con la producción de tiroxina. También puede causar aumento de tamaño de la glándula tiroides y **cretinismo** (con detención del desarrollo físico y mental, y distrofia de los huesos y los tejidos blandos).

La **deficiencia materna de yodo** también puede causar cretinismo congénito. A las mujeres embarazadas se les debe recomendar que eviten las duchas y las pomadas con productos que contengan yodo-povidona debido a que, absorbido por la vagina, alcanza el torrente sanguíneo materno y puede ser teratogénico. El **propiltiouracilo** interfiere con la producción de tiroxina por parte del feto y puede causar bocio. La administración de compuestos anti-tiroides para el tratamiento de las enfermedades maternas de la glándula tiroides puede ser causa de bocio congénito si la madre recibe dosis mayores de las necesarias para controlar la enfermedad.

Tranquilizantes La **talidomida** es un teratígeno potente y se ha estimado que nacieron en su momento casi 12.000 lactantes con defectos causados por este medicamento. La alteración más típica es la **meromelia**, pero los defectos en los miembros van desde la **amelia** (ausencia de miembros) hasta la **micromelia** (miembros muy pequeños o cortos), pasando por todos los estadios intermedios del desarrollo. La **focomelia** («miembros de foca») es un tipo de meromelia que se observa en algunos de estos pacientes (v. fig. 20-20).

La talidomida también dio lugar a alteraciones en otros órganos; por ejemplo, ausencia de los oídos externo e interno, hemangioma en la frente, malformaciones cardíacas y anomalías en los sistemas urinario y alimentario. Se ha demostrado más allá de toda duda que el período en el que la talidomida causaba malformaciones congénitas era el comprendido entre los días 20 y 36 desde la fecundación. Este período de sensibilidad coincide con los períodos críticos del desarrollo de las partes y órganos afectados (v. figs. 20-15 y 20-16). La talidomida se utiliza en la actualidad en el tratamiento de la lepra y de diversas enfermedades autoinmunitarias. Está absolutamente contraindicada en las mujeres en edad fértil.



FIGURA 20-20 Recién nacido de sexo masculino con malformaciones típicas en los miembros (*meromelia*, es decir, reducción de la longitud de los miembros) causadas por el consumo de talidomida por la madre durante el período crítico del desarrollo de los miembros. (Tomado de Moore KL: *Manit Med Rev.* 1963;43:306.)

Medicamentos psicotrópicos El litio es el medicamento de elección para el tratamiento a largo plazo de los pacientes con trastorno bipolar; no obstante, ha dado lugar a defectos congénitos (principalmente en el corazón y los vasos de gran calibre) en los hijos de mujeres tratadas durante las fases iniciales del embarazo. A pesar de que el **carbonato de litio** es un teratígeno humano conocido, la Food and Drug Administration (FDA) estadounidense ha señalado que este fármaco puede utilizarse durante el embarazo si «en opinión del médico que atiende a la paciente los posibles efectos beneficiosos superan a los posibles riesgos».

Las **benzodiazepinas**, como el diazepam y el oxazepam, se prescriben con frecuencia a las mujeres embarazadas. Estos fármacos atraviesan con facilidad la membrana placentaria y su uso durante el primer trimestre del embarazo se asocia a malformaciones craneofaciales en los recién nacidos. Los **inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS)** se utilizan en el tratamiento de la depresión durante el embarazo. En estudios recientes se ha detectado un aumento en el riesgo de comunicación interauricular y comunicación interventricular, hipertensión pulmonar persistente y alteraciones del comportamiento y neurológicas en los lactantes expuestos a los ISRS durante el desarrollo intrauterino. Se considera que el mecanismo es el bloqueo del transporte de las catecolaminas por parte de los ISRS, lo que influye en el flujo sanguíneo placentario.

Drogas Hay varias «drogas callejeras» populares que se utilizan por sus efectos alucinógenos. No existe evidencia de que la marihuana sea un teratígeno humano; sin embargo, hay datos que indican que el consumo de esta sustancia durante los primeros 2 meses del embarazo influye negativamente en la longitud corporal y el peso del recién nacido en el momento del nacimiento. Por otra parte, también se ha observado la alteración de los patrones del sueño y encefalográficos de los recién nacidos con exposición prenatal a la marihuana.

La **cocaína** es la segunda droga utilizada con mayor frecuencia por las mujeres en edad fértil, tras la marihuana. Los efectos del consumo prenatal de cocaína son aborto espontáneo, prematuridad, CIR, microcefalia, infarto cerebral, anomalías urogenitales, alteraciones del comportamiento y problemas neurológicos.

La **metadona**, utilizada en el tratamiento de la adicción a la heroína, está considerada un «teratígeno comportamental», como la heroína. Los lactantes cuyas madres adictas a los opiáceos reciben tratamiento con metadona pueden presentar cuadros de **disfunción del SNC**, bajo peso al nacer y perímetro craneal reducido, comparados con los lactantes normales. Existe también la preocupación por los posibles efectos de metadona sobre el desarrollo posnatal a largo plazo. Sin embargo, es difícil acotar este problema debido a que es frecuente el uso de metadona en combinación con otras drogas y a que, por otra parte, en las mujeres con dependencia de los opiáceos son habituales los consumos intensos de alcohol y cigarrillos.

El uso materno de **metanfetamina**, un estimulante del sistema nervioso simpático, da lugar a cuadros de disminución del tamaño corporal respecto a la edad gestacional asociada a cambios nerviosos y del comportamiento.

Productos químicos ambientales como teratógenos

Hay una preocupación cada vez mayor por la posible teratogenicidad de las sustancias químicas ambientales, incluyendo los productos químicos procedentes de la industria y la agricultura, los agentes contaminantes y los aditivos alimentarios. Hasta el momento no se ha demostrado una implicación positiva de estos productos químicos en la teratogenicidad del ser humano.

Mercurio orgánico Los hijos de mujeres que mantienen una dieta durante el embarazo consistente en pescado con concentraciones excesivas de mercurio orgánico sufren la denominada **enfermedad de Minamata**, un trastorno neurológico y del comportamiento que tiene características similares a las de la parálisis cerebral. En los hijos de mujeres que han consumido **metilmercurio** con la comida se han observado alteraciones cerebrales graves, deficiencia mental y ceguera.

Hay casos publicados similares de lactantes cuyas madres consumieron carne de cerdo contaminada por la alimentación de los animales con pienso procedente de cultivos tratados con pesticidas que contenían mercurio. El metilmercurio es un teratógeno que causa atrofia cerebral, espasticidad, convulsiones y deficiencia mental.

Plomo El plomo está presente en concentraciones abundantes tanto en los contextos laborales como en el ambiente, atraviesa la membrana placentaria y se acumula en los tejidos del embrión y el feto. La exposición prenatal al plomo se asocia a aborto, defectos fetales, CIR y déficits funcionales. En varios estudios se ha señalado que los hijos de mujeres expuestas a concentraciones subclínicas de plomo pueden presentar problemas del comportamiento y psicomotores.

Bifenilos policlorados Estos productos químicos teratogénicos causan CIR y alteraciones en la coloración cutánea. El origen alimentario principal de los bifenilos policlorados en Norteamérica es posiblemente el pescado procedente de la pesca deportiva en aguas contaminadas. En Japón y Taiwán, este producto químico teratogénico se ha detectado en aceite de cocinar contaminado.

Agentes infecciosos como teratógenos

A lo largo de toda la vida prenatal, el embrión y el feto están amenazados por diversos **microorganismos**. En la mayor parte de los casos el embrión y el feto pueden resistir el ataque de microorganismos, pero en algunas circunstancias se produce un aborto o la muerte intrauterina.

En otros casos, los lactantes nacen con CIR, defectos congénitos o enfermedades neonatales (v. tabla 20-6). Los microorganismos atraviesan la membrana placentaria y alcanzan el torrente sanguíneo del embrión o el feto. Dada su tendencia a causar alteraciones en el SNC, la barrera hematoencefálica fetal ofrece aparentemente una resistencia escasa frente a los microorganismos.

Rubeola El virus que causa la rubeola, una enfermedad transmisible, es el ejemplo principal de un **teratógeno infeccioso**. En los casos de infección materna primaria durante el primer trimestre del embarazo, el riesgo global de infección del embrión o el feto es de aproximadamente el 20%. El **virus de la rubeola** atraviesa la membrana placentaria e infecta al embrión o al feto. Las características clínicas del **síndrome de la rubeola congénita** son cataratas (v. cap. 18, fig. 18-13), malformaciones cardíacas y sordera; sin embargo, en ocasiones también se observan las alteraciones siguientes: deficiencia mental, coriorretinitis, **glaucoma** (v. cap. 18, fig. 18-12), microftalmía y alteraciones en los dientes. Cuanto antes se produce la infección por rubeola de la madre a lo largo del embarazo, mayor es el riesgo de malformaciones en el feto.

La mayoría de los lactantes presentan defectos congénitos si la madre presenta la enfermedad durante las 4-5 primeras semanas después de la fecundación. Este intervalo incluye los períodos de organogénesis más susceptibles de los ojos, los oídos internos, el corazón y el encéfalo (v. fig. 20-15). El riesgo de defectos

secundarios a la infección por el virus de la rubeola durante el segundo y el tercer trimestre es bajo (aproximadamente el 10%), pero pueden aparecer defectos funcionales en el SNC (deficiencia mental) y en los oídos internos (sordera) si la infección tiene lugar durante el período fetal tardío. No hay evidencia de la aparición de defectos fetales después del quinto mes de la gestación; no obstante, las infecciones pueden causar problemas crónicos y disfunción en los ojos, los oídos y el SNC. A consecuencia de la vacunación generalizada frente al virus de la rubeola, en la actualidad el número de lactantes afectados es escaso.

Citomegalovirus La causada por el **citomegalovirus (CMV)** es la infección vírica más frecuente del feto y se observa en aproximadamente el 1% de los recién nacidos. Cuando la infección ocurre durante el primer trimestre, la mayor parte de los embarazos de este tipo finalizan en forma de aborto espontáneo. El CMV es la causa principal de infección congénita con morbilidad en el momento del nacimiento. Los recién nacidos infectados durante el período fetal temprano no suelen presentar signos clínicos y se identifican a través de las pruebas de detección aplicadas de manera sistemática tras el nacimiento. La infección por el CMV en fases posteriores del embarazo puede dar lugar a defectos congénitos graves: CIR, microftalmía, coriorretinitis, ceguera, microcefalia, calcificaciones cerebrales, deficiencia mental, sordera, parálisis cerebral y hepatoesplenomegalia. Son especialmente importantes los casos de infección materna asintomática por el CMV, que a menudo se asocian a alteraciones auditivas, neurológicas y del comportamiento durante la niñez.

Virus del herpes simple La infección materna por el virus del herpes simple en las fases iniciales del embarazo incrementa hasta tres veces la incidencia de aborto, mientras que la infección después de la semana 20 se asocia a un incremento en la incidencia de prematuridad. La infección del feto por este virus suele producirse en fases muy avanzadas del embarazo y probablemente ocurre con mayor frecuencia durante el parto. Los defectos congénitos que se han observado en los recién nacidos son lesiones cutáneas, microcefalia, microftalmía, espasticidad y displasia retiniana.

Varicela La varicela y el **herpes zóster** se deben al mismo virus, el **virus de la varicela-zóster**, que es altamente infectante. La varicela materna durante los dos primeros trimestres del embarazo causa los defectos congénitos siguientes: lesiones cutáneas, atrofia muscular, hipoplasia de los miembros, dedos rudimentarios, alteraciones oculares y cerebrales, así como retraso mental. La probabilidad de que aparezcan estos u otros defectos cuando la infección tiene lugar durante el período crítico del desarrollo es del 20% (v. fig. 20-15). Después de la semana 20 de gestación no se ha demostrado que haya riesgo teratogénico.

Virus de la inmunodeficiencia humana Este retrovirus causa el **síndrome de inmunodeficiencia adquirida** (o sida). Los datos relativos a los efectos fetales de la infección intrauterina por el virus de la inmunodeficiencia humana son contradictorios. Algunos de los defectos congénitos observados han sido retraso del crecimiento, microcefalia y alteraciones craneofaciales específicas. La mayor parte de los casos de transmisión del virus de la madre al feto posiblemente tienen lugar en el momento del parto. El amamantamiento incrementa el riesgo de transmisión del virus al recién nacido. La prevención de la transmisión del virus a las mujeres y a sus lactantes tiene una importancia obvia debido a sus posibles efectos perjudiciales.

Toxoplasmosis *Toxoplasma gondii* es un parásito intracelular cuya denominación se debe al roedor norteafricano denominado «gondi» en cuyo organismo se detectó inicialmente. Este parásito se puede localizar en el torrente sanguíneo, los tejidos, las células reticuloendoteliales, los leucocitos y las células epiteliales.

La infección materna se adquiere habitualmente por:

- El consumo de carne cruda o escasamente cocinada (con frecuencia, cerdo o cordero) que contienen quistes de *Toxoplasma*.
- El contacto estrecho con animales domésticos infectados (generalmente, gatos) o con tierra contaminada.

Se considera que la tierra y las plantas de jardín pueden quedar contaminadas por heces de animales infectados que contienen **ovoquistes** (el cigoto encapsulado en el ciclo vital de los protozoos esporozoarios). Los ovoquistes también pueden alcanzar los alimentos por efecto de las moscas y las cucarachas.

T. gondii atraviesa la membrana placentaria e infecta al feto (figs. 20-21 y 20-22), causando alteraciones destructivas en el encéfalo (**calcificaciones intracraneales**) y en los ojos (**coriorretinitis**), lo que da lugar a retraso mental, microcefalia, microftalmía e hidrocefalia. La infección puede causar muerte fetal, especialmente durante las fases iniciales del embarazo.

Las madres de lactantes con alteraciones congénitas desconocen a menudo que hayan sufrido **toxoplasmosis**, la enfermedad causada por este parásito. Dado que los animales (gatos, perros, conejos y otros animales domésticos y salvajes) pueden estar infectados por este parásito, las mujeres embarazadas deberían evitarlos, así como procurar no consumir carne cruda o escasamente cocinada procedente de estos animales (p. ej., el conejo). Por otra parte, también se debe evitar el consumo de leche no pasteurizada.

Sífilis congénita La incidencia de la sífilis congénita está aumentando de manera progresiva, y en la actualidad hay más casos que hace dos décadas. Uno de cada 10.000 recién nacidos vivos en Estados Unidos presenta sífilis congénita. *Treponema pallidum*, el pequeño microorganismo de configuración espiral que causa la sífilis, atraviesa rápidamente la membrana placentaria desde las 6-8 semanas del desarrollo. El feto puede quedar infectado en cualquier fase de la enfermedad y en cualquier etapa del embarazo.

La **infección materna primaria** (adquirida durante el embarazo) siempre da lugar a una infección fetal grave con defectos congénitos; sin embargo, el tratamiento adecuado de la madre destruye los microorganismos y evita que atraviesen la membrana placentaria y que infecten al feto.

Las **infecciones maternas secundarias** (adquiridas antes del embarazo) no suelen dar lugar a enfermedad fetal ni a defectos congénitos. Si la madre no recibe tratamiento, se produce la muerte intrauterina en aproximadamente la cuarta parte de los casos. Sólo el 20% de todas las mujeres embarazadas y no tratadas dan a luz a un niño normal a término.

Las **manifestaciones fetales tempranas** de la sífilis materna no tratada son sordera congénita, alteraciones en los dientes y los huesos, hidrocefalia y retraso mental. Las **manifestaciones fetales tardías** de la sífilis congénita no tratada son las lesiones destructivas del paladar y el tabique nasal, las alteraciones en los dientes (muescas centrales, incisivos centrales superiores muy espaciados y con forma de tachuela, denominados **dientes de Hutchinson**) y los defectos faciales (prominencia frontal, incluyendo la protuberancia o la protrusión, la nariz «en silla de montar» y el desarrollo insuficiente de la mandíbula).

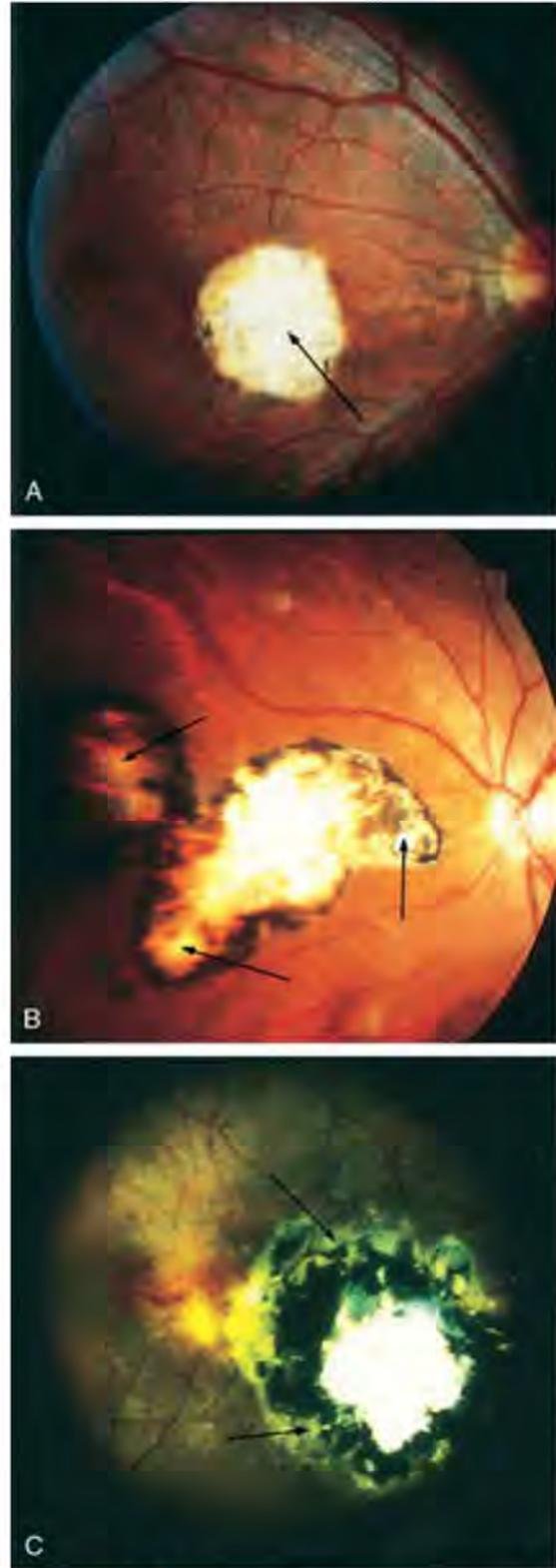


FIGURA 20-21 Coriorretinitis en el contexto de la toxoplasmosis ocular congénita causada por la infección por *Toxoplasma*. **A**, Lesión cicatrizal necrosante de la mácula (flecha). **B**, Lesión satélite alrededor de una lesión cicatrizal necrosante principal (flechas). **C**, Lesión recrudesciente adyacente a una lesión cicatrizal necrosante principal de gran tamaño (flechas). (Tomado de Yokota K: *Congenital anomalies and toxoplasmosis*. *Congenit Anom (Kyoto)*. 1995;35:151.)

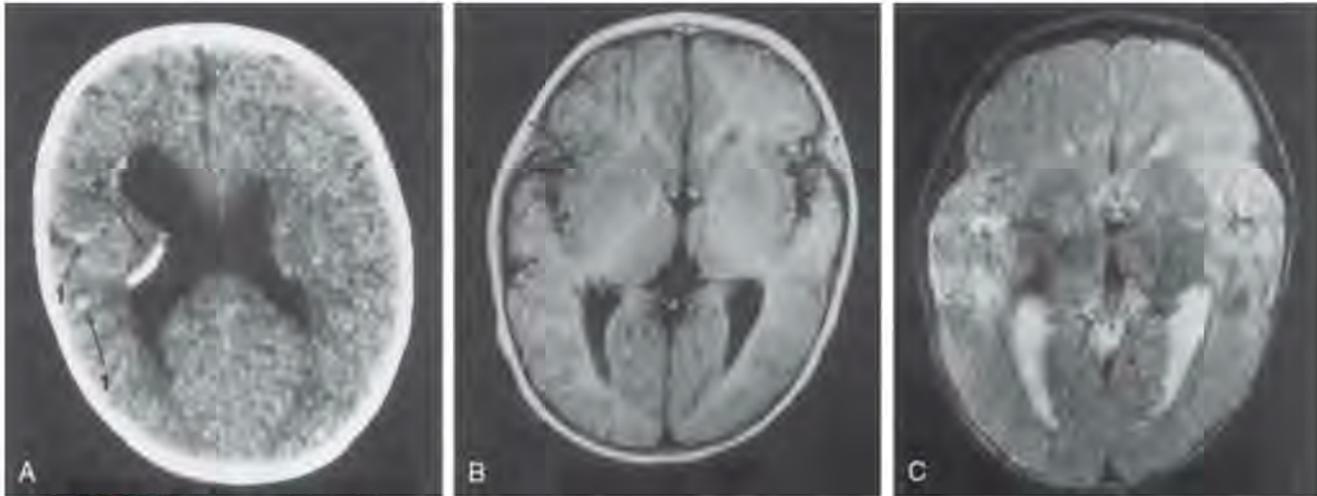


FIGURA 20-22 Defectos cerebrales congénitos inducidos por la infección por *Toxoplasma*. Estas imágenes diagnósticas se obtuvieron a los 2 años y a los 9 meses de edad. **A**, Tomografía computarizada (TC) sin contraste. Los ventrículos laterales están moderadamente dilatados. Se pueden observar múltiples focos calcificados en el parénquima cerebral (flechas 1) y a lo largo de la pared ventricular (flecha 2). **B**, Resonancia magnética (RM), en una imagen potenciada en T1 (400/22, 0,5 teslas). Las circunvoluciones corticales están ensanchadas en el lado izquierdo y la corteza está aumentada de grosor en el lóbulo frontal izquierdo (flecha), en comparación con la estructura correspondiente en el lado derecho. **C**, Imagen de RM potenciada en T2 (2.500/120, 0,5 teslas). El lóbulo frontal izquierdo muestra una hipodensidad anómala (flecha). (Tomado de Yokota K: *Congenital anomalies and toxoplasmosis, Congenit Anom (Kyoto)*. 1995;35:151.)

La radiación como teratógeno La exposición a niveles elevados de radiación ionizante puede alterar las células embrionarias con muerte celular, alteraciones cromosómicas, retraso mental y reducción del crecimiento físico. La gravedad de las alteraciones embrionarias está relacionada con la dosis de radiación absorbida, la frecuencia de aplicación de las dosis y la fase del desarrollo embrionario o fetal en el momento en el que tiene lugar la exposición a la radiación.

En épocas anteriores se administraban de manera inadvertida grandes dosis de radiación ionizante (de cientos a miles de rads) a los embriones y los fetos de mujeres embarazadas que sufrían cáncer del cuello uterino. En todos estos casos, los embriones presentaban malformaciones graves o fallecían. En lactantes que han sobrevivido tras haber sido expuestos a niveles elevados de radiación ionizante se ha observado retraso del crecimiento, microcefalia, espina bífida quística (v. cap. 17, fig. 17-15), alteraciones pigmentarias en la retina, cataratas, paladar hendido, alteraciones esqueléticas y viscerales, y retraso mental. El desarrollo del SNC está alterado casi siempre.

Observaciones efectuadas tanto en supervivientes como en sus hijos de las bombas atómicas lanzadas sobre Japón indican que el período de mayor sensibilidad respecto a la lesión del encéfalo por la radiación es el comprendido entre las 8 y las 16 semanas posteriores a la fecundación, con aparición de un retraso mental grave. Hacia el final de la semana 16 finaliza la mayor parte de la proliferación neuronal, después de lo cual disminuye el riesgo de retraso mental. Se acepta en términos generales que las dosis elevadas de radiación (>25.000 mrad) son perjudiciales para el desarrollo del SNC. No hay pruebas concluyentes de que los niveles de radiación que se utilizan en los procedimientos diagnósticos causen malformaciones congénitas en el ser humano. La radiación dispersa que acompaña al estudio radiológico de una región corporal que no está próxima al útero (p. ej., el tórax, los senos paranasales o los dientes) solamente da lugar a una dosis de unos pocos milirads, que no inducen un efecto teratogénico

en el embrión. Por ejemplo, la tomografía computarizada (TC) pélvica realizada durante el tercer trimestre del embarazo origina una dosis corporal total en el feto de aproximadamente 1-5 rads. Si la exposición del embrión a la radiación es de 5 rads o menos, el riesgo es mínimo; sin embargo, es importante actuar con prudencia en todo lo relativo a los estudios diagnósticos sobre la pelvis en las mujeres embarazadas (radiografías y pruebas diagnósticas médicas con radioisótopos), debido a que pueden generar exposiciones del embrión de 0,3 a 2 rads. El límite recomendado de la exposición corporal total materna a la radiación de cualquier origen es de 500 mrad (0,005 Gy) a lo largo de todo el período gestacional.

Ondas de ultrasonidos La ecografía es un método que se utiliza con frecuencia durante el embarazo para el diagnóstico embrionario y fetal, y también en el contexto de la asistencia prenatal. En un estudio en el que se revisó la seguridad de la ecografía obstétrica se demostró que la ecografía diagnóstica convencional no representa ningún peligro para el feto.

Factores maternos como teratógenos

Aproximadamente el 4% de las mujeres embarazadas presentan diabetes. La **diabetes mellitus** mal controlada en la madre, especialmente durante la embriogénesis, se asocia a un aumento en la tasa de aborto espontáneo y a un incremento doble o triple en la incidencia de defectos congénitos. Los recién nacidos cuyas madres son diabéticas suelen tener un tamaño corporal excesivamente grande (**macrosomía**), con acumulación excesiva de tejido adiposo en la parte superior de la espalda y en la parte inferior de la mandíbula. Estos lactantes muestran un aumento en el riesgo de alteraciones cerebrales, defectos esqueléticos, agenesia del sacro y cardiopatías congénitas, además de diversas complicaciones metabólicas neonatales, síndrome de dificultad respiratoria y alteraciones del desarrollo nervioso.

La **fenilcetonuria** (un error innato del metabolismo que se hereda de manera autosómica recesiva) se observa en 1 de cada 10.000 recién nacidos en Estados Unidos. Si no son tratadas, las mujeres homocigotas para la **deficiencia de fenilalanina hidroxilasa** (fenilcetonuria) y las que presentan **hiperfenilalaninemia** muestran un riesgo elevado de que sus hijos presenten microcefalia, cardiopatías congénitas, retraso mental y CIR. Las alteraciones cerebrales y el retraso mental se pueden prevenir mediante la administración a la madre con fenilcetonuria de una dieta sin fenilalanina antes y durante el embarazo.

El riesgo de defectos del tubo neural (v. cap. 17, fig. 17-17) es mayor en los hijos de mujeres con concentraciones bajas de **ácido fólico** y **vitamina B₁₂**.

Factores mecánicos como teratógenos

El líquido amniótico absorbe las fuerzas mecánicas protegiendo de esta manera al embrión frente a la mayoría de los traumatismos externos. La cantidad significativamente reducida del líquido amniótico (oligohidramnios) puede dar lugar a deformidades de origen mecánico en los miembros (v. cap. 7); por ejemplo, hiperextensión de la articulación de la rodilla. La luxación congénita de la cadera y el pie equino varo pueden deberse a fuerzas mecánicas, especialmente en los casos de útero malformado. Estas deformaciones pueden producirse por cualquier factor que limite el movimiento del feto, dando lugar a la compresión prolongada en una postura anómala. Las amputaciones intrauterinas y otras anomalías causadas por la constricción local durante el crecimiento fetal pueden deberse a las **bandas amnióticas**, que son anillos que se forman como resultado de la rotura del amnios durante las fases tempranas del embarazo (v. cap. 7, fig. 7-21).

MALFORMACIONES CONGÉNITAS CAUSADAS POR HERENCIA MULTIFACTORIAL

Las malformaciones congénitas más frecuentes (p. ej., labio hendido con o sin paladar hendido) muestran una distribución familiar congruente con la herencia multifactorial (v. fig. 20-1). La herencia multifactorial puede estar representada por un modelo en el que la «susceptibilidad» frente a un trastorno es una variable continua determinada por una combinación de factores genéticos y ambientales, con un umbral del desarrollo que separa a los individuos que sufren el defecto de los individuos que no lo sufren (fig. 20-23).

Los rasgos multifactoriales son a menudo defectos únicos y graves como el labio hendido, el paladar hendido aislado, los defectos del tubo neural (p. ej., meroencefalia, espina bífida quística), la estenosis pilórica y la luxación congénita de la cadera. Algunos de estos defectos también pueden aparecer como parte del fenotipo de síndromes determinados por herencia unigénica, alteraciones cromosómicas o teratógenos ambientales.

Los riesgos de recidiva valorados en el contexto del consejo genético ofrecido a las familias con casos de malformaciones congénitas determinadas por la herencia multifactorial son cifras de carácter empírico fundamentadas en la frecuencia de dichos defectos en la población general y en las diferentes categorías de familiares. Estas estimaciones pueden ser imprecisas en las familias individuales debido a que generalmente representan valores promedio respecto a la población general, más que probabilidades exactas que se puedan aplicar a familias individuales.

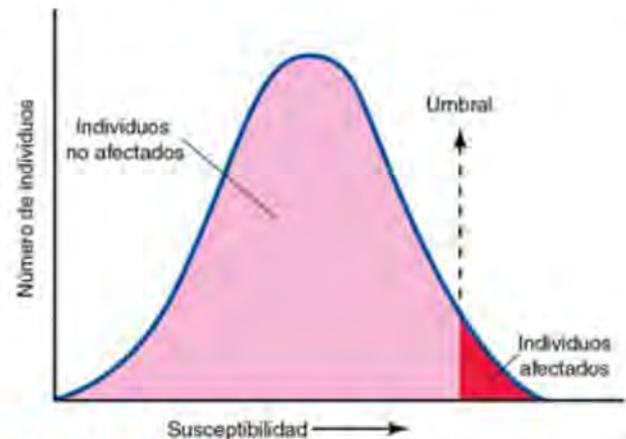


FIGURA 20-23 Modelo del umbral multifactorial. La susceptibilidad respecto a un rasgo muestra una distribución normal con un umbral que separa los individuos afectados de los no afectados. (Tomado de Thompson MW, McInnes RR, Willard HF: *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*, 5.ª ed. Filadelfia, WB Saunders, 1991.)

RESUMEN DE LAS MALFORMACIONES CONGÉNITAS HUMANAS

- Una malformación congénita es una alteración estructural de cualquier tipo que está presente en el momento del nacimiento. Dicha alteración puede ser macroscópica o microscópica, y se puede localizar en la superficie del cuerpo o en su interior. Existen cuatro tipos clínicamente significativos de malformaciones congénitas: malformaciones, disrupciones, deformaciones y displasia.
- Aproximadamente el 3% de los recién nacidos vivos presentan una malformación congénita importante y manifiesta. Los defectos adicionales se detectan después del nacimiento; así, la incidencia de malformaciones congénitas importantes se sitúa alrededor del 6% en los niños de 2 años de edad y del 8% en los de 5 años. Hay todavía otros defectos congénitos (aproximadamente el 2%) que se detectan en fases posteriores de la vida (p. ej., en el contexto de intervenciones quirúrgicas, procedimientos de disección o autopsia).
- Los defectos congénitos pueden ser únicos o múltiples, y su significación clínica puede ser más o menos importante. Los defectos únicos y de grado menor se observan en aproximadamente el 14% de los recién nacidos. Estos defectos no tienen consecuencias médicas importantes, pero pueden alertar a los clínicos respecto a la posible presencia de algún defecto importante asociado.
- El 90% de los lactantes con defectos múltiples de grado menor muestran uno o más defectos de grado mayor asociados. En el conjunto del 3% de los lactantes que nacen con una malformación congénita importante, el 0,7% muestran anomalías múltiples de grado mayor. Los defectos graves son más frecuentes en los embriones tempranos (hasta el 15%) que en los recién nacidos (hasta el 3%).
- Algunos defectos congénitos se deben a factores genéticos (alteraciones cromosómicas y genes mutantes). Algunos pocos defectos cabe atribuirlos a factores ambientales (agentes infecciosos, productos químicos ambientales y medicamentos o sustancias); no obstante, los defectos más comunes se deben a interacciones complejas entre los factores genéticos y ambientales. Se desconoce la causa de la mayor parte de los defectos congénitos.

- Durante las primeras 2 semanas del desarrollo, los agentes teratogénicos destruyen el embrión o bien no inducen ningún efecto. Durante el período de la organogénesis, los agentes terapéuticos alteran el desarrollo y pueden originar malformaciones congénitas importantes. A lo largo del período fetal, los teratógenos pueden causar alteraciones morfológicas y funcionales, especialmente en el encéfalo y en los ojos.

PROBLEMAS CON ORIENTACIÓN CLÍNICA

CASO 20-1

Un médico está preocupado por los medicamentos que una de sus pacientes asegura haber tomado cuando acudió por primera vez a la consulta durante su embarazo.

- ¿Qué porcentaje de defectos congénitos se debe a medicamentos, productos químicos ambientales y agentes infecciosos?
- ¿Por qué puede ser difícil para los médicos atribuir defectos congénitos específicos a medicamentos concretos?
- ¿Qué debería saber toda mujer embarazada respecto al uso de los medicamentos durante el embarazo?

CASO 20-2

En el transcurso de una exploración pélvica, una mujer de 38 años de edad recibe la noticia de que está embarazada. El médico está preocupado tanto por la edad de la mujer como por el hecho de que éste es su primer embarazo.

- ¿Muestran las mujeres mayores de 35 años de edad un aumento en el riesgo de tener hijos con malformaciones congénitas?
- Si una mujer de 38 años de edad se queda embarazada, ¿qué pruebas diagnósticas prenatales se podrían llevar a cabo?
- ¿Qué alteración genética se podría detectar con las pruebas prenatales?
- ¿Puede tener un hijo normal una mujer de 44 años de edad?

CASO 20-3

Una mujer embarazada le pregunta a su médico si hay algún medicamento que pueda considerarse seguro durante las fases iniciales del embarazo.

- ¿Podría usted nombrar algunos de los medicamentos que se prescriben con mayor frecuencia y que se pueden utilizar con seguridad durante el embarazo?
- ¿Qué fármacos de uso frecuente hay que evitar durante el embarazo?

CASO 20-4

Una niña de 10 años de edad contrae la rubeola y su madre está preocupada por la posibilidad de que la paciente pueda desarrollar cataratas y malformaciones cardíacas.

- ¿Qué le podría decir el médico a la madre?

CASO 20-5

El amigo de una mujer embarazada que tiene dos gatos que a menudo «pasan la noche fuera» le dice que debería evitar el contacto estrecho con estos animales durante su embarazo. También le recomienda que evite las moscas y las cucarachas.

- ¿Qué le podría decir su médico a esta mujer?

La discusión de estos problemas aparece al final del libro.

BIBLIOGRAFÍA Y LECTURAS RECOMENDADAS

- Bale JF Jr: Fetal infections and brain development, *Clin Perinatol* 36:639, 2009.
- Baley JE, Toltzis P: Viral infections. In Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors: *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant*, 8th ed, Philadelphia, 2006, Mosby.
- Berry RJ, Bailey L, Mulinarae J, et al: Fortification of flour with folic acid, *Food Nutr Bull* 31(Suppl 1):S22, 2010.
- Bienkove H, Cousens S, Modell B, et al: Folic acid to reduce neonatal mortality from neural tube disorders, *Int J Epidemiol* 39(Suppl 1): i110, 2010.
- Briggs GG, Freeman RK, Yaffe SJ: *Drugs in Pregnancy and Lactation*, 8th ed, Baltimore, 2008, Williams & Wilkins.
- Callen PW, editor: *Ultrasonography in Obstetrics and Gynecology*, 5th ed, Philadelphia, 2008, WB Saunders.
- Centers for Disease Control and Prevention: Improved national prevalence estimates for selected major birth defects—United States, 1999-2001 (MMWR 54:1301, 2006), *JAMA* 295:618, 2006.
- Chudley AE, Hagerman RJ: The fragile X syndrome, *J Pediatr* 110:821, 1987.
- Drugan A, Isada NB, Evans MI: Prenatal diagnosis in the molecular age—indications, procedures, and laboratory techniques. In MacDonald MG, Seshia MMK, Mullett MD, editors: *Avery's Neonatology. Pathophysiology & Management of the Newborn*, 6th ed, Philadelphia, 2005, Lippincott Williams & Wilkins.
- Einfeld SL, Brown R: Down syndrome—new prospects for an ancient disorder, *JAMA* 303:2525, 2010.
- Frey KA: Male reproductive health and infertility, *Prim Care* 37:643, 2010.
- Gianicolo EA, Cresci M, Ait-Ait L, et al: Smoking and congenital heart disease: The epidemiological and biological link, *Curr Pharm Des* 16:2572, 2010.
- Hales B: DNA repair disorders causing malformations, *Curr Opin Genet Dev* 15:234, 2005.
- Hall JG: Chromosomal clinical abnormalities. In Behrman RE, Kliegman RM, Jenson HB, editors: *Nelson Textbook of Pediatrics*, 17th ed, Philadelphia, 2004, WB Saunders.
- Hampton T: Researchers discover a range of factors undermine sperm quality, male fertility, *JAMA* 294:2829, 2005.
- Hudgins L, Cassidy SB: Congenital anomalies. In Martin RJ, Fanaroff AA, Walsh MC, editors: *Fanaroff and Martin's Neonatal-Perinatal Medicine: Diseases of the Fetus and Infant*, 8th ed, Philadelphia, 2006, Mosby.

- Jones KL: *Smith's Recognizable Patterns of Human Malformation*, 6th ed, Philadelphia, 2005, Elsevier/Saunders.
- Kriebs JM: Changing the paradigm. HIV in pregnancy, *J Perinat Neonat Nurs* 20:71, 2006.
- Malik S, Cleves MA, Honein MA, et al: Maternal smoking and congenital heart defects, *Pediatr* 121:e81, 2008.
- Medicode Inc: *Medicode's Hospital and Payer. International Classification of Diseases, Clinical Modification, ICD-9-CM 2006, vols 1-3*, Salt Lake City, 2006, Medicode.
- Nussbaum RL, McInnes RR, Willard HF. *Thompson & Thompson Genetics in Medicine*, 6th ed, rev rep, Philadelphia, 2004, WB Saunders.
- Persaud TVN: *Environmental Causes of Human Birth Defects*, Springfield, IL, 1990, Charles C Thomas.
- Rajaraman P, Simpson J, Neta G, et al: Early life exposure to diagnostic radiation and ultrasound scans and risk of childhood cancer: case control study, *BMJ* 2011; 342, d472 doi:10.1136/bmj.d472 (online).
- Rasmussen SA, Erickson JD, Reef SE, et al: Principles and practice of teratology for the obstetrician, *Clin Obstet Gynecol* 51:106, 2009.
- Reef SE, Strelb P, Dabbagh A, et al: Progress toward control of rubella and prevention of congenital rubella syndrome—worldwide, 2009, *J Infect Dis* 204(Suppl 1):S24–S27, 2011.
- Richardson GA, Goldschmidt L, Willford J: Continued effects of prenatal cocaine use: preschool development, *Neurotoxicol Teratol* 31:325, 2009.
- Sackett C, Weller RA, Weller EB: Selective serotonin reuptake inhibitor use during pregnancy and possible neonatal complications, *Curr Psychiatry Rep* 11:253, 2009.
- Schwarz EB, Maselli J, Norton M, et al: Prescription and teratogenic medications in United States ambulatory practices, *Am J Med* 118:1240, 2005.
- Shiota K, Uwabe C, Nishimura H: High prevalence of defective human embryos at the early postimplantation period, *Teratology* 35:309, 1987.
- Society of Obstetricians: Gynaecologists of Canada: Alcohol use in pregnancy consensus clinical guidelines, *J Obstet Gynaecol Can* 32(Suppl 3):S1, 2010.
- Spranger J, Benirschke K, Hall JG, et al: Errors of morphogenesis, concepts and terms, *J Pediatr* 100:160, 1982.
- Weindling AM: Offspring of diabetic pregnancy: Short-term outcomes, *Semin Fetal Neonatal Med* 14:101, 2009.
- Weiner CP: *Drugs for Pregnant and Lactating Women*, 2nd ed, Philadelphia, 2009, WB Saunders.
- Yolton K, Khoury J, Xu Y, et al: Low-level prenatal exposure to nicotine and infant neurobehavior, *Neurotoxicol Teratol* 31:356, 2009.