

Capítulo

11

Objetivos

Al finalizar el estudio del contenido de esta unidad, el alumno estará en condiciones de :

1. Describir los factores teratogénicos y los períodos críticos en los que pueden incidir durante el desarrollo embrionario.

Factores teratogénicos

Un factor teratogénico es cualquier agente o elemento (biológico, químico, físico, etc) capaz de producir en el embrión o feto una alteración en su desarrollo normal, conocida como **anomalía congénita**.

Una malformación o anomalía congénita es cualquier defecto, presente en nacimiento, de tipo estructural, funcional, metabólico, de comportamiento o hereditario que se produce durante el desarrollo intrauterino, por acción de uno o varios factores teratogénicos.

El estudio de la producción, desarrollo, anatomía y clasificación de los fetos con malformaciones congénitas corresponde a la **teratología**, la que también estudia las causas que producen dichas malformaciones congénitas. Desde el punto de vista de la anatomía y patología del desarrollo, las malformaciones congénitas pueden clasificarse en:



- a) **agenesia** : no se produjo el desarrollo de un órgano. Ejemplos: agenesia renal, sin riñones; anoftalmía, sin ojos.
- b) **hipoplasia** : detención en el desarrollo. Ejemplo : labio y/o paladar hendido
- c) **hiperplasia** : exceso en el desarrollo. Ejemplo: polidactilia : más de 5 dedos
- d) **persistencia de estructuras vestigiales** : falla en la involución de una estructura transitoria. Ejemplos, el ano imperforado, debido a la persistencia de la membrana anal; el conducto arterioso persistente, que se debe a la persistencia del 6º arco aórtico izquierdo.

Etiología de las malformaciones congénitas

Desde el punto de vista etiológico, las malformaciones congénitas pueden clasificarse en:

- a) las causadas por factores genéticos,
- b) las causadas por factores ambientales, y
- c) las causadas por factores genéticos que interactúan con factores ambientales
(herencia multifactorial)

A. Factores Genéticos

Todas las células que componen el cuerpo humano, cromosómicamente son **diploides**, es decir, poseen ambos miembros de cada par de cromosomas homólogos; por tanto, poseen 23 cromosomas de origen paterno y 23 cromosomas de origen materno, con un total de 46 cromosomas ($2n=46$). Las células reproductoras masculinas (espermatozoides) y las femeninas (ovocito secundario) son **haploides**, es decir, sólo poseen 23 cromosomas ($n=23$).

Las alteraciones o aberraciones cromosómicas relacionadas con el número de cromosomas, comprenden dos grandes grupos : **euploidías** y **aneuploidías** (ver Tabla 4).

Las aberraciones **euploides** corresponden a variaciones en el número haploide de cromosomas ($n=23$), tales como : monoploidías ($n=23$) en células somáticas, no viables; triploidías ($3n=69$) en abortos, raros neonatos; tetraploidías ($4n=92$) en abortos espontáneos; y pentaploidías ($5n=115$) no viables.

N U M E R I C A S E S T R U C T U R A L	EUPLOIDIA	{	Monoploidía	No viables	Tabla 4. Distribución esquemática de las diferentes aberraciones cromosómicas observadas en humanos.		
			Triploidía	Raros, abortos			
			Tetraploidía	Abortos			
			Poliploidía	No viables			
	ANEUPLOIDIA	{	Trisomías	{		Autosómicas	(13) Síndrome de Patau
						(21) Síndrome de Down	
						(18) Síndrome Edwards	
			Monosomías	{		Gonosómicas	Síndrome de Klinefelter
						Autosómicas	No viables
						Gonosómicas	Síndrome de Turner
DELECCION	{	Terminal	TRANSLOCACION	{	Recíproca		
		Instersticial			Robertsoniana		
INVERSION	{	En anillo	ISOCROMOSOMA DUPLICACION	{	Inserción		
		Paracéntrica					
		Pericéntrica					



Las mejores estudiadas por su frecuencia son las triploidías, que llegan a ser incompatibles con la vida. Sus posibles mecanismos de producción son la poliandria o la poliginia. La **poliandria** se explica por la fecundación de un ovocito secundario normal ($n=23$) con dos espermatozoides (**dispermia**), produciendo un cigoto con 69 cromosomas ($23+23+23=69$). También puede explicarse por la fecundación de un ovocito secundario normal con un espermatozoide que sufrió una falla en la reducción cromosómica de la meiosis llegando a tener 46 cromosomas.

La **poliginia** se explica por la fecundación de un espermatozoide normal ($n=23$) con un ovocito secundario ($n=23$) que retuvo su cuerpo polar ($n=23$) durante la meiosis, resultando un cigoto con 69 cromosomas ($23+23+23=69$) ó con un ovocito secundario anormal ($n=46$) que sufrió un error en el proceso reduccional meiótico ($23+46=69$).

Las aberraciones aneuploides corresponden a variaciones en el número de alguno de los pares homólogos. Esto se debe a un error en la segregación de los cromosomas durante la anafase de las divisiones meióticas.

Este error llamado **no-disyunción** producirá una célula hija con un cromosoma de más y otra con uno de menos. Si estas células fueran fecundadas con gametos normales, la primera produciría una **trisomía** y la segunda una **monosomía**. Si la alteración ocurre en los autosomas, la aberración será una aneuploidía autosómica y si ocurre en los cromosomas sexuales será una aneuploidía gonosómica.

(a) **monosomías** : las células embrionarias poseen un solo miembro de uno de los cromosomas. La monosomía de los autosomas y de los cromosomas sexuales es generalmente letal, sin embargo, en estos últimos puede presentarse la monosomía del cromosoma X o **síndrome de Turner**.

Algunas de las características clínicas de este síndrome son :

- * cariotipo 45,XO
- * sexo femenino, estériles
- * membrana cervical
- * deformidades esqueléticas
- * retardo mental
- * estatura corta

(b) **trisomías** : las células embrionarias poseen 3 cromosomas de un grupo en particular. Existen trisomías de los autosomas y de los cromosomas sexuales.

Las más conocidas trisomías de los autosomas son :

- trisomía del cromosoma 21 o síndrome de Down (mongolismo)
- trisomía del cromosoma 18 o síndrome de Edwards
- trisomía del cromosoma 13 o síndrome de Patau

Las más conocidas trisomías de los gonosomas son:

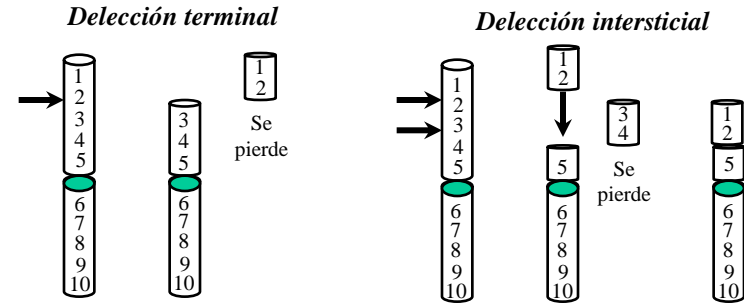
- * 47,XXX : sexo femenino, generalmente fértiles y un 15 a 25 % tienen un leve retardo mental.
- * 47,XYY : es el llamado **síndrome de Klinefelter**, de sexo masculino, con testículos pequeños, estériles miembros superiores desproporcionadamente largos e inteligencia por debajo de normal.
- * 47,YYY : sexo masculino, altos con comportamiento agresivo.

Anomalías cromosómicas estructurales.

Resultan del rompimiento de sectores de un cromosoma, provocado por factores ambientales (drogas, virus, radiaciones, etc). Los tipos más importantes son :

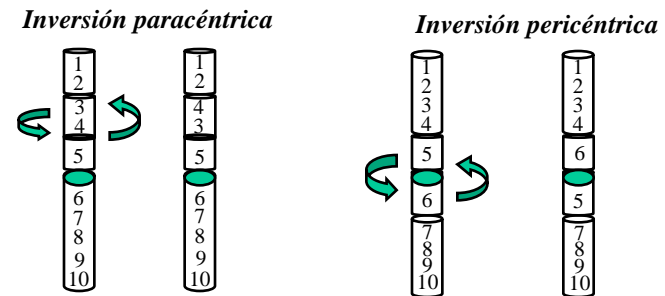
* **delección** : es la pérdida de una parte de un cromosoma. El caso más conocido es el **síndrome del aullido del gato** (cri du chat), en el cual se perdió la porción distal del brazo corto del cromosoma N° 5.

El nombre peculiar del síndrome proviene de una de las características de diagnóstico : niños cuyo llanto recuerda el maullido de un gato.

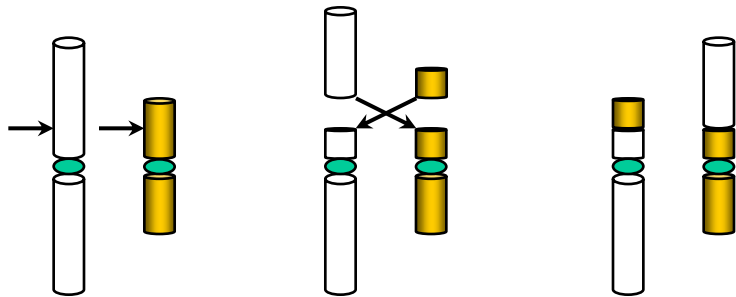


* **duplicación** : es la presencia de un fragmento adicional de un cromosoma en otro cromosoma. Son más comunes que las delecciones y resultan menos nocivas que ellas, pues no hay pérdida de material genético.

* **inversión** : un segmento dentro de un cromosoma está invertido en su posición original. Si ocurre en un brazo se denomina **paracéntrica** (junto al centrómero) y si ocurre en ambos brazos incluyendo al centrómero es **pericéntrica** (alrededor del centrómero).



* **translocación** : es la transferencia de una parte de un cromosoma a otro cromosoma no homólogo. Este fenómeno implica la ruptura de ambos cromosomas, que al repararse puede ocurrir una acomodación anormal de genes.



* **isocromosomas** : cromosomas anormales con 2 brazos de la misma longitud, con los mismos loci dispuestos en una secuencia invertida; se originan por la división transversal del centrómero, en lugar de la normal división longitudinal. Es una anomalía cromosómica común en el cromosoma X.

B. Factores Ambientales

A pesar de la protección que el tejido uterino le proporciona al embrión humano, ciertos agen-

tes denominados **teratógenos** pueden inducir malformaciones congénitas en el tiempo en que se están desarrollando los primordios de los tejidos y órganos. La diferenciación bioquímica es previa a la diferenciación morfológica, es decir, el período en el cual los tejidos son sensibles a la influencia física o química de los teratógenos es anterior al desarrollo visible de las malformaciones.

El período más crítico de sensibilidad a los teratógenos en el desarrollo de un embrión, tejido u órgano es durante el tiempo en que está ocurriendo un rápido crecimiento celular.

Existen muchos productos químicos que pueden producir malformaciones congénitas, entre ellos pueden mencionarse:

(a) alcohol: puede producir el **síndrome del feto alcohólico**, caracterizado por retardo en el crecimiento intrauterino, retardo mental, microcefalia, anomalías oculares, anomalías articulares.

(b) antibióticos: se sabe que la tetraciclina atraviesa la membrana placentaria y se deposita en los sitios de activa calcificación fetal (huesos y dientes). La sordera se ha identificado en niños nacidos de madres tratadas con altas dosis de estreptomina.

(c) antineoplásicos : sustancias químicas que inhiben los tumores son altamente teratógenos, debido a que su función es inhibir la división celular. Por ejemplo, la aminopterina produce muerte intrauterina durante el período embrionario y los pocos nacidos vivos presentan malformaciones, especialmente en el sistema nervioso central.

(d) tranquilizantes : un numeroso grupo de nacidos con deformaciones en los miembros demostró dramáticamente en los años '60, la acción teratogénica de la talidomida.

Las malformaciones frecuentes incluyeron meromelia (aunque habían casos de amelia y micromelia); también causó malformaciones en el corazón y sistemas urinario y digestivo.

Existen varios agentes infecciosos. que pueden causar malformaciones congénitas, entre ellos pueden mencionarse :

(a) virus de rubéola : se ha establecido que alrededor del 20 % de los niños nacidos de madres que contrajeron la rubéola durante el primer trimestre presentaron malformaciones (cataratas, sordera, cora-zón).

(b) *Toxoplasma gondii* : es un protozoo parásito intracelular, capaz de cruzar la membrana placentaria, causando destrucción en el cerebro y ojos, que resultan en microcefalia, microftalmia e hidrocefalia.

(c) sífilis: el causante de esta enfermedad (*Treponema pallidum*) puede atravesar la membrana placentaria después de la 20^a semana de gestación, produciendo sordera, dientes y huesos anormales, hidrocefalia y retardo mental.

Por último, existen una serie de radiaciones que pueden causar malformaciones, incluyendo a las producidas en exámenes médicos: rayos X, radioisótopos, ecosonografía, etc. Debe considerarse que el organismo humano (madre y feto) manifiestan una tolerancia **limitada** a la exposición acumulativa, de aquí la precaución que toda mujer embarazada debe tomar frente al número de exposiciones en dichos exámenes.

La severidad del daño embrionario está relacionado con la dosis administrada y el momento del desarrollo embrionario o fetal en que ocurrió la exposición. Las radiaciones pueden causar daño a células embrionarias, alteraciones en los cromosomas y retardo en el desarrollo mental y físico.



Resumen

Durante el desarrollo, el embrión o feto puede sufrir alteraciones llamadas malformaciones o anomalías congénitas producidas por acción de teratógenos. Estas alteraciones incluyen : agenesias, hipoplasias, hiperplasias o persistencia de estructuras vestigiales.

Las malformaciones congénitas pueden ser causadas por factores genéticos, ambientales o por ambos. Los factores genéticos incluyen las llamadas aberraciones numéricas y estructurales en los cromosomas. Las aberraciones cromosómicas relacionadas con el número comprenden las euploidías (variación en el número haploide de cromosomas) y las aneuploidías (variación en el número de un par de cromosomas homólogos).

Los factores ambientales incluyen a productos químicos como el alcohol, antibióticos, antineoplásicos, tranquilizantes, etc.; a agentes infecciosos como el virus de la rubéola, el toxoplasma gondii; y a las radiaciones de diversos tipos.

