



# **Universidad del Sureste**

**Licenciatura en Medicina Humana**

**Materia: Biología del desarrollo**

**Antología de enfermedades y malformaciones congénitas**

**Docente: Dr. Rodrigo Pacheco Ballinas**

**Alumno: Dara Pamela Muñoz Martínez**

**Semestre y grupo: Primer Semestre, grupo único.**

**Comitán de Domínguez, Chiapas a; 6 de Julio del 2020**

### SIRENOMELIA (disgenesia caudal)

Descripción: Es una enfermedad extremadamente rara. Se produce por la fusión de los miembros inferiores secundaria a un trastorno severo en el desarrollo del blastema caudal axial posterior (en la cuarta semana de desarrollo embrionario), posiblemente debido a una alteración vascular de una rama de la arteria aorta abdominal (Botell, 2006). La característica común en los neonatos que han presentado esta enfermedad es la presencia de una sola arteria grande, que surge de la parte alta de la cavidad abdominal, que asume la función de las arterias umbilicales y desvía nutrientes del extremo caudal del embrión distal al nivel de su origen. El vaso de robo deriva del complejo de la arteria vitelina, una red vascular embrionaria temprana que irriga el saco vitelino. Las arterias por debajo del nivel de este vaso de robo están subdesarrolladas y los tejidos que dependen de ellos para el suministro de nutrientes no se desarrollan, tienen malformaciones o se detienen en una etapa incompleta. Se presenta de forma aislada o asociada a trastornos renales, cardiovasculares, gastrointestinales, respiratorios, neurológicos o genitales, formando parte del síndrome de regresión caudal.



El vaso de robo deriva del complejo de la arteria vitelina, una red vascular embrionaria temprana que irriga el saco vitelino. Las arterias por debajo del nivel de este vaso de robo están subdesarrolladas y los tejidos que dependen de ellos para el suministro de nutrientes no se desarrollan, tienen malformaciones o se detienen en una etapa incompleta. Se presenta de forma aislada o asociada a trastornos renales, cardiovasculares, gastrointestinales, respiratorios, neurológicos o genitales, formando parte del síndrome de regresión caudal.

Viabilidad: Oscila entre 1.5 a 4.2 de cada 100,000 nacidos, por lo general el tiempo estimado de vida es de siete días, pues tiene una mortalidad de 52 al 48 %.

Causas: La principal causa de esta enfermedad es la exposición a agentes teratógenos como la vitamina A (a dosis excesivas antes de la cuarta semana del desarrollo), la exposición a cocaína durante la mayor parte del primer trimestre del embarazo y la hiperglicemia en madres diabéticas.

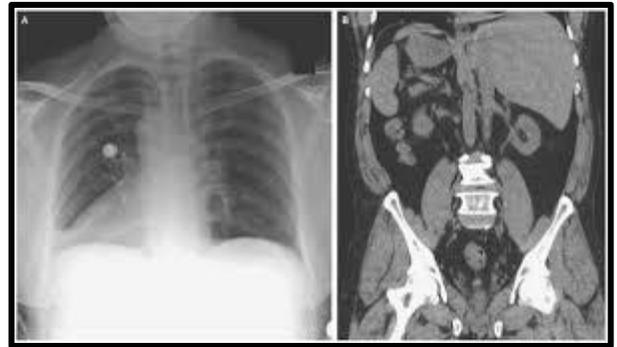
Diagnostico: Por medio de ultrasonografía, amnio-infusión; el diagnóstico diferencial en pacientes con oligohidramnios incluye riñón poliquístico y uropatía obstructiva.

Signos y síntomas: Agenesia renal o displasias bilaterales, secuencia de Potter con oligohidramnios, hipoplasia pulmonar y deformaciones en la cara.

Tratamiento: El tratamiento en el neonato es quirúrgico con el objeto de corregir las anomalías gastrointestinales, genitourinarias y osteomusculares en los casos donde no exista agenesia renal y el compromiso pulmonar no sea severo.

### SITUS INVERSUS (SIT)

Descripción: Es una condición excepcional en la que uno o más órganos del cuerpo se invierten o pueden existir isomerismos y/o inversiones, como heterotaxia y dextrocardia, entre otros. La causa del situs inversus se debe a una alteración en el



desarrollo embriológico durante la etapa de gastrulación (tercera semana), periodo durante el que se establecen los ejes craneocaudal, dorsoventral y derecha-izquierda en el embrión, por la vía de señalización I-D y A-P; Las mutaciones del gen del factor de transcripción de ZIC3 y deficiencia de neurotransmisor 5-HT. Los pacientes con esta condición no tienen un alto riesgo de sufrir alguna otra malformación congénita, pero si un riesgo poco mayor de un defecto cardiaco; sin embargo, sus descendientes si tienen mayor peligro de padecer una malformación cardiaca grave. Alrededor del 20% de los pacientes desarrolla bronquiectasias y sinusitis crónica por anomalías en los cilios.

El situs inversus puede subclasificarse en situs inversus con levocardia o situs inversus con dextrocardia. La clasificación del situs es independiente de la posición del ápex cardiaco. Los términos de levocardia y dextrocardia indican sólo la dirección del ápex cardiaco al nacer y no implican la orientación de las cámaras cardiacas. En levocardia, los puntos del eje base-a-punta se dirigen hacia la izquierda y en la dextrocardia el eje se invierte. La dextrocardia aislada también se conoce como situs solitus con dextrocardia. El ápex cardiaco está a la derecha, pero las vísceras de otro modo se encuentran en sus

posiciones habituales. El situs inversus con dextrocardia también se conoce como situs inversus totalis, porque en la posición cardiaca las cámaras auriculares y las vísceras abdominales se ubican como una imagen en espejo de la anatomía normal. El situs inversus ocurre más comúnmente con dextrocardia, en la que se manifiesta con enfermedad cardiaca congénita en 3-5%, por lo general con transposición de los grandes vasos. El situs inversus con levocardia es raro y casi siempre se asocia con enfermedad cardiaca congénita. El síndrome de Kartagener se caracteriza por bronquiectasias, sinusitis y situs inversus y afecta a 20% de los pacientes con situs inversus; sin embargo, sólo 50% de los pacientes con el síndrome de Kartagener tienen situs inversus. El situs inversus totalis es una afección poco frecuente pero cuyo reconocimiento temprano y oportuno es importante para evitar errores diagnósticos y terapéuticos.

**Viabilidad:** El situs inversus sucede en 0.01% de la población de Estados Unidos y en México es de 0.001%. Incidencia variable de 1 en 6,000-35,000 nacidos vivos y de 1 en 8,000-10,000 adultos. La mayoría de los individuos pueden cursar una vida sana, aunque 1 de cada 20 presentara patologías cardiacas y 1 de cada 5, Kartagener coexistente.

**Causas:** Los estudios epidemiológicos muestran que las madres de los niños con SIT tomaron fármacos antidepresivos de una clase denominada ISRS, como fluoxetina, paroxetina, sertralina, escitalopram, citalopram, etc.

**Diagnóstico:** Las ventajas de hacer el diagnóstico lo más tempranamente posible es que se puede evitar complicaciones por falta de conocimiento de esta situación especial del paciente, pues un infarto se puede manifestar como un dolor en el lado derecho y una apendicitis en el lado izquierdo. Presentamos este caso diagnosticado a los 12 años, la mayoría de los pacientes permanecen asintomáticos durante toda su vida y los hallazgos son generalmente casuales.

Se puede notar en una ecografía, una radiografía de tórax simple, tomografía axial computarizada o con una resonancia magnética para evaluar la situación de estructuras

clave como: ápex cardíaco, aurículas, aorta, pulmones bilobulados y trilobulados, estómago, hígado, vesícula y el bazo.

Signos y síntomas: El SIT es una variación anatómica sin sintomatología específica, que lo convierte en hallazgo incidental en la práctica clínica sin embargo entre los más comunes se da: dolor en epigastrio a hipocondrio derecho, vómito, astenia y adinamia cuyo diagnóstico diferencial puede ser apendicitis.

Tratamiento: Si no se tiene ningún signo ni síntoma, el SIT no repercutirá demasiado en la calidad de vida, por lo que no se requerirá tratamiento alguno. En los casos graves pueden requerirse intervenciones quirúrgicas para colocar los órganos en la posición normal.

## MICROCEFALIA CONGÉNITA

Descripción: La microcefalia es una afección en la cual la cabeza del bebé es mucho más pequeña de lo esperado. Durante el embarazo, la cabeza del bebé aumenta de tamaño porque el cerebro crece. La microcefalia puede ocurrir porque el cerebro del bebé no se ha desarrollado adecuadamente durante el embarazo o dejó de crecer después del nacimiento, lo



que produce un tamaño de cabeza más pequeño. La microcefalia puede ser una afección aislada, lo que significa que puede darse sin que ocurran otros defectos graves, o puede presentarse en combinación con otros defectos congénitos graves. Existen dos clases de microcefalia: la microcefalia primaria está presente al nacimiento constituyendo un trastorno del desarrollo cerebral estático, mientras que la microcefalia secundaria se presenta de forma postnatal y suele implicar un carácter progresivo. La microcefalia congénita es entonces perteneciente a la microcefalia primaria. No es tan común en los neonatos. Las complicaciones severas asociadas a la infección por el virus del Zika como la microcefalia y el síndrome de Guillain-Barré motivaron que la Organización Mundial de la Salud (OMS) declarara esta enfermedad como una emergencia de salud pública de importancia internacional (3). En este contexto, la medición del perímetro cefálico al

nacimiento recobró relevancia y la detección de casos de microcefalia fue considerada como una actividad crítica de los sistemas de vigilancia en los países con o en riesgo de Zika. (Santos-Antonio, 2019). La podemos encontrar de las siguientes formas:

- Microcefalia Primitiva Esencial o Vera
- Microcefalia Primaria Autosómica Recesiva
- Malformaciones Cerebrales
- Trastornos Cromosómicos: Síndromes de Down, de Edwards, de Patau y otros
- Síndromes Genéticos: Síndromes de Seckel, de Cornelia de Lange, de Smith-Lemli-Opitz, de Rett\*, de Angelman, y otros.
- Trastornos en la migración neuronal

Viabilidad: El Centro para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) recogió datos de malformaciones como microcefalia y estimó una incidencia de 2 a 12 por cada 10 000 nacidos vivos en los EE. UU, entre 2009 y 2013, la prevalencia combinada de microcefalia fue 8.7 por 10 000 nacidos vivos. En Europa también hay una variación en las estimaciones de prevalencia, 0.41 por 10 000 nacidos en Portugal y 4.25 por 10 000 nacimientos en el Reino Unido. En general, la esperanza de vida para los individuos con microcefalia se reduce y el pronóstico para la función normal del cerebro es pobre. Aproximadamente solo el 15% de los pacientes con microcefalia desarrollan una inteligencia normal. Los pronósticos de vida para los pacientes que sufren microcefalia suelen variar y depender de la presencia y evolución de otras enfermedades existentes hoy en día. El cuidado que los familiares y el equipo médico y psicológico procuren afectarán al pronóstico de vida.

Causas: Pueden favorecer su aparición las infecciones intrauterinas: toxoplasmosis (causada por un parásito presente en la carne mal cocinada), rubéola, herpes, sífilis, citomegalovirus, VIH, virus del Zika ; exposición a productos químicos tóxicos: exposición materna a la radiación o a metales pesados como el arsénico y el mercurio, y consumo de alcohol y tabaco; anomalías genéticas, como el síndrome de Down, y la malnutrición grave durante la vida fetal.

**Diagnóstico:** El diagnóstico de microcefalia se puede realizar por ecografía a partir de las 18-20 semanas. En ocasiones, la microcefalia se hace evidente al final del segundo trimestre o aún más tarde, en el tercer trimestre, por un desarrollo anómalo en las últimas etapas del embarazo. La OMS estableció que se debe utilizar una cinta métrica no extensible. Esta se debe envolver alrededor de la circunferencia más amplia posible de la cabeza, que generalmente es la parte anterior, uno o dos dedos por encima de la ceja y por la parte más prominente posterior de la cabeza. Se recomienda que se tomen tres mediciones y seleccionar la más grande. En el recién nacido se debe realizar a las 24 horas, momento que las modificaciones inducidas durante el parto se han resuelto.

**Signos y síntomas:** Discapacidad intelectual, convulsiones, retraso en el desarrollo del lenguaje, distorsiones faciales, falta de coordinación motora, rigidez muscular, hiperactividad, déficits visuales o auditivos y estatura baja o encovada.

**Tratamiento:** No hay tratamiento específico para la microcefalia. Es importante que los niños afectados sean seguidos por un equipo multidisciplinario. Las intervenciones precoces con programas de estimulación y lúdicos pueden repercutir positivamente en el desarrollo. El asesoramiento a la familia y el apoyo a los padres también son extremadamente importantes.

## **ANENCEFALIA**

**Descripción:** Anomalía más frecuente entre los defectos del cierre del tubo neural (DNT). Si el tubo neural no se cierra en su región craneal, la mayor parte del cerebro no se forma y se presenta la ausencia de la estructura ósea del cráneo, se da entre la segunda y tercera semana del desarrollo embrionario. Debido a la carencia de cerebro, este es sustituido por una masa rudimentaria de tejido mesenquimático y ectodérmico. Implica sobre todo la falta de desarrollo de los dos hemisferios cerebrales y del hipotálamo, el desarrollo incompleto de la pituitaria y del cráneo, con las estructuras faciales alteradas con una apariencia grotesca y anormalidades en las vértebras cervicales (Hooft, 2000).



Los ojos pueden parecer a grandes rasgos normales, pero el nervio óptico, si existe, no se extiende hasta el cerebro; existe, sin embargo, la función del tronco encefálico que puede estimular varios reflejos, como las funciones del corazón y pulmones, por muy escaso tiempo, si es que no se produjo el nacimiento de un feto sin vida.

Viabilidad: En un alto porcentaje de casos, es incompatible con la vida intrauterina en periodos más avanzados del embarazo, y con la extrauterina, absolutamente siempre (Hooft, 2000). Se indica que entre el 57% y 60% de los nacidos fallece en las primeras 24 horas de vida, sólo el 15% sobrevive 3 días y los casos excepcionales llegan a un máximo de vida de una semana. Su frecuencia varía entre 0.5 a 2 por cada 1 000 nacimientos. El trastorno afecta a las niñas más a menudo que a los varones en una proporción de 3-4:1 y hay mayor prevalencia en poblaciones blancas comparados con hispanos y negros.

Causas: Las posibles causas son toxinas en el medio ambiente y la baja ingesta de ácido fólico. Entre las causas genéticas se pueden encontrar las mutaciones en los genes VANGL que forman parte de la vía de polaridad celular planar.

Diagnóstico: Un diagnóstico oportuno con ultrasonido o amniocentesis significaría frenar serios riesgos para la madre durante la gestación, pues si se continúa con el embarazo se podrían dar los siguientes problemas: dificultad respiratoria, hipotensión en decúbito dorsal, rotura uterina, embolia de líquido amniótico, desprendimiento normoplacentario, atonía uterina, etc.

Signos y síntomas: Macrosomía fetal, ausencia de cuello, cabeza de pequeño tamaño,

Tratamiento: No existe cura o tratamiento estándar para la anencefalia y el pronóstico para los individuos afectados es pobre.

## ESPINA BÍFIDA

Descripción: Perteneciente a los defectos del tubo neural (DTN) consistente en el cierre incompleto del tubo neural tras lo cual se produce un cierre incompleto de las últimas vértebras. Es de afección de relativa frecuencia en el medio, la que pueden acompañar otras anomalías cutáneas, meníngeas y nerviosas. Desde el 16 día de gestación se produce la formación de la placa neural, que origina un canal y luego un tubo neural. Posteriormente entre este tubo neural y el epiblasto se interpone el mesénquima, que constituye la meninge, el arco posterior, plano aponeurótico y muscular (Nazar,1985). Tienen diversas clasificaciones, sin embargo, las de más incidencia son:



1. Raquisquisis
2. Mielomeningocele
3. Meningocele
4. Espina bífida protegida:
  - a) Con mielomeningocele
  - b) Con meningocele
  - c) Con tumor
  - d) Espina Bífida oculta

La *raquisquisis*, es la forma más grave de la espina bífida y consiste en una ausencia completa de cierre de tubo neural y falta la parte posterior de médula, meninge y vértebras. Se puede observar en el centro del defecto el cono medular de color rojizo descubierto y una zona translúcida. En la periferia puede haber una zona de transición en la que hay hipertrichosis o malformaciones angiomasosas, y se asocia casi invariablemente a hidrocefalia. Las alteraciones neurológicas son severas: paraplejia, incontinencia urinaria y fecal y sendas malformaciones de miembros inferiores, en general mueren en los primeros días de vida.

En la *espina bífida protegida*, el defecto se encuentra recubierto por piel, tejido celular y aponeurosis, la piel de la zona puede presentar hipertrichosis, una protrusión o depresión cutánea.

El *mielomeningocele* es un defecto más tardío, siendo de localización dorsolumbar o lumbar en más del 50% de los casos, lumbosacro en el 25% y cervical o dorsal en sólo el 10%. A la inspección, se observa una tumoración quística cubierta por una delgada membrana meníngea que se desgarrar con facilidad, lo que conlleva un elevado riesgo de infección. La médula espinal está involucrada en ambas malformaciones, así como las raíces, las meninges, los cuerpos vertebrales y la piel.

En los *meningoceles* la herniación a través del defecto óseo está limitada a las meninges, siendo la médula espinal normal.

La *espina bífida protegida con tumor* presenta la piel del saco espesa y su contenido es sólido, el tumor puede ser un lipoma, lipofibroma, dermoide, o un derivado de cartílago, como los más frecuentes. El tumor puede ser difuso o fluctuante, incluido en el tejido celular y formando la cápsula y otras veces, puede englobar raíces nerviosas e invadir la médula espinal.

La *espina bífida quística*, en la que las estructuras neurales (meninges, raíces y médula) están abiertas al exterior, sin revestimiento cutáneo que las recubre, incluye la mielosquisis, el mielomeningocele y el meningocele.

La *espina bífida oculta* acontece en al menos un 5% de la población. Es asintomática, se localiza habitualmente a nivel lumbosacro, y se pone de manifiesto mediante una radiografía de columna en la que se evidencia el cierre incompleto del arco vertebral posterior. No tiene relación con la enuresis nocturna monosintomática; sin embargo, cuando la enuresis es polisintomática se deben excluir alteraciones subyacentes de la médula espinal propias del disrafismo espinal oculto.

Viabilidad: La incidencia suele ser de 1 a 2 casos por 1000 nacidos vivos, pero varía según los países. En los primogénitos el riesgo es más alto. En el raquisquisis es letal; en el mielomeningocele es también pobre y la cirugía solo pretende salvar la vida, corregir

defecto estético y lograr condiciones más útiles; en meningocele se da un buen pronóstico y el objetivo es evitar la ruptura e infección. En la espina bífida protegida no hay peligro de ruptura y debe observarse al paciente con la afección, por lo tanto, su pronóstico es variable y depende del grado de las lesiones. Se destaca que muchos pacientes pueden vivir una vida normal a pesar de las dificultades para moverse con los miembros inferiores y se puede presentar hidrocefalia en algunos casos, alteraciones sensitivas y esfinterianas y atrofas musculares.

**Causas:** Deficiencia de ácido fólico, presencia de consumo de ácido valproico, exposición a rayos X durante la semana tres del desarrollo, diabetes pregestacional, madre en edad adolescente, deficiencia de folato (vitamina B-9), obesidad, hipertermia y antecedentes familiares.

**Diagnóstico:** La detección prenatal mediante ecografía sólo tiene un 69% de fiabilidad y la amniocentesis de la alfa-fetoproteína (AFP) y de la acetilcolinesterasa que estarán elevadas en los DTN abiertos.

**Signos y síntomas:** Canal medular permanece abierto a lo largo de varias vértebras en la parte baja o media de la espalda, alteraciones cutáneas, piel atrófica o hiperpigmentada, hemangiomas, lipomas subcutáneos, o bien hipertriosis localizada, apéndices cutáneos, fístulas o senos dérmicos. En la espina bífida oculta, los pacientes son asintomáticos, bien se puede sospechar por la presencia de manifestaciones clínicas comunes más o menos evidentes: cifoescoliosis, lumbociática, pies equinovaros, asimetría de las extremidades inferiores, signo de Babinski, pérdida parcheada de la sensibilidad, úlceras tróficas y trastornos de los esfínteres.

**Tratamiento:** El tratamiento del mielomeningocele es multidisciplinario, precisándose la intervención del pediatra, neuropediatra, neurocirujano, cirujano ortopédico, urólogo infantil, fisioterapeuta y psicólogo. En la actualidad, la reparación quirúrgica precoz del mielomeningocele (dentro de las 24-36 horas del nacimiento) está indicada en todos los casos. En estos pacientes operados, la mortalidad inicial es del 1%, y la supervivencia del 80-95% en los dos primeros años de vida, pero con secuelas graves en el 75%. Los cuidados generales incluyen: evitar la ruptura e infección, mantener al niño en decúbito

ventral y sin pañales, mantener los miembros inferiores en ángulo recto con la pelvis, protección de miembros inferiores por trastornos tróficos, aplicar calor local, aplicación de tintura de timerosal o alcohol yodado sobre defecto diariamente, medición diaria de perímetro craneano y alimentación por vía oral.

### **SÍNDROME ALCOHÓLICO FETAL (SAF)**

La exposición prenatal al alcohol es la causa del síndrome de alcoholismo fetal. El alcohol es una de las sustancias más comunes e importantes que afectan al desarrollo del cerebro, y su consumo durante el embarazo puede producir numerosas anomalías físicas, cognitivas y de conducta, siendo una de las causas principales, no genéticas, de defectos congénitos y de diferentes grados de discapacidad mental prevenible.



SAF se consideró una de las tres causas principales de retraso mental, de una frecuencia comparable al Síndrome de Down o la espina bífida. De las tres, SAF es la única conocida que se puede evitar. Posteriormente se acuñaron los términos “Efectos Alcohólicos Fetales” (FAE) (Clarren and Smith, 1978) y “Desórdenes del Neuro-desarrollo Relacionados con el Alcohol” (ARND), este último recomendado para sustituir a FAE, y Defectos de Nacimiento relacionados con el Alcohol (ARBD) que se refieren a la presencia de algunas de las características del SAF en personas que probablemente habían sido afectadas por la exposición prenatal de alcohol. (Montoya Salas, 2011)

Descripción: El alcohol atraviesa la placenta rápidamente y llega al feto. Numerosos estudios han demostrado un movimiento libre bidireccional de alcohol entre el compartimiento materno y el fetal.

También las alteraciones características del SAF, se pueden observar efectos adversos sobre el resultado del embarazo, tales como un mayor riesgo de aborto espontáneo, desprendimiento prematuro de placenta, parto prematuro, amnioitis y muerte súbita fetal.

Viabilidad: La incidencia tiene un promedio de 9.7 por cada 10,000 nacimientos en la población obstétrica general; de las madres que consumen y abusan del alcohol, alrededor del 4.3% de los neonatos nacen con este síndrome, lo que en E.U.A representa más de 300,000 nacimientos por año. Aunque no supone un riesgo alto biológico; los pacientes con SAF pueden presentar deficiencia en el crecimiento prenatal y postnatal, desordenes del SNC y anomalías faciales.

Causas: Consumo excesivo de alcohol, más una o dos onzas podrían aumentar la probabilidad en un 10% y en mujeres con alcoholismo crónico hasta un 40%. El etanol y su metabolito acetaldehído pueden alterar el desarrollo del feto mediante la interrupción de la diferenciación celular y el crecimiento, alteración del ADN y la síntesis de proteínas y la inhibición de la migración celular. Además, ambos modifican el metabolismo intermediario de hidratos de carbono, proteínas y grasas, disminuyen la transferencia de aminoácidos, glucosa, ácido fólico, zinc y otros nutrientes a través de la barrera de la placenta, afectando indirectamente el crecimiento del feto debido a la falta de nutrientes intrauterinos.

Diagnóstico: No se puede diagnosticar antes del nacimiento, se puede notar en diferentes edades. Hay 5 criterios para el diagnóstico de SAF:

- 1) SAF con consumo materno de alcohol confirmado: Anomalías faciales, retardo del crecimiento, bajo peso al nacer, desproporción entre el peso y la altura, anormalidades en el neurodesarrollo del SNC.
- 2) SAF sin consumo materno de alcohol confirmado: Retraso del crecimiento y característica neurológicas anormales.
- 3) SAF parcial, con consumo parcial de alcohol confirmado: Bajo crecimiento, déficit de aprendizaje, de lenguaje, dificultad para socializar, poco control de impulsos y problemas de memoria.
- 4) Desórdenes neonatales causados por el alcohol: Uno o más defectos congénitos, incluyendo malformaciones y displasias de corazón, hueso, riñón, visión y en la visión.

- 5) Desórdenes del desarrollo neurológico causados por el alcohol: Anormalidades del SNC, modelos complejos de de déficits cognitivos o de conducta.

Signos y síntomas: Se basa en la observación de las siguientes tres áreas:

1. Deficiencia en el crecimiento

Se define como la altura, peso, o ambos, inferiores a la media debido a la exposición prenatal al alcohol y puede ser evaluado en cualquier punto de la vida. Las deficiencias son documentadas cuando la altura o el peso caen por debajo del percentil 10, de las tablas de crecimiento, estándar apropiado para el paciente (Montoya Salas, 2011) se clasifica de la siguiente forma:

- Severo: Altura y peso menor al percentil 3.
- Moderado: Cualquiera de altura o peso igual o inferior al percentil 3. Pero no ambos.
- Leve: Tanto altura y peso entre los percentiles 3 y 10
- Ninguno: Altura y peso por encima del percentil 10

2. Rasgos faciales: Fisuras palpebrales cortas, ptosis palpebral, puente nasal aplanado y ancho, pliegue epicanto, hipotelorismo, estrabismo, hipoplasia maxilar, nariz corta, labio superior delgado micrognatia, alteraciones en los pabellones auriculares, microcefalia. Estas alteraciones a su vez están relacionadas con anomalías cardíacas de tipo septal, y con deformidades esqueléticas tales como: sinostosis radio cubital, camptodactilia, Pliegues palmares aberrantes, especialmente pliegue palmar del palo de hockey, clinodactilia, hemivértebras y escoliosis.

3. Alteraciones del sistema nervioso: Epilepsia u otros trastornos compulsivos, alteración en habilidades motoras, trastornos neurosensoriales, pérdida de la audición, alteraciones en la marcha y en la propiocepción. Con respecto al desarrollo mental se puede notar un coeficiente de inteligencia medio de 65; con frecuencia suelen tener irritabilidad y nerviosismo en los recién nacidos.

Estas alteraciones no son tan evidentes al nacer o en los primeros años de vida, pueden presentarse al momento de ingresar a la escuela, por el rendimiento académico o manifestarse en la adolescencia con problemas en el aprendizaje, en

la memoria espacial, tiempo de respuesta lógica, y otras habilidades cognitivas y motoras. En los adultos se presentan importantes desórdenes depresivos y psicóticos.

Tratamiento: No hay cura ni tratamiento específico para el síndrome alcohólico fetal. Por lo general, los defectos físicos y las deficiencias mentales persisten durante toda la vida. Mas sí hay manera de reducir algunos efectos para que los pacientes afectados eviten algunas discapacidades secundarias y lleven una vida lo más normal posible; a continuación, se describen los siguientes:

- Educación especial con un logopeda, terapeuta físico y un psicólogo.
- Intervención temprana para ayudar al paciente a caminar y socializar.
- Medicamentos: estimulantes, antidepresivos, antipsicóticos y ansiolíticos.
- Atención médica como con psiquiatras, cardiólogos o endocrinólogos.

### LABIO Y/O PALADAR HENDIDO (LPH)

Descripción: Es una de las malformaciones congénitas más comunes, representa del 2% al 3% de las mismas; es considerada la anomalía craneofacial más frecuente. Pueden ocurrir juntos o separados. Son sindrómicos en 30% y no sindrómicos en el 70% de los pacientes.

En *labio leporino* se puede notar que afecta al labio superior, caracterizada por un defecto de cuña el cual procede de la falta de fusión de las masas mesenquimatosas de las prominencias nasales medias y maxilares. En el labio malformado, existen todos los elementos anatómicos del labio normal, aunque estos estén desplazados y muchas veces hipoplásicos; este es más frecuente en el sexo masculino. Esta asociada a más de 171 síndromes y es más frecuente que la hendidura palatina.



Se distinguen en la exploración:

LPH unilateral: Afectación nasal en menor o mayor medida. Desplazamiento de la punta y ala nasal hacia el lado fisurado. La gravedad de la afectación labial varía desde defectos apenas visibles en borde mucocutáneo hasta hendiduras que se prolongan a la nariz. Afectación premaxilar aunque puede llegar hasta agujero incisivo y asociarse a hendidura palatina.

LPH bilateral: nariz más simétrica, falta de proyección en la punta nasal. También tienen afectación del labio y paladar con gravedad variable.

Pueden dividirse en dos grupos:

- Grupo I: Fisuras al foramen incisivo. Fisura del labio con o sin fisura alveolar
  - a) Unilateral (total o parcial)
  - b) Bilateral (total o parcial de uno o ambos lados)
  - c) Medial (total o parcial), la más rara.
- Grupo II: Fisuras anteriores del foramen incisivo. Fisura del labio, alveolo y paladar
  - a) Unilateral total o parcial
  - b) Bilateral total o parcial

El *paladar hendido* o hendidura palatina es rara encontrarla sola y predomina en el sexo femenino. Es una anomalía congénita del paladar, caracterizada por la abertura en el techo de la cavidad bucal. Es consecuencia de la falta del acercamiento de las masas mesenquimatosas de las prolongaciones palatinas. Cuando se presenta, generalmente se trata de una mordida cruzada posterior, debida a la insuficiente anchura del maxilar, pudiendo ser un indicativo de la severidad de futuros problemas de mordida cruzada.

Viabilidad: El labio hendido con o sin paladar hendido ocurre en 1:1,000 nacidos. El paladar hendido sólo ocurre en aproximadamente 1 por cada 2,500 nacidos. En México ocurre 1 caso por cada 850 nacidos. De los pacientes que padecen labio y paladar hendido en el 25% de los casos, se conoce la causa. En el 75% de los casos la causa es multifactorial y en el 20 al 25% de los casos existe algún antecedente familiar.

El padecer esta malformación no se reporta mortalidad y el índice de morbilidad se mantiene bajo, pero en el caso del paladar hendido, sí, de problemas relacionados con la respiración, masticación y deglución, fonación y claramente la fisonomía estética.

Causas: Las causas son muy diversas y no están bien establecidas, sin embargo, podemos reunir las en dos grandes grupos: genéticas y ambientales.

En el rubro genético se consideran tres categorías etiológicas:

1. Herencia monogénica con los siguientes patrones de transmisión: Autosómica dominante, autosómica recesiva, recesiva ligada a X, dominante ligada a X y dominante ligada a Y.
2. Herencia poligénica o multifactorial.
3. Aberraciones cromosómicas Las causas ambientales incluyen características físicas, químicas y biológicas, así como factores ambientales (teratógenos).

En cuanto ambientales podemos encontrar que las madres de los neonatos con esta malformación tuvieron tabaquismo durante la gestación y la exposición a compuestos teratógenos como fármacos anticonvulsivos, particularmente el ácido valproico.

Diagnóstico: En una ecografía prenatal a partir de la semana 13 de embarazo mas la tasa de detección es baja pues sólo se detectan un 20% y si se es cuidadosa y continuo sube al 65%.

Signos y síntomas: hendidura facial, aspecto facial anormal, dificultad de amamantamiento y alimentación, infecciones en el oído o perdida auditiva, retardo en el habla o del lenguaje y problemas odontológicos.

Tratamiento: La reparación quirúrgica de un paciente con labio hendido no es una urgencia. En la actualidad la reparación primaria de labio hendido se realiza alrededor de los 3 meses de edad. Se recomienda que los niños sean mayores de 10 semanas de edad, peso de por lo menos 4.5 kg y valores de hemoglobina mayor a 10 g/dL. Con estos criterios se disminuyen los riesgos tanto anestésicos como quirúrgicos. Con los nuevos

avances en las técnicas quirúrgicas, esta cirugía desarrollada incluso en edades tempranas puede ofrecer mejores resultados estéticos y funcionales.

Se requiere también de un grupo multidisciplinario:

- Cirujano plástico: Se puede practicar cirugía temprana, inclusive antes de los primeros tres meses, de acuerdo con el peso y estado nutricional y de salud del niño y a la severidad de la hendidura. Se requiere un mínimo de cuatro eventos quirúrgicos: 1) Cierre de labio, paladar duro y plastia de punta nasal a los tres meses de edad. 2) Cierre de paladar y faringoplastia entre 12 y 18 meses de edad. 3) Injerto óseo alveolar entre 6 a 8 años. 4) Cirugía estética facial (rinoseptumplastía, mentoplastía, etc.) después de los 14 años.
- Odontopediatra u ortodoncista: Orienta a la madre sobre alimentación (amamantamiento), higiene y cuidados específicos, registra y clasifica la fisura, diseño individualizado, colocación y control de la aparatología ortopédico-ortodóncica prequirúrgica, previo análisis de forma y relación de segmentos, para mejorar.
- Otorrinolaringólogo: Problemas del oído. Estos niños suelen tener infecciones óticas debido al desarrollo incompleto de su paladar y de los músculos palatinos que son necesarios para abrir las trompas de Eustaquio, por lo tanto, deben estar bajo estricta supervisión de otorrinolaringólogo y audiólogo, a fin de evitar daños permanentes.
- Psicólogo: Es necesaria esta ayuda tanto para el niño como para la familia, en especial con apoyo de grupos de personas con la misma problemática.

## HERNIA DIAFRAGMÁTICA CONGÉNITA

Descripción: La hernia diafragmática (HD) consiste en un trastorno en el desarrollo del músculo diafragmático, produciéndose el paso de contenido abdominal a la cavidad torácica. Embriológicamente el diafragma se forma entre la



octava y décima semana de gestación, lo que produce la separación de la cavidad celómica en compartimiento abdominal y torácico. Se ocasiona cuando las células musculares fallan en migrar hacia alguna de las membranas pleuroperitoneales, lo que da origen a una región debilitada. Las estructuras más comúnmente herniadas son: intestino delgado, estómago, parte del colon descendente, riñón izquierdo y lóbulo izquierdo del hígado ocupando el lado izquierdo del tórax provocando hipoplasia pulmonar. La severidad de ésta dependerá del momento de la vida fetal en que ocurrió la herniación y compresión, hay desviación del mediastino hacia la izquierda que puede provocar compresión e hipoplasia del pulmón contralateral. (Bolaños-Nava, 2008).

En ciertos casos el tejido muscular no se desarrolla en regiones más pequeñas del diafragma, lo que determina la existencia de sitios adicionales para la formación de hernias. A menudo estas hernias más pequeñas se forman en la región paraesternal y un saco peritoneal pequeño con asas intestinales puede ingresar al tórax entre las regiones esternal y costal del diafragma.

Se le asocian las siguientes condiciones:

1. Malrotación intestinal (40%)
2. Cardiopatía congénita (15% CIV, CIA, PCA, síndrome de ventrículo izquierdo hipoplásico, tetralogía de Fallot).
3. Anomalías renales y genitourinarias (hipospadias)
4. Pentalogía de Cantrell: Defecto en los músculos rectos anteriores por arriba del ombligo, Agenesia de esternón Defecto pericárdico y de diafragma Cardiopatía congénita (CIV, defectos valvulares) Insuficiencia respiratoria.
5. Hidrocefalia y mielomeningocele.

Viabilidad: Se presenta en uno de cada 2,000 nacimientos. Presentan problemas al nacer o dentro de las primeras 24 horas de vida, algunos logran alcanzar la semana de vida y alguno 3 meses con un cuidado intensivo, a menudo fallecen de falla miocárdica. Si es que logran sobrevivir los niños tratados por hernia diafragmática congénita sufren posteriormente de problemas pulmonares, nutricionales y del desarrollo neurológico, por lo que se les debe garantizar un seguimiento estricto (

**Causas:** No se sabe con exactitud sus causas, aunque esta ha sido relacionada al uso de talidomida, quininas, drogas antiepilépticas, madre diabética, deficiencia o toxicidad por vitamina A. además diferentes síndromes genéticos, tales como Fryns, Turner y Down. También se ha demostrado un aumento de la expresión del receptor de corticoides en recién nacidos (RN) portadores de HD con pulmones hipoplásicos. (Maggiolo, Girardi y Pérez, 2016).

**Diagnóstico:** La mayoría de estos casos puede con una ecografía antes de la semana 25 de gestación. El diagnóstico también puede ser al nacer, por la triada diagnóstica: Cianosis, disnea y dextrocardia. A la exploración física el paciente presenta abdomen excavado, tórax en tonel, disminución de los sonidos ventilatorios. La placa de tórax muestra gas intestinal en tórax, desviación mediastinal y muy poco tejido pulmonar en el surco costofrénico derecho.

**Signos y síntomas:** hipoxia, hipercarbia, acidosis metabólica, gas intestinal en tórax, desviación mediastinal, nulo tejido pulmonar, hipoplasia unilateral, órganos abdominales en zona torácica.

**Tratamiento:** En los últimos años, se ha impuesto el manejo posnatal de la hernia diafrágica congénita. Al igual que con la cirugía prenatal, hubo grandes esperanzas con el uso de la oxigenación de membrana extracorpórea, con la cirugía tardía, con el uso del surfactante pulmonar, con el uso del óxido nítrico e, incluso, con el uso del sildenafil. Una vez decidida la intervención quirúrgica, se accede al diafragma a través de una laparotomía y se procede a cerrar el defecto del diafragma. Los órganos intraabdominales herniados al tórax se colocan nuevamente en su sitio; el saco herniario, presente hasta en 20% de los casos, se reseca para evitar la formación de cavidades en el tórax. Después de haber disecado los bordes, generalmente se suturan por separado con material no absorbible. En cerca de la mitad de los casos, el cierre primario no es posible debido al tamaño del defecto del diafragma. En estas circunstancias, se debe utilizar material protésico en forma de mallas. Las mallas de politetrafluoroetileno, de polipropileno y las combinaciones de polipropileno con ácido poliglicólico, son las más utilizadas (Tapias-Vargas, 2009)

## FOCOMELIA

Descripción: Es la ausencia de un segmento intermedio, de forma que, en el miembro superior, la mano aparece implantada en el brazo o en el hombro, según el tipo de alteración. La reducción de los miembros suele ser simétrica, faltando por orden de frecuencia radio, cúbito y radio, peroné, dedos laterales. El nombre de focomelia procede del aspecto que adopta la forma más proximal (con la mano implantada en el hombro), que evoca la aleta superior de una foca. Se considera también una malformación esporádica en su mayoría, sin embargo, sí se han presentado casos (muy pocos) conectados con la genética. Esta estrechamente implicada con el consumo de Talidomida. De hecho, en la historia de las epidemias, podemos encontrar una sobre focomelia en la literatura registrada en 1961 y ligada a más de 10,000 casos. pero cuya historia comienza en los años 50, pues se les recetaba a las mujeres embarazadas para tratar las náuseas y los vómitos. Las madres, que en el primer trimestre de gestación consumieron este medicamento dieron lugar al nacimiento de neonatos con extremidades incompletas. También se ha demostrado que en hijos de las mujeres gestantes con el virus de la varicela pueden presentar esta malformación.



Se pueden distinguir tres tipos anatómicos de focomelia:

1. Focomelia completa: Caracterizada por la ausencia de todas las estructuras proximales a la mano (mano implantada en el tronco)
2. Focomelia próxima: Falta del brazo (el antebrazo y la mano están implantados en el tronco)
3. Focomelia distal: Falta del antebrazo (la mano se implanta en el brazo)

Viabilidad: La incidencia actual de la focomelia es de 1 a 4 en 10000 bebés. A pesar de que el número de bebés se ha reducido significativamente debido a la eliminación de la talidomida en el tratamiento durante el embarazo. La mortalidad des estos pacientes es alta en el periodo lactante. Los individuos levemente afectados pueden sobrevivir hasta la

edad adulta “normal”, claramente con discapacidades motoras mas los pacientes con esta condición suelen adaptarse a ella.

Causas: Uso de talidomida en el primer trimestre, infección por virus que causa la varicela. La forma hereditaria del síndrome de la focomelia se transmite como un rasgo autosómico recesivo con expresividad variable y la malformación está vinculada al cromosoma 8.

Diagnostico: Ultrasonido en el primer trimestre, amniocentesis que exhibe un fenómeno cromosómico conocido como separación prematura del centrómero, prueba citogenética o por evaluación genética molecular si las mutaciones se han identificado en la familia. Además de usar las radiografías para observas otras anomalías óseas que pudieran afectar al neonato.

Signos y síntomas: Oligodactilia, sindactilia, clinodactilia, pulgares aplásicos o hipoplásicos, en ocasiones se puede notar labio y paladar hendido, protrusión premaxilar, micrognatia, microcefalia, hipoplasia malar, fisuras palpebrales, exoftalmos, resultantes de las orbitas poco profundas, opacidades corneales y cataratas. Otros defectos presentados son genitales grandes, cardiopatías congénitas y riñones quísticos.

Tratamiento: El tratamiento individualizado está dirigido a mejorar la calidad de vida, la cirugía de labio y paladar hendido, la corrección de anomalías en las extremidades, y para mejorar el desarrollo adecuado de las funciones básicas de mano y pinzas. Posterior a valorar cada caso está indicada la colocación de ortoprotésis, la evaluación del desarrollo de lenguaje y en su caso terapia para el mismo, la estimulación y rehabilitación para los retrasos en el desarrollo, así como el tratamiento estándar para los defectos cardiacos y anomalías renales. Hay que mantener la vigilancia y el seguimiento periódico del desarrollo psicomotor y el crecimiento físico, el seguimiento del desarrollo del lenguaje y la audición, la detección de retrasos del desarrollo o trastornos del aprendizaje, la vigilancia específica para los padecimientos oftalmológicos, cardiacos, o anomalías renales (Medina y Carranza, 2012).

## ANOMALÍAS RELACIONADAS CON GEMELOS: SIAMESES TORACÓPAGOS

Descripción: También se les conoce como siameses. Se clasifican de acuerdo con las partes del cuerpo que están unidas o compartidas. Se trata de individuos monocigóticos, de un mismo huevo fecundado y monocoriónicos que se desarrollan unidos entre sí por alguna parte de su anatomía, están conectados vascularmente y pueden compartir uno o más órganos, son del mismo sexo y genéticamente idénticos. Los gemelos unidos pueden tener las mismas complicaciones de los otros embarazos gemelares monocoriales monoamnióticos que llegan a tener mortalidad de 40%. En estos casos es mayor la mortalidad secundaria a la amplia dimorfogénesis incompatible con la vida. Se han descrito malformaciones congénitas concomitantes de etiología no vinculada con el sitio de unión de los gemelos.



El tipo más común los gemelos siameses son los toracópagos xifópagos o esternópagos, representan el 75 % de los gemelos unidos simétricamente, están conectados por la región esternal o cerca de ella, situados cara a cara.

Tipos de toracópagos:

1. *Toraco-omphalopagus*: dos cuerpos fusionados desde la parte superior del tórax hasta la parte distal del tórax. Estos gemelos pueden compartir un corazón y también compartir el hígado o parte del sistema digestivo
2. *Torácófago*: Dos cuerpos fusionados desde la parte superior del tórax hasta la parte inferior del abdomen. El corazón siempre está involucrado en este tipo.

Viabilidad: Los gemelos toracópagos se dan con una frecuencia de uno cada 50 000 partos y en aproximadamente uno por cada 600 nacimientos de gemelos. Es más común en el sexo femenino. La mortalidad es alta, del 40%, pueden morir al nacer o se puede dar un aborto espontáneo durante la gestación, sólo 18% sobrevive. Los pacientes suelen

tener problemas relacionados con el sistema digestivo y cardiopatías. Pueden ser intervenidos quirúrgicamente dependiendo los órganos compartidos.

**Causas:** Se desconoce la etiología precisa, pero la teoría más aceptada es que ocurre un error en la división de los embriones monocigóticos, es decir, gemelos producto de un mismo óvulo y un mismo espermatozoide. Normalmente, se produce la división de los embriones de unos gemelos normales en los primeros diez días después de la fecundación; mientras que, con los siameses, esta división de embriones ocurriría más tarde, aproximadamente entre los días decimotercero y decimoquinto. Mientras más tarde se separen, más órganos compartirán. Así pueden variar desde aquellos conectados por una fina membrana, hasta dos o más individuos más o menos formados totalmente en un solo tronco, con duplicación o bien de la cabeza o solo de la parte caudal del cuerpo (Marroquin y Rodriguez, 2010)

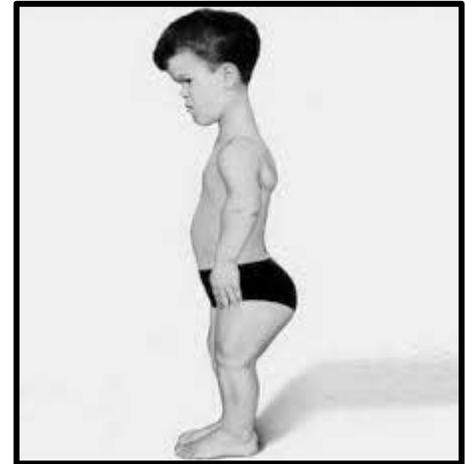
**Diagnóstico:** El diagnóstico ecográfico a partir de la semana 10. Los estudios Doppler color y ecografía tridimensional pueden complementar y confirmar el diagnóstico; Resonancia magnética en la que se exploran de mejor manera las estructuras anatómicas, además de ser una forma segura. La resonancia ofrece un contraste de tejidos superior y una mayor clínica para aportar información durante el tercer trimestre del embarazo, cuando el feto es más grande y con menos movimiento.

**Signos y síntomas:** Ausencia de membrana intraamniótica, placenta única, dificultad para estudiar cada feto por separado, columna vertebral extrañamente extendida, o muy cerca o concluyente, un número mayor de 3 vasos en el cordón, un corazón con cámara cardíaca única, fusión anterior y ventral.

**Tratamiento:** En pocas ocasiones donde se presenta viabilidad para los gemelos se opta por la intervención quirúrgica para separarlos. La cirugía de separación es un procedimiento electivo que se realiza generalmente un año o más después del nacimiento para dar tiempo a la planificación y preparación. Algunas veces, puede ser necesaria una separación de emergencia si uno de los gemelos muere, desarrolla una afección potencialmente mortal o amenaza la supervivencia del otro gemelo.

## ACONDROPLASIA (ACH)

Descripción: También conocido burdamente como enanismo. Es la variedad más frecuente de displasia esquelética, afecta ante todo a los huesos largos, grave desproporción anatómica; es autosómico dominante, esto significa que sólo un gen anormal heredado de uno de los padres genera la afección. La mayoría de los casos de acondroplasia proviene de una nueva mutación genética en las familias. Esto significa que los padres son de altura promedio y no tienen el gen anormal.



Se presenta una mutación específica en el gen que codifica para el receptor 3 del factor de crecimiento de fibroblastos (FGFR3), situado en los condrocitos de la placa de crecimiento de los huesos, afectándose de esa manera la osificación endocondral. Las complicaciones neurológicas derivadas de la ACH constituyen la causa más frecuente de morbilidad y mortalidad siendo los hallazgos más frecuentes: macrocefalia, hidrocefalia, compresión cervicomedular estenosis del canal lumbar, hidrosiringomielia, todos ellos derivados del defecto óseo que consiste en la reducción de todo el canal espinal (cervicodorsolumbar), la presencia de un foramen magnum pequeño que se va estrechando en posición caudal y la estenosis de los foramen de las raíces nerviosas. Cabe destacar que las personas con ACH tienen probabilidades altas de heredar esta condición, desde un 50% hasta un 75% si ambos padres son acondroplásicos.

Viabilidad: A nivel mundial se estima que tiene una incidencia de 1 por cada 26,000 nacimientos. Algunos pacientes presentan mejoría espontánea de la función motora y del desarrollo neurológico durante los 2-3 años posteriores a la descompresión quirúrgica. Sin embargo, el estrechamiento permanente de la médula puede persistir después de la descompresión quirúrgica. Otros pacientes presentan compresión severa de la articulación cervico-medular sin signos ni síntomas. En los niños pequeños, la estatura baja, las extremidades cortas y las deformaciones de las articulaciones hacen más difícil y más lenta la adquisición de la autonomía en las actividades de la vida diaria: caminar,

subir escaleras, correr, aprender a vestirse, lavarse, pero también escribir, etc. Los posibles problemas auditivos (sordera debida a la otitis) y del lenguaje pueden retrasar el aprendizaje. Más adelante, los problemas asociados con la estatura baja y la deformación de las extremidades persisten. A menudo, a esto se suma dolor en las articulaciones que puede dificultar la marcha o la sujeción de objetos. La estatura baja puede provocar sufrimiento psicológico y aislamiento del niño o del adolescente que puede tener dificultades para aceptarse y/o hacerse aceptar.

Causas: Uno o ambos padres con ACH, En aproximadamente el 98% de los casos, un punto mutado G a uno A dentro del nucleótido 1138 del gen factor FGFR3 causa una substitución de la glicina por la arginina. El otro 1% de los casos (restantes) son causados por un punto mutado G a uno C dentro del nucleótido 1138.

Diagnóstico: El diagnóstico de acondroplasia se sospecha por primera vez al final de la gestación sobre la base de un escorzo de huesos largos descubierto de manera incidental por ecografía. Con el uso frecuente de la ecografía, muchos casos de acondroplasia se identifican primero prenatalmente (después de 26 semanas de edad gestacional). A confirmación del diagnóstico basada en las características ecográficas características de la acondroplasia se puede proporcionar mediante pruebas moleculares (FGFR3 prueba mutacional) de muestras prenatales. Si aún no se ha completado dicha confirmación, se debe tener precaución al aconsejar a la familia. En esta circunstancia, el pediatra debe analizar la naturaleza tentativa del diagnóstico y las alternativas que pueden explicar las características identificadas. El pediatra también debe analizar la historia natural de la acondroplasia, porque es la explicación más probable de los hallazgos. En los casos en que el diagnóstico se establece de manera inequívoca, ya sea por la naturaleza familiar del trastorno o por diagnóstico molecular prenatal (muestreo de vellosidades coriónicas a las 11-13 semanas de gestación o amniocentesis después de las 15 semanas de gestación).

Signos y síntomas: Compresión cérvico- medular brusca, compresión cérvico-medular tardía, apnea, taquipnea, hipotonía, problemas para la alimentación, falta de sostén cefálico, hiperreflexia, frente amplia, puente de la nariz apalmado, torso normal, pero

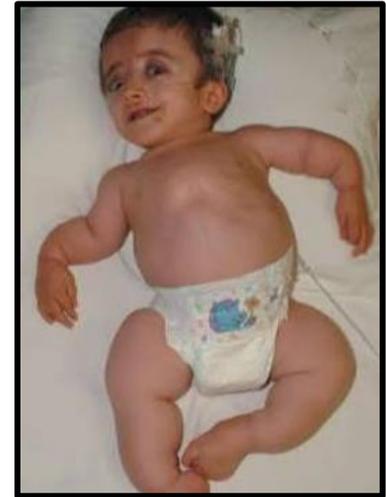
extremidades cortas, extremidades inferiores cortas, pies cortos y anchos, dentadura apiñada, lordosis, cifosis, articulaciones flojas, hitos del desarrollo retardados y otitis media.

Tratamiento: La mayoría de los pacientes con acondroplasia tienen una inteligencia y esperanza de vida normal, por lo que el tratamiento va enfocado a problemas motores, dentales, del oído y psicológicos.

- Cirugía con procedimientos para derivación ventriculoperitoneal en caso de un aumento de la presión dentro del cráneo.
- Descompresión suboccipital para descomprimir los nervios que salen de la medula espinal a nivel de la unión de cráneo con la columna cervical (unión craneocervical).
- Retirada del adenoides y de las amígdalas, aplicar presión positiva en la vía aérea y, en raras ocasiones, traqueotomía para corregir la apnea obstructiva del sueño.
- Tratamiento de las infecciones de oído.
- Cirugía para corregir la estenosis espinal en adultos sintomáticos.
- Cirugía para alargamiento de las piernas, que pueden mejorar una mejora de más o menos 10 cm en la longitud del brazo y de 18 cm de la longitud de las piernas, pero que puede ser complicado, y envolver varios procedimientos; el uso de un dispositivo de alargamiento llamado Orthofix Garches, junto con la tenotomía del tendón de Aquiles, y el alargamiento del hueso tibia (de la pierna) en lugar del alargamiento del fémur (el hueso del muslo) parece tener menos complicaciones.
- Apoyo educativo en socialización y ajuste escolar.

## OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA

Descripción: También conocida como “huesos de cristal”; es una enfermedad genética, autosómica dominante en la cual existe una anomalía en la formación del colágeno tipo I. Las consecuencias de la alteración de este colágeno a nivel del hueso son la disminución de la matriz ósea, con alteración de la estructura ósea y mala mineralización (osteopenia), de forma que la resorción ósea predomina sobre la formación de hueso nuevo. Esta malformación causa una debilidad y fragilidad ósea con diversos grados de severidad donde se presentan continuamente fracturas patológicas, además de afectar otros tejidos.



En función de la clínica y alteraciones radiológicas, Sillence (1979) hizo una clasificación en cinco tipos de las OI que aún permanece en vigor:

- Tipo I (leve): De herencia autosómica dominante (HAD). Incidencia de 1/30.000 nacidos vivos. Es leve y no deformante; los pacientes presentan escleras azules; las fracturas son ocasionales, sobre todo en edad escolar, mejorando con la pubertad; deformidades escasas o nulas y talla final normal o con ligero retraso del crecimiento. Aparece sordera neurosensorial en un 50 % de los casos y según se altere o no la dentinogénesis hay 2 subtipos: IA (no se altera) y IB (sí).
- Tipo II (forma letal perinatal): De HAD, mutaciones de novo o por mosaicismo de los padres. Incidencia de 1/20.000-1/60.000 nacidos vivos. La fragilidad ósea es extrema, observando a nivel radiológico costillas arrosariadas, huesos largos "arrugados", osteopenia difusa, islotes óseos en la bóveda craneal. Suele ocurrir la muerte perinatal por insuficiencia pulmonar. Las escleras son azules. Existe un riesgo empírico de recurrencia del 6 al 7 %.
- Tipo III (forma deformante progresiva): De HAD, mutaciones de novo, mosaicismo en los padres o herencia autosómica recesiva (rara). Las características son: presencia de fracturas al nacer y durante la infancia. Microcefalia relativa, facies

triangular, deformidades óseas progresivas (con cifoescoliosis, deformidades torácicas y de extremidades), dolor crónico e incapacidad funcional. La talla final es muy baja. Las escleras pueden ser azules al nacer y luego se normalizan. En general existe alteración de la dentinogénesis y no existe sordera.

- Tipo IV (forma moderada): De HAD o mutaciones de novo frecuentes. Existen fracturas al nacer y posnatales, que consolidan bien, deformidades óseas de extremidades moderadas o leves, escoliosis, laxitud de ligamentos, dolor crónico y talla final baja (aunque no siempre constante). Mejoran con la pubertad. Las escleras son azules al nacer y luego mejoran. Subtipo IA (sin alteración de la dentinogénesis) y IB (con alteración de la dentinogénesis). La sordera es rara.
- Tipo V (moderada o intensa): Descrita recientemente. De HAD. Existe limitación de la pronosupinación del antebrazo, laxitud ligamentosa y formación de callos hiperplásicos en las fracturas. No se alteran las escleras ni la dentinogénesis.

Viabilidad: Su incidencia es baja, de 1 entre 15,000 a 1 entre 20,000, al parecer no tiene preferencia de sexo, pues se presenta en ambos sexos con una parecida incidencia. Las personas que sufren el tipo I suelen tener una esperanza de vida normal, sin embargo, los niños que padecen el tipo II no suelen llegar al primer año de vida. Los tipos intermedios de la enfermedad suelen ver acortada su vida en función de la severidad de los síntomas.

Causas: El colágeno tipo I está formado por dos cadenas  $\alpha 1$  (codificada por el gen COL1A1 en el cromosoma 17) y una cadena  $\alpha 2$  (gen COL1A2 en el cromosoma 7), formando una estructura de triple hélice. Cada cadena tiene 338 repeticiones ininterrumpidas de un triplete GXY, donde G es glicina, X prolina e Y, hidroxiprolina. La presencia de cicina cada tercer residuo es esencial para mantener la estructura de triple hélice y formar una estructura proteica estable. Se han descrito más de 200 mutaciones diferentes de los genes que codifican para el colágeno tipo I, afectando aproximadamente en el 90 % de los casos al gen que codifica la cadena  $\alpha 1$ . Estas mutaciones se dividen en dos grandes grupos:

1. Unas asociadas a interrupción prematura del proceso de traslación, que conlleva haploinsuficiencia por delección funcional o inactivación del alelo mutado, siendo

normal la expresión del otro alelo. Como consecuencia se produce un colágeno estructuralmente normal, pero en cantidad reducida. Esto es lo que ocurre en la osteogénesis tipo I, que es la forma más leve.

2. Otras mutaciones originan defectos estructurales en una de las cadenas  $\alpha$ . En el 85 % de los casos son mutaciones puntuales que causan sustitución de glicina por otro aminoácido, distorsionando la estructura normal de triple hélice. Estas mutaciones tienen un efecto dominante negativo sobre el alelo no mutado, con lo que se sintetiza una proteína de colágeno aberrante, en menor cantidad y susceptible de mayor degradación. Esto es lo que ocurre en las formas de osteogénesis imperfecta graves (tipos II, III y IV).

Diagnóstico: El diagnóstico de la OI es fundamentalmente clínico y se sigue utilizando la clasificación según Sillence, en base a la clínica, hallazgos radiológicos y tipo de herencia. Los hallazgos y la gravedad del cuadro son variables según el tipo de OI.

- Clínica: Historia de fracturas, deformidades óseas, cifoescoliosis, retraso del crecimiento, escleras azules, dentinogénesis imperfecta, hipoacusia, antecedentes familiares.
- Hallazgos radiológicos: Lo más frecuente es la presencia de fracturas, osteopenia (disminución de densidad y contenido mineral óseo) variable en función de la gravedad clínica, rarefacción ósea progresiva, callos múltiples de distinta antigüedad, etc.
- Biopsia de piel y cultivo de fibroblastos. Confirma el diagnóstico: Se demuestra un patrón electroforético del colágeno tipo I diferente del colágeno normal. El problema es que en un 10 % de los casos la mutación se presenta sólo a nivel de hueso y no de piel y la biopsia puede ser normal.
- Marcadores bioquímicos del metabolismo óseo: Existe disminución de los marcadores de formación y resorción ósea, pero en las formas graves predomina la resorción.
- Densitometría ósea: Se realiza con densitometría radiológica de doble energía (DEXA), valorando el contenido mineral óseo a nivel L1-L4, donde el contenido trabecular del hueso es mayor. En las forma graves la densidad mineral ósea

(BDM) es baja o muy baja, pero algunas formas muy leves de OI pueden tener BMD normal.

- Biopsia ósea: Las alteraciones morfológicas y ultraestructurales de la biopsia guardan estrecha correlación con la gravedad clínica. La biopsia puede dar información que no puede obtenerse de otra manera y ayudaría a clasificar de una forma más exacta los distintos grupos de OI.

Signos y síntomas: Depende el tipo (véase pág. 29 y 30)

Tratamiento: En la actualidad no existe ningún tratamiento eficaz, curativo, de la OI, porque no puede actuarse directamente sobre la formación de colágeno tipo I. El tratamiento en la actualidad es sintomático y debe enfocarse de manera multidisciplinaria. Los mejores resultados se han conseguido con hormona de crecimiento (GH) y bifosfonatos.

- Hormona del crecimiento: La GH actúa directamente y a través de los factores de crecimiento (IGF) estimulando la proliferación celular (osteoblastos) y la síntesis de matriz extracelular (colágeno, osteocalcina y otras proteínas), facilitando la aposición y mineralización ósea. La GH actúa también indirectamente aumentando la fuerza y la masa muscular, beneficiando la ganancia de masa ósea. Además, por su capacidad anabolizante proteica, favorece la recuperación de las fracturas.
- Bifosfonatos: Los bifosfonatos son fármacos que se acumulan en el hueso y se adsorben a la superficie de los cristales de hidroxiapatita de fosfato cálcico de la matriz ósea, reduciendo la solubilidad de dicha matriz y la hacen más resistente a la acción de los osteoclastos. El pamidronato es un bifosfonato usado por vía intravenosa, que actúa como un potente inhibidor de la resorción ósea osteoclástica.

## CRANEOSINOSTOSIS (CS)

La craneosinostosis (CS) es una entidad que se caracteriza por el cierre precoz de una o más suturas craneales, lo que produce un crecimiento y desarrollo anormal del cráneo. Este concepto agrupa



varios tipos en dependencia de las suturas afectadas y las malformaciones añadidas. Es una característica de más de 100 síndromes genéticos. La regulación del crecimiento y y el cierre de las suturas no se conoce muy bien, pero pudiera implicar interacciones entre los límites celulares de la cresta neural y el mesoderma.

Al nacimiento las suturas están separadas por tejido conjuntivo de tipo mesenquimatoso y entre los seis meses y el año se produce una indentación, los bordes irregulares se interdigitan quedan yuxtapuestos, pero no se fusionan. Evolutivamente el tejido conjuntivo se va sustituyendo y hacia los 10 a 13 años las suturas son ocupadas funcionalmente por tejido fibroso por lo que se dice que se han cerrado. Cuando estas suturas se cierran u osifican en un período anterior al que fisiológicamente les corresponde aparecen las Craneosinostosis (CS).

En total existen 37 suturas craneales, 7 de ellas son inconstantes y las que son clínicamente significativas en las CS se disponen de la siguiente forma:

- 1.- Sutura Sagital: En línea media anteroposterior, entre los dos parietales.
- 2.- Sutura Coronal: Entre el frontal y los parietales.
- 3.- Sutura Metópica: Entre las dos mitades del hueso frontal.
- 4.- Sutura Lambdoidea: Entre los parietales y el occipital.

En los sitios donde se encuentran tres o cuatro huesos de la bóveda las suturas se ensanchan para formar las fontanelas, de las cuales algunas son constantes y otras inconstantes. Entre las constantes tenemos:

- 1.- Fontanela Anterior: De forma cuadrangular, situada entre los dos parietales y las dos mitades del frontal.
- 2.- Fontanela Lambdoidea que ocupa el espacio triangular entre los parietales y la concha del occipital.
- 3.- Otras fontanelas constantes son la ptérica o anterolateral y la astérica o posterolateral.

Las fontanelas son importantes para conocer mediante su palpación el estado de la presión intracraneal. Ellas permiten hacer una valoración del crecimiento del cráneo y su cierre prematuro constituye uno de los signos a tener presente en el diagnóstico de las CS. La forma correcta de examinarlas es con el niño en posición semisentada entre las piernas y los brazos de la madre, normalmente está deprimida y late. La anterior o bregmática debe cerrar entre los 14 y 22 meses, la posterior entre el segundo y tercer mes de la vida; la ptérica o anterolateral alrededor de los tres meses y la posterolateral en el segundo año.

Viabilidad: Se presenta en 1 de cada 2,500 nacimientos. En los casos que no son sindrómicos pueden ser operados y no tener grandes problemas al crecer, por lo que se da un diagnóstico positivo. En cuanto se nota en el diagnóstico que hay un cierre en la sutura temprano el pediatra o neurocirujano pediatra decidirá si es pertinente hacer una cirugía.

Causas: Los mecanismos mediante los cuales se puede presentar una craneoestenosis pueden ser físico-mecánicos, químicos y genéticos. Se supone que estos procesos se sitúan en el periodo embrionario, en etapas tan precoces como la formación de vesículas primarias específicamente en el prosencéfalo. En las craneoestenosis sindrómicas, los trastornos genéticos son evidentes y condicionan la aparición del problema. La situación de la sutura y su contacto con la duramadre específica de la zona participan en el mecanismo de cierre anormal y osificación de las suturas. En animales de experimentación se ha observado que, si se cambian de lugar las suturas, la osificación ocurrirá más rápidamente en las que se coloquen en la región de la duramadre donde las

suturas cierran pronto, y viceversa.<sup>65</sup> Este hallazgo se ha relacionado con una sobreexpresión de TGF- $\beta$ 1,  $\beta$ FGF-mRNA, IGF-I y RNAm a nivel de las suturas.

También se han propuesto algunos factores mecánicos para la producción de trigonocefalias y escafocefalias, pues una compresión mecánica podría aumentar el TGF- $\beta$ . Algunos autores reportan que en los partos con presentación de nalgas y en los embarazos gemelares aumenta la frecuencia de estas craneostenosis. El oligohidramnios también puede contribuir a las características fisiopatológicas de estas malformaciones

Diagnóstico: Se procederá a realizar un diagnóstico basado en el tacto de las suturas, comprobando la presencia o ausencia de puntos blandos normales, correspondientes a las suturas y fontanelas, y la presencia o ausencia de bordes o protuberancias. Se medirá la circunferencia del cráneo del bebé, y se realizarán radiografías y tomografía computarizada del mismo.

Signos y síntomas: Dependerá del tipo y como se presenta:

- **Escafocefalia:** Se produce por el cierre de la sutura sagital, el cráneo toma forma alargada en sentido anteroposterior con disminución del diámetro biparietal. La frente es ancha en relación con la región occipital y puede palpase un reborde óseo a todo lo largo de la sutura sinostosada. Esta es la variedad más frecuente en la mayoría de las series.
- **Trigonocefalia:** Producida por el cierre de la sutura metópica, la frente es estrecha, triangular con un borde palpable y visible que descubre la subyacente sutura cerrada. Las órbitas tienen forma oval y los ojos aparecen anormalmente juntos (hipotelorismo).
- **Plagiocefalia:** En este tipo se afecta una hemisutura coronal, la cabeza tiene forma oblicua, con abombamiento frontal en el lado sano y dismorfia facial, en el lado dañado la órbita está hipoplásica.
- **Oxicefalia:** Todas las suturas están cerradas. Puede ser armónica, cuando se fusionan todas a la vez, cursando con un cráneo pequeño siempre acompañado de un síndrome de hipertensión endocraneana y disarmónica cuando las suturas

se van cerrando evolutivamente; en este caso la clínica depende de la sutura que cierre primariamente.

- Turricefalia o Braquicefalia: Se produce por el cierre completo de la sutura coronal, presentándose un cráneo en torre con disminución de su diámetro anteroposterior y alargado en altura.

Además de estas variedades que constituyen CS primarias simples existen las complejas; así denominadas por acompañarse de otras alteraciones. De las mismas se han descrito más de 60 síndromes genéticos) de los cuales citaremos los más frecuentes:

- Enfermedad de Crouzon: También conocida como sinostosis craneofacial. Comúnmente es hereditaria en forma dominante, aunque algunos casos se producen sin historia familiar. Cursa con acrocefalia, nariz en forma de pico, maxilar hipoplásico, labio superior corto e inferior saliente, hipertelorismo, exoftalmos y estrabismo divergente.
- Síndrome de Apert: Llamado acrocefalosindactilia. Se presenta con braquicefalia, asociada a sindactilia de los pies y las manos, atresia de las coanas, megalocórnea, estrabismo, hipoplasia orbitaria y otras malformaciones. Se piensa tenga un carácter de transmisión autosómica dominante.
- Síndrome de Carpenter: Llamado acrocefalopolisindactilia. Tiene cierta semejanza con el Apert. Además de la Acrocefalia existe braquisindactilia de los dedos de la mano, polidactilia preaxial y sindactilia de los dedos de los pies. Se asocia en ocasiones con hipogenitalismo, obesidad, retraso mental. Se plantea transmisión autosómica recesiva.
- Síndrome de Pfeiffer: Acrocefalosindactilia con pulgares anchos, grandes dedos de los pies e intelecto normal.
- Síndrome de Chotzen: Acrocefalosindactilia asociada con hipertelorismo, retraso mental y ptosis palpebral.

Tratamiento: El tratamiento debe plantearse alrededor de los 6 meses o un poco antes si es preciso y las técnicas actuales de avance frontoorbitario, en sus distintas variantes a

equipo mixto maxilo facial y neuroquirúrgico, buscan tratar simultáneamente la descompresión cerebral y la corrección cosmética con una mortalidad cercana a 0 y una muy baja morbilidad. Este concepto de equipo multidisciplinario debe mantenerse en el tiempo tratando hasta la adolescencia si es necesario las distintas secuelas cosméticas o funcionales para obtener un resultado óptimo.

### **DISOSTOSIS CLEIDOCRANEAL (DCC)**

Descripción: es una alteración general infrecuente. Afecta huesos largos, especialmente clavícula, y en el área máxilo-facial se observan dientes supernumerarios, agenesias y retraso de la erupción dentaria, pueden coincidir anomalías somáticas y viscerales.

Pueden observarse los huesos faciales pequeños, hipoplasia de la cara media con el puente nasal bajo, paladar estrecho con arcada alta, hipertelorismo y sordera conductora. La dentición primaria aparece de forma tardía y frecuentemente incompleta, la dentición secundaria también se retrasa y con frecuencia está mal alineada y algunos dientes malformados e hipoplásicos. Los dientes supernumerarios son comunes, especialmente en el área premolar; puede asociarse con la hipoplasia del esmalte. Estos pacientes pueden tener baja talla.

De esta enfermedad hereditaria musculoesquelética, algunos estudios cromosómicos recientes encuentran que su origen es por mutaciones en el gen CBFA1/RUNX2, un factor de transcripción que activa la diferenciación osteoblástica, ubicado en el brazo corto del cromosoma seis, no presenta predilección por sexo o raza.

Viabilidad: Su prevalencia es de 1 en 1,000,000 y parece darse más en varones. El pronóstico es bueno, pues no suele afectar el funcionamiento cognitivo e intelectual. Entre las complicaciones secundarias puede haber infecciones recurrentes del aparato respiratorio superior, apnea del sueño, retraso motor leve y distintos grados de pérdida de audición.



**Causas:** De causas genéticas hereditarias transmitida en forma autosómica dominante que se vincula con la inactivación del gen CBFA 1/RUNX2 (maestro en la diferenciación de osteoblastos y osteogénesis) mutación, el cual se ubica en el cromosoma 6p21. Se ha identificado un amplio espectro de mutaciones, con gran penetrancia y variabilidad significativa. No se ha establecido correlaciones claras entre el fenotipo y el genotipo.

**Diagnóstico:** Es posible realizar el diagnóstico prenatal, para ello es necesario detectar previamente a embarazadas de riesgo y conocer la mutación familiar concreta. El diagnóstico diferencial incluye displasia mandibuloacra, síndrome de Crane-Heise, síndrome de Yunis-Varon, picnodisostosis, síndrome CDAGS e hipofosfatasa.

**Signos y síntomas:** Hipoplasia o aplasia clavicular, retardo en el cierre de fontanelas craneales, morfología braquiocefálica, erupción retardada de de dientes permanentes, braquidactilia, dedos afilados y pulgares cortos y anchos. Las anomalías esqueléticas asociadas que se observan son estatura baja, escoliosis, genu valgo, pies planos, sínfisis púbica ancha, escápula displásica y coxa vara.

**Tratamiento:** El tratamiento de las anomalías dentarias es muy importante para obtener una funcionalidad y una estética óptimas. Una posibilidad es quitar los dientes de leche que no han caído, los supernumerarios y los dientes permanentes anómalos. Para los dientes no erupcionados se debe estudiar la posibilidad de llevar a cabo cirugía dental, así como de ortodoncia para los dientes con maloclusión. Puede ser necesaria la logopedia. Para infecciones recurrentes se recomienda el uso de antibióticos. Debido a la importancia de *RUNX2* en el mantenimiento de los huesos y su osificación, se debe realizar un seguimiento de la densidad mineral ósea y estudiar la necesidad de un tratamiento preventivo para la osteoporosis.

### PIE EQUINO VARO CONGÉNITO

**Descripción:** Es de las malformaciones musculoesqueléticas más comunes. El pie derecho es el más afectado en los casos unilaterales, pero se sabe bien que la mitad de los casos se presentan en forma bilateral. Al tercer mes de la vida intrauterina el



pie se encuentra normalmente en posición de equino varo y progresivamente va rotando los miembros de tal manera que al séptimo mes el pie se encuentra en posición normal. Si por un defecto del útero que provoque compresión, no se produce la rotación señalada, el pie continuará en su posición inicial.

Viabilidad: Los reportes de prevalencia son muy variados (desde 0.5 hasta 7 por cada 1,000) dependiendo de dónde se estudie; la prevalencia más reportada es de 1 en cada 1,000. El pronóstico cuando no hay enfermedades neuromusculares o en síndromes, es bueno pues entre más precoz sea el tratamiento se tendrán mejores resultados sin afectar la vida del paciente cuando crezca. En ocasiones se encuentra asociada a niños que sufren enfermedades neuromusculares, y aunque éstas son poco frecuentes es conveniente la correcta exploración del recién nacido para descartarlas.

Causas: No se sabe con exactitud, sin embargo, las más probables se describen a continuación:

1. Genética: Hoy en día se conoce bien que el gen PITX1 del cromosoma 5 se asocia con una herencia autosómica dominante con penetrancia incompleta.
2. Mecánica: Por exceso de presión intraútero (oligohidramnios, mioma...) Mejor pronóstico, son flexibles.
3. Detención del desarrollo: Se produce si algún factor patógeno detiene el desarrollo del pie entre la 8<sup>a</sup> y 10<sup>a</sup> semana de vida, momento en el cual el pie del feto es fisiológicamente equino varo y aún no ha sufrido la torsión necesaria.
4. Fibrosis retráctil: retracción genéticamente inducida en unidadesmúsculo-tendinosas.

Diagnóstico: Dado que esta malformación congénita se produce durante los primeros meses de la gestación suele ser posible su visualización en el estudio ecográfico del feto de 20 semanas, por lo que cada día es más habitual el diagnóstico de sospecha prenatal.

El diagnóstico de confirmación es fácil tras el nacimiento, observando la forma del pie hacia abajo (equino) y adentro (varo) y comprobando que por manipulación no somos capaces de obtener una posición normal.

Signos y síntomas: El equino con el astrágalo en flexión plantar y contractura capsular posterior, además de acortamiento del tríceps sural; el varo, que resulta de la alineación paralela en el plano frontal del calcáneo y el astrágalo, junto con una contractura capsular subastragalina y una contractura del tibial posterior; el aducto y la rotación interna, resultado de la desviación del cuello astragalito hacia medial, la desviación medial de la articulación astragalo-escafoidea y un metatarso aducto con una rotación tibial normal. Se presenta con una extremidad hipoplásica, atrofia y acortamiento del talón, el cual tiene su origen en el periodo embrionario; este acortamiento se relaciona íntimamente con la severidad de la deformidad.

Tratamiento: Actualmente, el método Ponseti es el Gold Standart en tratamiento. Consiste en una serie de yesos semanales, que se colocan tras la manipulación del pie, pretendiendo corregir las distintas deformidades excepto el equino. Tras el último yeso puede asociarse una tenotomía percutánea del tendón de Aquiles para corregir el equino, y, unas 3 semanas después, cuando la continuidad del tendón esté restaurada, se continua con una férula de abducción (Foot Abduction Orthosis-FAO), tipo Dennis Brown. Los primeros 3 meses los pacientes deben llevarla 24 horas al día y, posteriormente, durante las horas de sueño (unas 12-16 horas al día) hasta completar 4 años de tratamiento. Los objetivos del tratamiento son conseguir un pie funcional y plantígrado, que permita al paciente utilizar zapatos normales, así como prevenir la degeneración articular precoz.

## DISTROFIA MUSCULAR CONGÉNITA

Descripción: Las distrofias musculares son alteraciones miogénicas heredadas que se caracterizan por debilidad muscular progresiva, que presentan distribución y gravedad variables. La característica histopatológica principal es la distrofia, definida como un incremento en la variabilidad del tamaño de las fibras musculares, incremento en el tejido conjuntivo y presencia de degeneración y regeneración de fibras. Se reconocen varios grupos que incluyen las formas congénitas, de acuerdo con la distribución del grupo muscular comprometido; así, se encuentran, de esta manera, la distrofia muscular de Duchenne/Becker, la de Emery Dreifuss, las distrofias musculares distales, las facio-escapulohumerales y las óculo-faríngeas, entre otras. Las distrofias musculares congénitas son un grupo heterogéneo de alteraciones heredadas en forma autosómica recesiva. Se presentan con hipotonía y debilidad musculares desde el nacimiento o desde los primeros meses de vida. Se han reconocido varias formas que se dividen en dos grupos: las que se asocian con retardo mental y las que no lo hacen.



Viabilidad: Depende la clases de distrofia muscular (Véase en signos y síntomas)

Causas: La mayoría de las distrofias DMC, DMD/B (distrofia muscular de Duchenne y Becker) y algunas LGMD, se producen por una disrupción del complejo distrofina-glicoproteínas (DAP). Este complejo transmembrana se subdivide en dos: sarcoglicano-sarcospano (CSS) y distroglicano (CD). Tiene varias funciones, que incluyen la de soporte estructural y de señalización a través de la membrana. Los componentes subsarcolemales son la distrofina, la sintrofina, la sintetasa del ácido nítrico neural (nNOS) y la distrobrevina. Los sarcoglicanos ( $\alpha$ ,  $\beta$ ,  $\gamma$  y  $\delta$ ) y el  $\beta$ -distroglicano forman parte de la membrana. El  $\alpha$ -distroglicano se conecta con  $\alpha$ 2-laminina (merosina) de la matriz extracelular, donde se ubica también el colágeno VI. La ruptura del sarcolema por la alteración de cualquier proteína del complejo transmembrana lleva a la destrucción de la

fibra muscular, lo que explica que en la mayoría de estas distrofias musculares se observe un gran aumento de enzimas musculares, especialmente de la creatinfosfocinasa (CPK).

Diagnóstico: Se diagnostica con estudios de laboratorio:

- Enzimas musculares: La creatina-fosfocinasa (CKP) está muy elevada (más de 5-10 veces su valor normal –VN–) en la mayoría de las distrofias: Duchenne, Becker, LGMD, y DMC por déficit de merosina, Fukuyama, FKRP y SWW. En cambio, en la DFEH, Emery-Dreifuss, Ullrich, DMER1 y MOC (en los primeros meses de vida) puede haber un aumento escaso o nulo de CPK.
- Biopsia muscular: La biopsia muscular muestra las clásicas alteraciones distróficas comunes a todas estas entidades: atrofia e hipertrofia de fibras, pérdida de la forma poligonal en corte transversal, necrosis y regeneración de fibras y reemplazo por tejido conectivo y adiposo.
- Diagnóstico genético: Éste es el examen clave en la mayoría de las distrofias musculares, y permite identificarlas de forma precisa. En la DMD se detectan deleciones en el 60% de los casos y duplicaciones en el 6%. El estudio de PCR dirigida a los dos puntos calientes principales permite detectar el 98% de las deleciones. El restante 30% corresponde a mutaciones nuevas del gen. En estos pacientes el diagnóstico se apoya fundamentalmente en el estudio de la distrofina. El 96% de los casos de DMD corresponde a mutaciones fuera del marco de lectura, lo que determina la gravedad del fenotipo.

Signos y síntomas: Es variable dependiendo la clase de distrofia:

Duchenne: Tiene una frecuencia elevada, de 1:3.500. Comienza entre los 2 y los 4 años con retraso motor (40%), marcha anormal (30%), trastorno del lenguaje y el habla (8%). Ocasionalmente, pueden expresarse al principio como un trastorno de la comunicación. Excepcionalmente, el inicio de los síntomas es muy precoz, expresado por hipotonía desde la lactancia temprana. Los signos característicos son debilidad de cinturas, hipertrofia o pseudohipertrofia gemelar, debilidad de los flexores del cuello, CI límite y rápida progresión, con aparición de retracción aquiliana, escoliosis y pérdida de la ambulación antes de los 13 años. El signo de Gowers, o maniobra de pararse trepando

sobre sí mismo es positivo en la DMD/B y la LGMD. La expectativa de vida no sobrepasa la mitad de la tercera década]. La muerte se debe a fallo respiratorio o cardíaco. La mayoría de los pacientes presenta miocardiopatía dilatada después de los 19 años.

Becker: Su frecuencia es de 1:18.450 varones. Su comienzo y su curso son variables. Incluye debilidad de cinturas, mialgias inducidas por el ejercicio e indemnidad de los flexores del cuello. La pérdida de la ambulación se produce después de los 16 años, y la expectativa de vida supera los 40 años. La muerte se debe a miocardiopatía.

Síndromes de mialgia-calambres (intolerancia al ejercicio): Hay pacientes con distrofia muscular de Becker leve que se comportan como portadores de miopatía metabólica, con mialgias y mioglobinuria desencadenadas por el ejercicio. Tienen mínima o nula debilidad muscular, y suelen tener hipertrofia muscular pronunciada. En reposo mantienen niveles altos de CPK, lo cual orienta al diagnóstico.

Tratamiento: El tratamiento de las distrofias musculares puede establecerse en diversos ámbitos: genético, bioquímico, celular, tisular, funcional y clínico. Casi todos los tratamientos se circunscriben fundamentalmente a la distrofia muscular de Duchenne, por ser la más grave. Los tratamientos paliativos, que son los que en la práctica se usan, apuntan a los niveles 5, relacionados con pérdida progresiva de la función muscular, y 6, focalizados en los efectos clínicos de la DMD (parálisis, escoliosis e insuficiencia cardiorrespiratoria). La fisioterapia y los corticoides ayudan a enlentecer la progresión de la enfermedad durante un lapso y la cirugía traumatológica corrige la escoliosis y las contracturas. Los tratamientos experimentales, en cambio, apuntan a los niveles 1 y 2, relacionados con la terapia génica (modificación el gen) y bioquímica, por inducción de la síntesis de la proteína deficitaria o la sobreexpresión de otra proteína similar. Esta terapia se ha utilizado estimulando la sobreexpresión (up-regulation) de la utrofina y la agrina. (Erazo-Toricelli, 2004)

Terapia física Sin duda, el pilar del manejo de las distrofias musculares es la fisioterapia, con el objeto de mantener la función muscular el mayor tiempo posible y evitar o retrasar la aparición de contracturas y escoliosis. Especial importancia tiene la cinesioterapia

respiratoria, que ha demostrado retrasar la aparición de insuficiencia pulmonar en los pacientes con distrofia muscular.

### SECUENCIA DE POLAND

Descripción: Es una anomalía musculo esquelética, combinación de la ausencia parcial o total del músculo pectoral mayor con una anomalía de la mano homolateral asociada a braquisindactilia. En el 70% de los pacientes se presenta en el lado derecho Además de la asociación con la



braquisandactilia, la ausencia del pectoral mayor puede presentarse aislada o bien asociada a otras malformaciones, especialmente de la zona pectoral o del brazo y la mano homolaterales, como sindactilia, ausencia del pectoral menor, hipoplasia de la extremidad o amastia. También se puede asociar a alteraciones de otros territorios, como dextrocardia, síndrome de Moebius o neurofibromatosis.

Viabilidad: Al parecer esta anomalía se inclina más por el sexo masculino (75% de los casos corresponde a varones), su incidencia es de 1/20,000 a 30,000 recién nacidos vivos, sin embargo, diversos estudios marcan que podrían ser más, pero muchos no se reportan o muchos no son tan notorios. El coeficiente intelectual y habilidades cognitivas son normales y la esperanza de vida no suele verse afectada.

Causas: Las causas son desconocidas aún, pero la teoría más aceptada es la vascular, la cual menciona el defecto se da a partir de una hipoplasia o estenosis de la arteria subclavia que alteraría el desarrollo de las zonas irrigadas. De esta manera, un agente teratogénico causaría una interrupción o una disminución del flujo vascular en etapas muy precoces del desarrollo fetal, situándose el periodo vulnerable entre las 6 y 7 semanas. En el embrión de esta edad la porción esternocostal del pectoral mayor se separa de la porción clavicular, y se produce la condricación de las falanges medias y la separación de los dedos de la mano. La disminución del flujo vascular regional causaría una alteración de todo este campo de desarrollo.

Diagnostico: Para el diagnóstico será útil realizar radiografías de tórax, que permitirán apreciar la integridad o no de la parrilla costal, así como una tomografía computarizada torácica para valorar la afección de otros grupos musculares o en el preoperatorio. Puede establecerse un diagnóstico diferencial con los siguientes cuadros: amastia con anomalías ureterales, síndrome de Becker, síndrome de Lange, displasias ectodérmicas, progeria, pterigium múltiple, Schinzel-Giedion, síndrome mamario radial, Smith-Lemli-Opitz, síndrome de Turner y trisomías 4, 18, 20 y 21.

Signos y síntomas: Ausencia unilateral de las porciones costal y esternal del músculo pectoral mayor y simbraquidactilia en la mano ipsolateral, hipoplasia de la piel y tejido celular sucutaneo a nivel de la pared anterior del tórax e hipoplasia o apalasia del pezón; hipotricosis pectoral y axilar, así como la ausencia del pectoral menor, de porciones de los cartílagos costales II, III, IV o III, IV y V, de las falanges media y distal, y sindactilia entre las falanges proximales; la mano de lado ipsolateral suele ser más pequeña que la del lado no afectado. El pulgar a menudo es normal. En algunos casos, otros músculos de la cintura escapular presentan también anomalías. En algunos casos se puede presentar dextrocardia, anomalías renales y aplasia de los dedos.

Tratamiento: El tratamiento será multidisciplinario (genética, pediatría, cirugía y soporte psicológico).

El tratamiento quirúrgico irá orientado inicialmente a la recuperación funcional de la mano, en caso de una malformación asociada de ésta que lo precise. En la preadolescencia deberá plantearse el tratamiento de la asimetría torácica. En los niños varones habitualmente se realizará con un colgajo del dorsal ancho, y en las niñas será necesario el uso de prótesis mamarias después de la colocación de expansores tisulares. En los casos en que haya una disrupción de la parrilla costal con herniación pulmonar, ésta deberá corregirse.

## SÍNDROME DE MARFAN (SM)

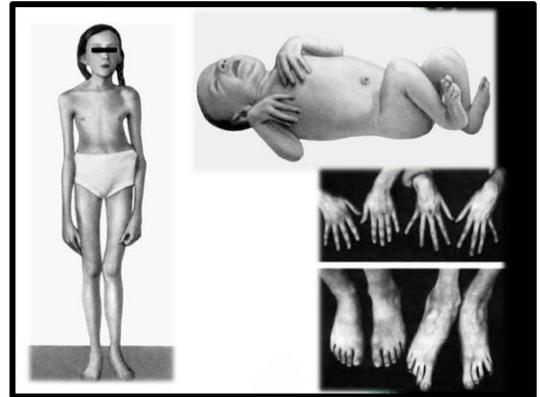
Descripción: Es un trastorno sistémico del tejido conectivo causado por mutaciones en la proteína de la matriz extracelular fibrilina 1 (FBN1), con patrón de herencia autosómico dominante y una penetrancia cercana al 100%. Se origina por mutaciones en la región cromosómica 15q15-21. Esta afecta principalmente el sistema

cardiovascular, musculoesquelético y ojos. La dilatación del arco aórtico y disección aórtica, en especial la tipo A de la clasificación de Stanford, estas son las principales causas de morbilidad y mortalidad.

Las mujeres embarazadas con síndrome de Marfan tienen mayor riesgo de dilatación, disección, y ruptura aórtica, la causa es desconocida, aunque se involucra el estrés cardiovascular ocasionado por la sobrecarga de presión y volumen intravascular condicionado por el embarazo, así como la influencia de estrógenos y progesterona.

Viabilidad: Alrededor del 90% de las mutaciones documentadas son de tipo único y afectan a un individuo o familia; el 20% de los individuos no heredan las mutaciones, por lo que estas se interpretan como nuevas. La incidencia calculada es de 2 a 3 casos por cada 10,000 nacidos. Entre más precoz sea la detección la esperanza de vida de los pacientes con este síndrome puede ser de los 40 hasta los 80 años, además de que no afecta el desarrollo neurocognitivo.

Causas: Se atribuye a un gen mutante (cuyo locus está ubicado en el brazo largo del cromosoma 15, región 15q15-q2.3) que codifica la fibrilina-1 (FBN-1), una glucoproteína de 350 kDa, componente fundamental de las microfibrillas asociadas a la elastina y que se encuentra en los tejidos elásticos y no elásticos, encargada de la producción, la acumulación y el ensamblaje (o ambos) de las estructuras microfibrilares del tejido conectivo.



Diagnóstico: se basa en una serie de criterios clínicos y genéticos denominados nosología de Ghent y en la que se otorga mayor peso a tres componentes: 1) hallazgos clínicos de aneurisma/disección aórtica y ectopia del lente ocular; 2) pruebas genéticas del FBN1 y otros genes como TGFBR1 y 2; 3) un énfasis diagnóstico del SM hacia una diferenciación en la que se incluyen entidades como el SLD, SSG, el síndrome de aneurisma y disección aórtica torácica familiar, entre otros.

#### Nosología de Ghent

- Signo de la muñeca y el pulgar: 3 puntos (signo de la muñeca o el pulgar: 1 punto)
- Pectus carinatum: 2 puntos (pectus excavatum: 1 punto)
- Deformidad en el retropié: 2 puntos (pie plano: 1 punto)
- Neumotórax: 2 puntos
- Ectasia dural: 2 puntos
- Protrusión acetabular: 2 puntos
- SS/SI reducida y radio brazo/estatura incrementada (sin escoliosis grave): 1 punto
- Escoliosis o cifosis toracolumbar: 1 punto Extensión reducida del codo: 1 punto
- Hallazgos faciales (3/5): 1 punto (dolicocefalia, enoftalmos, fisura palpebral baja, hipoplasia malar, retrognatia)
- Estrías cutáneas: 1 punto Miopía mayor de 3 dioptrías: 1 punto
- Prolapso mitral (todos los tipos): 1 punto

Total, máximo 20 puntos; un puntaje de 7 o más indica afectación sistémica. SS/SI: radio segmento súpero/inferior.

En el diagnóstico diferencial podemos encontrar: Síndrome de Stickler, Fenotipo MASS, síndrome de Lujan-Fryns, síndrome de Achard, síndrome de tortuosidad arterial, homocistinuria clásica, síndrome de prolapso de la válvula mitral, síndrome de Cohen, síndrome de Behmel y síndrome de Tamminga, entre otros.

Signos y síntomas: Corazón y vasos sanguíneos (sistema cardiovascular): La aorta, la arteria principal que acarrea la sangre del corazón al cuerpo, se encuentra ensanchada o abultada (dilatación o aneurisma aórtica), separación de las capas de la aorta que puede causar una rasgadura (disección aórtica), válvula mitral “suave” (prolapso de la válvula Mitral – PVM). Sistema esquelético: Brazos y piernas largos, cuerpo alto y delgado, curvatura de la columna (Escoliosis o cifosis), pectus excavatum, o pectus carinatum, dedos de las manos largos y delgados, articulaciones flexibles, pies planos y dientes demasiado juntos.

Tratamiento: Debe ser multidisciplinario y enfocado a mejorar la calidad de vida del paciente.

Se requiere evaluación anual ortopédica, cardiovascular y oftalmológica para detectar la aparición de lesiones, la evolución de ellas cuando están presentes y para tratarlas oportunamente cuando lo requieren.

- 1) La evaluación cardiológica debe ser tanto clínica como ecocardiográfica y su frecuencia dependerá tanto de la existencia de lesiones como de su severidad. Recomendaciones precisas de actividad física de acuerdo con el grado de compromiso cardíaco. En niños, es necesario focalizarlos hacia el desarrollo de habilidades y deportes como golf, marcha, pesca.
- 2) Efectuar profilaxis de endocarditis infecciosa cuando existe compromiso valvular, después de reemplazo de raíz aórtica o si hay válvula protésica.
- 3) Uso de betabloqueadores destinados a evitar la aparición de la dilatación aórtica en todos los pacientes con Marfan, o detener su progresión cuando ya ha comenzado para reducir el riesgo de disección. La terapia con metoprolol y atenolol reduce significativamente el promedio de presión arterial y rigidez aórtica en pacientes con Marfan, debe ser precoz y a dosis adecuadas.
- 4) El embarazo puede agravar las lesiones cardiovasculares por la presencia de un estado hiperdinámico, existiendo mayor riesgo de ruptura aneurismática; el riesgo es menor si el compromiso cardíaco es mínimo y la raíz aórtica es menor de 40 mm. Se recomienda evitarlo si existe dilatación mayor de 44 mm

o realizar cirugía preventiva antes del embarazo; con diámetros entre 40 y 44 mm se debe evaluar de acuerdo con la velocidad de dilatación y a la historia familiar. Si hay dilatación moderada, realizar ecocardiografía frecuente para observar si hay progresión rápida de la lesión.

- 5) Realización de fisioterapia para mejorar el tono muscular y actividad física moderada no traumática (natación, bicicleta) de acuerdo con el compromiso cardíaco.
- 6) Frenar la talla a través de inducción de pubertad precoz.
- 7) Buscar impedimentos del aprendizaje: trastorno visual, retardo motor, baja autoestima, efecto de medicamentos.
- 8) Apoyo psicológico para el niño y su familia. Evaluar aspectos positivos del paciente y capacidad de los padres de tratarlo como un niño normal, como la familia se comporta con un niño en condición crónica. Buscar grupos y literatura de apoyo. En adolescencia, apoyar con educación respecto de estilo de vida, limitaciones físicas y ocupacionales, sexualidad, reproducción y riesgos genéticos.
- 9) Educación en síntomas de pesquisa de complicaciones como neumotórax, disección aórtica.

### **MIOCARDIOPATÍA HIPERTRÓFICA (MCH)**

Descripción: Es una enfermedad del miocardio cuya característica principal es una hipertrofia ventricular anormal, es decir, no esta relacionada con otras condiciones o enfermedades cardiacas que se sabe pueden inducir hipertrofia. La mayoría de los casos son hereditarios, aunque no todos los miembros de la familia la hereden y la expresión fenotípica no sea la misma en todos los casos. en su historia natural se destacan fundamentalmente dos aspectos: la producción de síntomas que en ocasiones son incapacitantes y la aparición de muerte súbita (MS), principalmente en gente joven.



Viabilidad: Se presenta en uno de cada 500 nacimientos con ligera preponderancia masculina, la mayoría de los pacientes presentan una expectativa de vida normal ya que son asintomáticos o aparecen a cualquier edad con disnea, dolor torácico, palpitaciones o síncope. Los pacientes deben tener un gran cuidado en no tener actividades o ejercicios que requieran un gran gasto cardíaco.

Causas: En el 60% de los pacientes es por mutaciones genéticas, entre el 5 y 10% es por otras anomalías genéticas relacionadas con anomalías cromosómicas y síndromes genéticos. Algunos pacientes tienen esta condición por enfermedades como amiloidosis senil.

- Mutaciones genéticas de proteínas sarcoméricas: Mutaciones en los genes que codifican la cadena pesada de la miosina beta (MYH7) y la forma cardíaca de proteína C que se une a la miosina (MYBPC3) causan la mayoría de los casos; otros genes que se encuentran afectados menos frecuentemente son la troponina cardíaca I y T (TNNI3, TNNT2), la cadena de la tropomiosina alfa-1 (TPM1) y la cadena ligera 3 de la miosina (MYL3). En general, los pacientes con una mutación de una proteína sarcomérica se presentan más precozmente y tienen más prevalencia de historia familiar de MCH y muerte súbita cardíaca (MSC) que los que no tienen mutación.
- Síndromes: Ños más frecuentes son los causados por mutaciones en genes que codifican proteínas de la vía de la proteincinasa activada por Ras/mitógeno (MAPK), incluidos los síndromes de Noonan, LEOPARD (len-tigos, anomalías ECG, hipertelorismo ocular, estenosis pulmonar, anomalías genitales, retraso del crecimiento y sordera neurosenso-rial. La mayoría de ellos se diagnostican en la infancia, pero algunas formas más leves (especialmente el síndrome de Noonan) se escapan de la detección precoz y se identifican más tardíamente.
- Enfermedades: La amiloidosis cardíaca produce un aumento progresivo del grosor del miocardio del ventrículo derecho y el izquierdo, el septo interauricular y las válvulas auriculoventriculares. La AL y la ATTR pueden afectar solo al corazón o ser una afección multiorgánica, mientras que la ATTR en su forma silvestre (senil) afecta predominantemente al corazón y el ligamento del túnel carpiano. El edema

miocárdico y la infiltración celular de la miocarditis aguda pueden parecerse a una MCH, pero normalmente se trata de un fenómeno transitorio, acompañado por otros signos clínicos y de laboratorio que orientan el diagnóstico.

Diagnóstico: Con electrocardiograma, se observan numerosas anomalías electrocardiográficas, que están determinadas por la extensión, el grado y la distribución de la hipertrofia del miocardio comprometido, la presencia de fibrosis y/o necrosis del músculo cardíaco y la aparición de trastornos de la conducción intraventriculares.

Con ecocardiografía: 2D/Doppler, se pueden ver los distintos patrones de hipertrofia ventricular (severa concéntrica y asimétrica, severa apical, en el límite y simétrica, con o sin obstrucción)

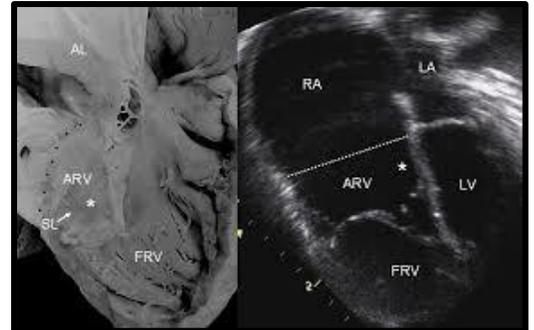
Signos y síntomas: disfunción diastólica, OTSVI, isquemia miocárdica, insuficiencia mitral, fibrilación auricular y disfunción autonómica.

Tratamiento: El tratamiento de la miocardiopatía debe cumplir dos objetivos fundamentales, la mejora de los síntomas y la prevención de la muerte súbita. Entre las medidas preventivas destaca, el no recomendar la realización de esfuerzos físicos intensos, sobre todo en pacientes con alguna mutación genética de mal pronóstico, la profilaxis de la endocarditis (pacientes con altos gradientes interventriculares o insuficiencia mitral significativa) y la anticoagulación oral en pacientes con arritmias supraventriculares paroxísticas o con fibrilación auricular crónica.

El tratamiento farmacológico se basa fundamentalmente en la utilización de betabloqueantes, sobre todo en las formas no obstructivas, y en los pacientes sintomáticos, aliviando la disnea, palpitaciones, y el síncope, a pesar de lo cual no previene la muerte súbita, ni las arritmias. Otro grupo farmacológico muy utilizado son los antagonistas del calcio, entre los que destaca el verapamil, con demostrado efecto beneficioso sobre la disfunción diastólica (llenado y relajación ventriculares). Por último, cabe destacar la amiodarona, antiarrítmico que se ha mostrado eficaz en el tratamiento de arritmias tanto supra como paraventriculares, no existiendo estudio concluyente en la prevención de la muerte súbita. Debe de individualizarse el empleo del marcapasos en pacientes claramente refractarios al tratamiento médico convencional, así como el desfibrilador implantable en pacientes con alto riesgo de muerte súbita.

## ANOMALÍA DE EBSTEIN

**Descripción:** Es una cardiopatía congénita compleja, caracterizada por el desplazamiento apical del anillo valvular con deformidad de las valvas septal y posterior. Se adhieren en proporción variable al tabique interventricular por debajo de la unión aurículo-ventricular. La valva anterior es amplia y las cuerdas tendinosas están acortadas. El resultado de todo ello es una gran aurícula derecha y un ventrículo derecho pequeño, siendo la válvula tricúspide potencialmente insuficiente, aunque en raras ocasiones está estenosada. La zona ventricular que se sitúa por encima del plano valvular se denomina porción atrializada del ventrículo derecho. En ocasiones, sin embargo, el ventrículo derecho está dilatado debido, en parte, a anomalías de las fibras miocárdicas. Es una entidad relativamente rara, representando aproximadamente del 0,03 al 1% del total de cardiopatías congénitas. La anomalía de Ebstein puede presentarse en forma aislada o asociada a otras malformaciones cardíacas.



**Viabilidad:** Se presenta de 1 a 5 entre 200,000 nacimientos. Dependiendo del daño será la viabilidad pues puede conducir a cianosis rápidamente progresiva y muertes del paciente a los pocos días de nacimiento o bien si son diagnosticados en la niñez no pasan a más de los 5 años. En contraste, los pacientes diagnosticados de esta anomalía en la adolescencia o la edad adulta tienen muy buen pronóstico a corto y a medio plazo tras la intervención quirúrgica. La mayoría de ellos (más del 80%) muestran una mejoría en cuanto a su capacidad funcional tras una cirugía.

**Causas:** Es desconocida. En algunos casos, se ha asociado la enfermedad con la ingestión materna de litio durante el embarazo.

**Diagnóstico:** Se puede diagnosticar con ultrasonido prenatal, el hídrops fetal puede ser el signo de debut de esta cardiopatía, estos casos resultan de mortalidad alta.

**Electrocardiografía:** se encuentra frecuentemente crecimiento atrial derecho, además de bloqueo aurículo-ventricular de primer grado (25% de los casos), bloqueo de rama

derecha (75% de los casos), ya que el nodo AV tiene una localización normal, pero la rama derecha del haz de His puede presentar fibrosis

Radiografía: es frecuente encontrar cardiomegalia a expensas del gran volumen atrial derecho y disminución de la trama vascular pulmonar, esto último correlacionado con el grado de cianosis. También se observa crecimiento auricular derecho. En algunos pacientes con patología menos severa la Rx parece estar normal.

Ecocardiografía: Los hallazgos ecocardiográficos más útiles para su diagnóstico son: desplazamiento apical de la valva septal de la tricúspide ( $> 8$  mm/m<sup>2</sup> de superficie corporal comparado con la válvula mitral), grado de displasia de cada una de las valvas de la válvula tricúspide, aumento en el volumen de las cavidades derechas, movimiento septal paradójico, grado de insuficiencia tricúspidea e identificación de comunicación interauricular o foramen oval permeable

Signos y síntomas: Cardiomegalia, intolerancia al ejercicio, arritmias atriales, hipoxemia, y fatiga.

Tratamiento: En pacientes con formas leves de anomalía de Ebstein, asintomáticos o mínimamente sintomáticos, sin cortocircuito de derecha a izquierda y cardiomegalia leve o moderada está indicada la observación y el manejo médico por un cardiólogo.

El tratamiento médico para el recién nacido con cianosis se limita prácticamente a la terapia de soporte hasta que las resistencias vasculares pulmonares se normalicen. En casos de cianosis extrema se puede emplear prostaglandina E1. Para el recién nacido sintomático la inhalación de óxido nítrico es de utilidad.

Aquellos pacientes con insuficiencia cardíaca requerirán de agentes inotrópicos, así como digoxina y diurético de asa a largo plazo. Dado que el paciente con anomalía de Ebstein es proclive al desarrollo de fenómenos tromboembólicos, las últimas guías del American College of Cardiology (ACC) recomiendan la anticoagulación de estos pacientes con warfarina; así mismo, la profilaxis para endocarditis infecciosa está indicada en aquellos pacientes con cianosis.

El tratamiento para el paciente con arritmias, especialmente supraventriculares, es variable; sin embargo, para pacientes sintomáticos se recomienda ablación quirúrgica o con radiofrecuencia. En pacientes con taquiarritmias como el síndrome de Wolff-Parkinson-White se recomienda la ablación de la vía accesoria por radiofrecuencia transcatéter.

## ECTOPIA CORDIS

Descripción: Rara anomalía congénita. El termino proviene del griego ektopos que significa “fuera de” y es también conocida exocardia o ectocardia. Se define como un desplazamiento parcial o completo del corazón fuera de la cavidad torácica.



Ocurre cuando los pliegues de la pared lateral del cuerpo no cierran la línea media de la región torácica, lo que determina que el corazón quede fuera de la cavidad corporal. En ocasiones el defecto del cierre inicia en el extremo caudal del esternón y se extiende hasta la región superior del abdomen, lo que genera un espectro de anomalías denominado Pentalogía de Cantrell.

Según la ubicación del corazón la ectopia cordis se ha clasificado en 5 tipos:

- Cervical: el corazón se encuentra en el cuello y el esternón está intacto.
- Toracocervical: el corazón se exterioriza a través de un defecto en la porción superior del esternón.
- Torácico: existe un defecto esternal y el corazón protruye a través de la pared anterior del tórax.
- Toracoabdominal: el defecto se encuentra en la porción inferior del esternón y epigastrio
- Abdominal: el esternón esta indemne y una solución de continuidad en el diafragma permite el desplazamiento del corazón al abdomen superior

Viabilidad: Ocurre en 5.5 a 7.9 por cada millón de nacidos, el pronóstico suele ser malo dependiendo del daño y forma en que se presente. El pronóstico en la actualidad es malo,

sin embargo, existen técnicas quirúrgicas que permiten la corrección de este defecto en la vida posnatal. En todos los casos se recomienda derivar a la paciente a un centro de tercer nivel donde se realiza un estudio anatómico detallado por vía ecográfica y resonancia magnética y así poder establecer la posibilidad de corrección del defecto y el pronóstico.

**Causas:** Este defecto parece deberse a la insuficiente progresión del plegamiento cefálico y lateral, y al desarrollo incompleto de las estructuras de la pared corporal, que incluye a músculos, hueso y piel. Casos publicados sugieren problemas de herencia familiar y existen evidencias que demuestran la mutación en un gen mapeado en Xq25-q26, lo que guarda correspondencia con la línea media ventral, como importante campo de desarrollo.

**Diagnóstico:** Por ecografía, el dato más ominoso para sospechar de esta patología es la dificultad para localizar el corte de 4 cámaras en proyección axial a nivel del tórax o bien la visualización del corazón expuesto parcial o totalmente en la cavidad amniótica. El diagnóstico diferencial podría ser la Pentalogía de Fallot.

**Signos y síntomas:** Se destacan las anomalías cardiovasculares que son muy variadas, desde defectos septales, aurícula única, estenosis tricúspidea, ventrículo izquierdo hipoplásico, estenosis pulmonar, conducto arterioso persistente, vena cava superior izquierda hasta discordancia auriculoventricular y doble salida del ventrículo izquierdo. Otras anomalías no cardíacas descritas en asociación con EC incluyen síndrome de banda amniótica, síndrome del tallo corporal, labio y paladar hendido, gastrosquisis, onfalocele, higroma quístico, hernia diafragmática, exencefalia, holoprosencefalia y malformaciones esqueléticas como xifosis.

**Tratamiento:** El tratamiento posnatal es complejo y varía según cada caso por la diversidad de presentaciones clínicas y sus posibles asociaciones; sin embargo, el tratamiento siempre es quirúrgico al lograr estabilidad hemodinámica en el neonato. Los objetivos del tratamiento quirúrgico son proporcionar una cubierta de tejido blando al corazón, reducir el corazón a la cavidad torácica, paliación o reparación de anomalías intracardíacas y reconstrucción de la pared torácica. El principal problema perioperatorio

son las modificaciones que se dan en las presiones intratorácica e intrabdominal posterior al reposicionamiento del corazón en un tórax pequeño o hipoplásico.

### TETRALOGÍA DE FALLOT

Descripción: Cardiopatía congénita frecuente. Tiene cuatro características principales (de ahí el prefijo tetra):

1. Comunicación interventricular es un agujero entre los ventrículos derecho e izquierdo.
2. Estrechamiento de la válvula pulmonar que comunica el ventrículo derecho con la arteria pulmonar que a su vez va a los pulmones.
3. Una aorta que sale de ambos ventrículos en lugar de hacerlo exclusivamente del izquierdo.
4. Engrosamiento de la pared muscular del ventrículo derecho o hipertrofia ventricular derecha.



Viabilidad: Aproximadamente se da un caso por cada 3,600 nacidos vivos. El pronóstico de estos pacientes es muy malo sin cirugía y mejora claramente a largo plazo tras la cirugía reparadora. Sólo un 6% de los pacientes no operados llega a cumplir 30 años, y un 3% llega a los 40 años. De los niños operados con buen resultado, la mayoría llegan a adultos haciendo una vida relativamente normal. Un pequeño porcentaje de pacientes pueden tener, después de muchos años, algunas complicaciones como arritmias o insuficiencia cardíaca por disfunción del miocardio.

Causas: Se desconoce, pero se le ha asociado con diversos factores como el virus de la rubeola u otros virus teratógenos, alcoholismo materno, nutrición prenatal deficiente, madres mayores a 40 años o menores de 18, preclamsia y diabetes gestacional.

Diagnóstico: Es muy importante tener un alto índice de sospecha clínica al valorar a un recién nacido con un soplo cardíaco y con disminución de oxígeno en la sangre y, en ocasiones, con cianosis. La enfermedad se confirma con las siguientes pruebas complementarias: radiografía de tórax, electrocardiograma y, sobre todo, con el

ecocardiograma. El cateterismo no haría falta para el diagnóstico, dado lo completo del estudio ecocardiográfico. Solamente estaría indicado en pacientes a los que se vaya a operar con una cirugía de corrección total, para ver si se asocia a anomalías de las arterias coronarias o de las arterias pulmonares periféricas.

Signos y síntomas: Los más importantes a tomar en cuenta son:

- Cianosis. La mayoría presenta cianosis (coloración azulada de la piel) desde el nacimiento o la desarrollan antes de cumplir un año. También disminuye la tolerancia al esfuerzo.
- Crisis hipoxémicas: Disminuye la oxigenación de la sangre ante determinados estímulos como el llanto o el dolor. También se reduce la oxigenación de la sangre en los pulmones, lo que provoca un aumento severo de la cianosis, agitación, pérdida de fuerza y síncope (pérdida de conocimiento). Si esta situación se mantiene, puede llegar a causar la muerte del paciente, por lo que requiere un tratamiento urgente.
- Otras complicaciones: Estos pacientes también pueden tener anemia, endocarditis infecciosa (infección de las válvulas del corazón), embolismos, problemas de coagulación e infartos cerebrales.

Tratamiento: Dependerá de la situación y caso

- Antes de la cirugía: Se debe seguir tratamiento médico. Hay que evitar que el niño realice esfuerzos intensos y que se mantenga en estados de agitación. Si el niño presenta una crisis hipoxémica aguda, se le debe colocar en posición genupectoral y debe ser trasladado rápidamente a un hospital para ofrecerle tratamiento urgente a base de oxígeno y sedación con barbitúricos o morfina.
- Tratamiento quirúrgico de corrección total: Se recomienda en cuanto se diagnostica al niño, aunque éste sea un bebé, y siempre que sea posible (depende mucho de la anatomía de las arterias pulmonares y del infundíbulo del ventrículo derecho). En la corrección total se cierra la comunicación interventricular con un parche y se amplía la salida del ventrículo derecho con otro parche.

- Cuando no es posible la cirugía: Si no es posible una corrección total precoz por presentar una anatomía desfavorable (generalmente por estenosis muy severa de la pulmonar), se hace a los recién nacidos una cirugía paliativa para aumentar el flujo pulmonar con una fístula arterial sistémico-pulmonar. Unos años más tarde, se le somete una cirugía correctora total.

### ATRESIA ESOFÁGICA (AE)

Descripción: La atresia esofágica es una malformación congénita que suele estar acompañada con fístula traqueoesofágica (FTE). Esta asociada a complicaciones respiratorias y digestivas. Hay cuatro tipos de atresia esofágica: tipo A, tipo B, tipo C y tipo D.



- Tipo A: es cuando la parte superior e inferior del esófago no se conectan y sus extremos están cerrados. En este caso, ninguna parte del esófago se conecta a la tráquea.
- Tipo B: no es muy frecuente. En este caso, la parte superior del esófago está conectada con la tráquea, pero la parte inferior tiene un extremo cerrado.
- Tipo C: es el más común. En este caso, la parte superior del esófago tiene un extremo cerrado y la parte inferior está conectada a la tráquea, como se observa en el dibujo.
- Tipo D: es el más infrecuente y más grave de todos. En este caso, tanto la parte superior como la inferior del esófago no están conectadas entre sí, pero cada una de ellas está conectada a la tráquea en forma separada.

Dos síndromes en particular están asociados con atresia esofágica:

VACTERL: anomalías vertebrales, atresia anal, malformaciones cardíacas, fístula traqueoesofágica, anomalías renales y aplasia radial, y anomalías de los miembros

CHARGE: coloboma, defectos cardíacos, atresia de las coanas, retraso del desarrollo físico o mental, hipoplasia genital, y anomalías del oído.

Viabilidad: Afecta aproximadamente a 1 de cada 3, 500 neonatos. Los avances en cuidados intensivos en neonatología y en cirugía han permitido disminuir la mortalidad en niños con esta enfermedad cuya sobrevivencia actual es cercana al 90% (Jakubson, 2010).

Aun cuando la mortalidad ha mejorado, la mayoría de los pacientes con AE y FTE presentan morbilidad significativa. Las complicaciones más frecuentes que presentan los pacientes con AE/FTE luego de la reparación quirúrgica son de tipo respiratoria y digestiva, que condicionan un deterioro de la calidad de vida y alta tasa de hospitalización. Estos problemas suelen persistir aun después de realizada la cirugía correctora debido a múltiples factores: reflujo gastroesofágico, aspiración de contenido gástrico, inestabilidad de la vía aérea o traqueomalacia, epitelio anormal de la tráquea, motilidad esofágica anormal, estenosis esofágica o recurrencia de la FTE.

Causas: La etiología es poco conocida y, probablemente, posea un carácter multifactorial. En modelos animales se han hecho algunos descubrimientos que apuntan a defectos en la expresión del gen Sonic hedgehog y que podrían estar relacionados con esta enfermedad.

Diagnóstico: Puede ser prenatal mediante una ecografía y posnatal mediante la colocación sonda nasogástrica y radiografía.

La ecografía prenatal sistemática puede sugerir atresia esofágica. Puede observarse polihidramnios, pero no es diagnóstico porque es posible observarlo en muchos otros trastornos. Puede estar ausente la burbuja gástrica fetal, pero sólo en < 50% de los casos. Con menor frecuencia, se observa dilatación de la bolsa esofágica superior, pero esto suele investigarse sólo en fetos con polihidramnios y sin burbuja gástrica.

Después del parto, se introduce una sonda orogástrica si se sospecha atresia esofágica en la ecografía prenatal o en los hallazgos clínicos; la imposibilidad de introducir la sonda sugiere el diagnóstico de atresia esofágica. Un catéter radiopaco determina la localización de la atresia en la radiografía. En casos atípicos, puede requerirse una pequeña cantidad de material de contraste hidrosoluble para definir la anatomía bajo radioscopia.

## ONFALOCELE

Descripción: El onfalocele es un defecto de la pared abdominal a nivel de la línea media caracterizado por la herniación de contenido abdominal y recubierto por peritoneo y amnios. Durante la vida fetal el intestino medio migra dentro del cordón umbilical, para retornar a la cavidad alrededor de



la 10 a 12 semana de embarazo; el defecto es consecuencia de una falla en el retorno del intestino medio a la cavidad durante este periodo, quedando el cordón umbilical inserto en este saco que cubre el defecto. El tamaño suele ser variable. Es una de las malformaciones congénitas más comunes dentro de la pared abdominal y frecuentemente se asocia con otras anomalías.

Viabilidad: Su incidencia es de 1 a 3 por cada 1,000 nacidos, El pronóstico del onfalocele aislado – cuando no es gigante – es bueno si puede realizarse una cirugía temprana en buenas condiciones. Los avances de la técnicas de reanimación y cirugía (mediante prótesis abdominales). Suelen tener problemas en el aparato digestivo más no afecta su capacidad intelectual.

Causas: La etiología del onfalocele, como ocurre en la mayoría de las anomalías congénitas, es desconocida. Se postulan factores como exposición a agentes teratógenos como los receptores de 5-HT en las primeras semanas de gestación, deficiencias nutricionales y predisposición genética posiblemente vinculada a defectos enzimáticos maternos, edad materna mayor de 30 años y raza negra.

Diagnóstico: El diagnóstico de gastrosquisis se realiza por ultrasonido cuando se observan asas intestinales libres, no cubiertas por peritoneo, flotando en el líquido amniótico. Protruyen por una zona de defecto baja paramedial, generalmente derecha, con la inserción umbilical indemne El defecto es posible de identificar en el examen de las 12 a 14 semanas. El diferencial puede ser gastroquisis.

Signos y síntomas: Órganos de la cavidad abdominal herniados, como intestino, estomago e hígado cubiertos por un saco de amnios y unidos al cordón umbilical

Tratamiento: Táctica quirúrgica y no quirúrgica. Los cuatro factores principales que condicionan la táctica terapéutica en un niño con onfalocele son:

- Estado fisiológico del recién nacido,
- Presencia de anomalías coexistentes graves,
- Estado del saco de cobertura,
- Magnitud del contenido eviscerado.

Dadas las distintas combinaciones de estos factores, no existe una única forma de tratamiento para niños con onfalocele, y cada caso deberá contar con un plan de tratamiento individual.

Procedimiento quirúrgico: Consiste en reseca la membrana del onfalocele, reducir todo el contenido a la cavidad abdominal y cerrar el defecto músculo aponeurótico y la piel en un solo paso. En caso de que la membrana se encuentre adherida al hígado, resulta prudente dejarla in situ, por el riesgo de rotura y hemorragia hepática de difícil solución.

Procedimientos no quirúrgicos: representan distintas modalidades de cierre en etapas y son:

- Técnica de Grob: consiste en topicar el saco de cobertura intacto con solución acuosa de mercurocromo al 2%, lo que determina su epitelización y contracción gradual y luego cubrirlo con vendaje estéril, quedando con el tiempo una hernia residual, que deberá ser tratada en un futuro
- Técnica de De Luca: consiste en comprimir concéntrica y gradualmente el contenido eviscerado (recubierto por saco intacto) e ir reduciendo diariamente su contenido, hasta lograr una aproximación que permita el cierre quirúrgico del defecto. Una vez que el onfalocele se haya reducido completamente y el niño se encuentre en buen estado de salud, la hernia ventral residual puede ser corregida quirúrgicamente.

## GASTROSQUISIS

Definición: Malformación congénita, consiste en un fallo del cierre de la pared abdominal durante la gestación que comporta la exteriorización de asas intestinales de la cavidad abdominal y la exposición de estas al líquido amniótico. Tras el nacimiento es característico hallar un recién nacido con un paquete de asas evisceradas por un orificio yuxta-umbilical derecho, cuyo aspecto denota dilatación, fibrina, engrosamiento de la pared con inflamación que simula una cáscara intestinal y se la ha denominado “peel”.



Viabilidad: 1 entre 4,000 nacidos vivos. En forma global, los factores más importantes condicionantes de mortalidad son la presencia o no de anomalías asociadas, la longitud y el funcionamiento del intestino, y el grado de desproporción víscero-abdominal. Sin patología intestinal asociada la sobrevida es casi de un 100%, en comparación con neonatos con patología intestinal asociada, donde la mortalidad puede llegar al 26%, e incluso casi al 50%. Este aumento en los índices de mortalidad está íntimamente asociado a falla intestinal, colestasis y sepsis.

Causas: Es aún desconocida, existen factores de riesgo claramente asociados, como el tabaco, la cocaína, fármacos vaso activos, analgésicos, alcohol y radiación; sin embargo, la asociación más fuerte se relaciona con la edad materna joven (menor de 20 años), así como un índice de masa corporal bajo, dieta materna insuficiente y estrato socioeconómico bajo.

Diagnóstico: Con el uso corriente de la ecografía prenatal, en los países desarrollados, la mayoría de los niños con defectos de la pared abdominal (95-98%), son actualmente diagnosticados por este medio antes del nacimiento, usualmente entre las semanas 12 y 15 de gestación, luego que el intestino ha regresado desde la cavidad amniótica a la cavidad abdominal.

Signos y síntomas: Atresia, estenosis, necrosis, perforación o vólvulo intestinal intraútero; obstrucción intestinal incompleta por bandas fibrosas o por un defecto de pared

relativamente pequeño: peristalsis ausente o reducida, un marcador de dismotilidad que puede persistir luego del nacimiento o con constricción del mesenterio por un defecto parietal relativamente pequeño.

Tratamiento: Existen diversas maneras, unas con pros y contras. El método clásico es envolver el intestino, primero con gasas grandes humedecidas en solución fisiológica, o en solución de Ringer lactato, o en vaselina líquida estéril, y luego cubrir esto por fuera con una lámina o bolsa de plástico estéril, estabilizando la curación en el centro del abdomen del niño y en el centro de la incubadora, para evitar cualquier posibilidad de isquemia intestinal o de vólvulo, hasta que se proceda con el tratamiento definitivo. El inconveniente de usar solución fisiológica o solución de Ringer lactato, es que tienden a evaporarse y ocasionar disminución de la temperatura corporal; el inconveniente de usar gasa seca sin otra solución es que tiende a adherirse al intestino eviscerado, y si transcurren muchas horas hasta la reparación quirúrgica, puede resultar dificultosa la separación.

Recientemente se ha utilizado otro con mucho más éxitos que consiste En colocar el intestino eviscerado, tan pronto como sea posible, en el interior de un silo prefabricado y de base autoexpandible y estabilizarlo en el centro de la incubadora, dejando al niño en posición supina.

## CONCLUSIÓN

Durante esta antología se trato de dar a exponer en la primera parte la importancia de las primeras 8 semanas, el periodo embrionario, el cuál es sumamente importante en la formación del individuo, por lo tanto, lo es para la vida misma, pues es aquí donde acontecen eventos como la formación del tubo neural que dará lugar a lo que en un futuro será el sistema nervioso, además de que aquí preceden todos los aparatos y sistemas del futuro feto gracias a las capas germinativas. Quise resaltar esto para demostrar lo consientes que deben ser las mujeres y hombres en edad reproductiva en saber que el llevar una vida sexual activa no sólo es un derecho sino también una responsabilidad, por esto la responsabilidad de cuidarse y saber el uso correcto de métodos anticonceptivos o en el caso de desear un embarazo, saber que este implica muchos cuidados pues todo lo que consuma la madre afectara al embrión, esto lo destaco ya que lamentablemente las malformaciones congénitas se presentan más en mujeres jóvenes, cuyos embarazos no fueron planeados por lo que llegan a saber de ellos ya muy avanzados y pasando estas 8 semanas primordiales. Por esto la importancia de conocer nuestra formación, de dónde venimos, nuestra morfología y cómo los factores ambientales pueden afectar al neonato si llegase a nacer o pudiera significar un aborto espontaneo.

En la siguiente parte de la antología destaque las enfermedades que son causas por genética, algo que aún no podemos controlar del todo a pesar de la tecnología, sin embargo, se puede prevenir con estudios genéticos, para saber si tu descendencia es propensa a padecer ciertas enfermedades congénitas, lastimosamente esta clase de estudios se reserva para gente cuya adquisición económica es alta, aunque eso no exhume a los demás a no conocer el pasado de sus antecesores y saber que clase de enfermedades tenían. También me pareció interesante como algunas de estas malformaciones a pesar de no ser tan comunes, si que se han mostrado en diversas ocasiones, pero no hay mucha información al respecto pues en muchas ni si quiera se sabe la causa, pues al no hacerse mayores estudios genéticos se queda sólo en la práctica clínica mas no en la genética.

1. Botell, L. M. (2006). Sirenomelia. *Rev Cubana Med Gen Integr* , 22(2).
2. Stevenson, R. E., Jones, K. L., Phelan, M. C., Jones, M. C., Barr, M., Clericuzio, C., ... & Benirschke, K. (1986). Vascular steal: the pathogenetic mechanism producing sirenomelia and associated defects of the viscera and soft tissues. *Pediatrics*, 78(3), 451-457.
3. Murphy, J. J., Fraser, G. C., & Blair, G. K. (1992). Sirenomelia: case of the surviving mermaid. *Journal of pediatric surgery*, 27(10), 1265-1268.
4. Carrillo-Esper R, Arias-Delgadillo CR, Huacuja-Blanco RR, García-Graullera M, Carrillo-Córdova CA, Carrillo-Córdova DM. Situs inversus totalis. *Med Int Mex* 2012;28(2):187-191.
5. Gort Hernández, M. (2010). Situs inversus totalis: presentación de un caso. *Revista de Ciencias Médicas de Pinar del Río*, 14(1), 250-255.
6. Rivera, Lorgio. (2003). Situs inversus. *Revista de la Sociedad Boliviana de Pediatría*, 42(3), 175-176.  
[http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1024-06752003000300006&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1024-06752003000300006&lng=es&tlng=es)
7. Paublo M, Mario, Bustos V, Juan Carlos, & Ramírez H, Pedro. (2002). DIAGNOSTICO PRENATAL DE SITUS INVERSUS TOTALIS. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 67(6), 494-497. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262002000600011>
8. Situs inversus totalis: revisión de tema con aproximación a la Genética y reporte de casos. (2017), 24 (1), 40-47. <https://www.elsevier.es/es-revista-revista-colombiana-cardiologia-203-articulo-situs-inversus-totalis-revision-tema-S0120563316301929>.
9. Santos-Antonio, Gabriela, Canchihuamán, Fredy, Huamán-Espino, Lucio, Aparco, Juan Pablo, Pillaca, Jenny, Guillén-Pinto, Daniel, & Gozzer, Ernesto. (2019). Microcefalia en recién nacidos en establecimientos de salud de nivel II y III del Ministerio de Salud de Perú. *Revista Peruana de Medicina Experimental y Salud Publica*, 36(2), 222-230. <https://dx.doi.org/10.17843/rpmesp.2019.362.4045>
10. Arroyo, H. A. (2018). MICROCEFALIA. *Revista Medicina*, 78.

11. Martí Herrero, M., & Carrera López, J. (2008). Macro- y microcefalia. Trastornos del crecimiento craneal. Sección De Neuropediatría., 25, 185-192.
12. Hooft, Pedro F. (2000). ANENCEFALIA: CONSIDERACIONES BIOÉTICAS Y JURÍDICAS. *Acta bioethica*, 6(2), 265-282. <https://dx.doi.org/10.4067/S1726-569X2000000200006>
13. Ferrer Montoya, R., Sierra Gonzales, J., y González Vazquez, G. (2015). Anencefalia Presentación de 1 caso. Multimed. Revista Médica. Granma, 19 (1). En <https://www.medigraphic.com/pdfs/multimed/mul-2015/mul151k.pdf>.
14. Nazar, N., & Nazar, D. (1985). Espina bífida. *Revista Médica hondureña.*, 53.
15. Aparicio Meix, J. (2008). *Espina Bífida*. Sección de Nuropediatría. Hospital Ramón y Cajal, Madrid. En <https://www.aeped.es/sites/default/files/documentos/18-espina.pdf>.
16. Treviño-Alanís, M. G., González-Cantú, M. N., Martínez-Menchaca, H. R., & Rivera-Silva, G. (2018). Espina bífida oculta, defecto en la tercera vértebra torácica. *Médica Sur*, 20(2), 124-126.
17. Montoya Salas, K. (2011). Síndrome alcohólico fetal. *Medicina Legal de Costa Rica*, 28(2), 51-55.
18. Alcalde, M. S. G., & Alcalde, M. S. G. EL SÍNDROME ALCOHÓLICO FETAL: EPIDEMIOLOGÍA, DIAGNÓSTICO Y TRATAMIENTO.
19. Cancino, F. y Zegarra, J. (2020). SÍNDROME ALCOHÓLICO FETAL. *Revista De Neuro-Psiquiatría*, 66 (4), 302-312.
20. Alarcón-Almanza, J. M. (2010). Labio y paladar hendido. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 33(S1), 76-78.
21. Gómez, J. G., & Moreno, E. M. G. (2013). Labio y paladar hendido. *Revista Universitaria en Ciencias de la Salud*, 3(1), 8.
22. García-López, M. A., de la Luz Bermúdez-Rojas, M., & Oaxaca-Escobar, C. (2010). Diagnóstico prenatal de paladar hendido mediante ultrasonografía 3D. *Ginecología y Obstetricia de México*, 78(11), 626-632.
23. Uribe Zúñiga, P., y Quintanilla Rodríguez, M. (2006). *Prevención, Tratamiento, Manejo y Rehabilitación de Niños con Labio y Paladar Hendido* (1ª ed.). Secretaria de Salud.

24. TAPIAS, LEONIDAS, & TAPIAS-VARGAS, LEONIDAS, & TAPIAS-VARGAS, LUIS FELIPE (2009). Hernias diafragmáticas: desafío clínico y quirúrgico. *Revista Colombiana de Cirugía*, 24 (2), 95-105. ISSN: 2011-7582. Disponible en: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=3555/355534489005>
25. Bolaños-Nava, I. (2005). Hernia diafragmática congénita. *Revista Mexicana de Anestesiología*, 28(S1), 126-128.
26. Maggiolo, J., Rubilar, L., Girardi, G. y Pérez, L. (2016). HERNIA DIAFRAGMÁTICA EN PEDIATRÍA. *Neumología pediátrica*, 11 (2), 85-89.
27. Solá, J. M. (2000). *Malformaciones de la mano*. Elsevier España.
28. Medina-Salas A, Carranza-Alva CA. Síndrome de Roberts: reporte de un caso. *Rev Mex Med Fis Rehab*. 2012;24(3):89-92
29. Chávez Viamontes, J. Á., Quiñones Hernández, J., & Bernárdez Hernández, O. (2009). Talidomida, contextos históricos y éticos. *Humanidades Médicas*, 9(3), 0-0.
30. JH, A. Y., JP, N. O., & FF, M. S. (2016). Siameses toracópagos. *Anales de Radiología, Mexico*, 15(3).
31. Gutiérrez-Delgado, Ingrid Lorena, Marroquín-Lozada, Paúl Alexander, Híjar-Sifuentes, Yecenia Adelita, & Cabrera-Ramos, Santiago. (2011). Siameses: reporte de un caso. *Revista Peruana de Ginecología y Obstetricia*, 57(3), 198-201
32. López Baños, L., Fernández Pérez, Z., Pérez Trujillo, J., Tejeda Vizcaíno, A., CórdovaRodríguez, A. C., & Fuentes Fernández, M. (2013). Diagnóstico precoz de gemelos toracópagos. *Revista Cubana de Obstetricia y Ginecología*, 39(3), 266-272.
33. Trull, A., Pino, A. P., García, R. A., Cebada, E. A., & Román, M. P. (2010). Siameses toracópagos. Presentación de caso. *Revista Cubana de Genética Comunitaria*, 4(2), 51-54.
34. Gónzales Cortés, B., y Hernández Valencia, M. (2015). Perinatología y reproducción humana. ELSEVIER Consultado el 30 de junio de 2020, en [https://www.researchgate.net/publication/289991298\\_Siameses\\_toracopagos\\_presentacion\\_de\\_caso\\_y\\_revison\\_de\\_la\\_literatura](https://www.researchgate.net/publication/289991298_Siameses_toracopagos_presentacion_de_caso_y_revison_de_la_literatura).
35. Hernández-Motino, L. C., Brizuela, Y. S., Vizcarra, V., Revilla, R. C., Balderas, L. J., & Bechara, J. K. (2012). Acondroplasia—estenosis del canal medular—una

- complicación neurológica. Boletín médico del Hospital Infantil de México, 69(1), 46-49.
36. Langer Jr, LO, Baumann, PA, y Gorlin, RJ (1967). Acondroplasia. American Journal of Roentgenology, 100 (1), 12-26.
37. Baujat, G., Legeai-Mallet, L., Finidori, G., Cormier-Daire, V. y Le Merrer, M. (2008). Acondroplasia. Best Practice & Research Clinical Rheumatology , 22 (1), 3-18.
38. Trotter, TL y Hall, JG (2005). Supervisión de salud para niños con acondroplasia. Pediatría, 116 (3), 771-783.
39. Cammarata-Scalisi, Francisco, Ramos-Urrea, Carlos, & Silva, Gloria Da. (2019). Osteogénesis imperfecta: hallazgos clínicos y epidemiológicos en una serie de pacientes pediátricos. Boletín médico del Hospital Infantil de México, 76(6), 259-264.
40. Engelbert, RH, Pruijs, HE, Beemer, FA y Helders, PJ (1998). Osteogénesis imperfecta en la infancia: estrategias de tratamiento. Archivos de medicina física y rehabilitación, 79 (12), 1590-1594.
41. Carvajal Montoya, Á. E Iturriaga Ros, S. (2007). OSTEOGÉNESIS IMPERFECTA. Revista Médica de Costa Rica y Centroamérica, (580), 161-165. Consultado el 30 de junio de 2020.
42. Gracia Bouthelier, R., y González Casado, I. (2002). Tratamiento de la osteogénesis imperfecta. Anales De Pediatría, 56 (S4).
43. Zuleta F., Arturo. (2002). Craneosinostosis: Visión del neurocirujano. Revista chilena de pediatría, 73(5), 506-507. <https://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062002000500011>
44. Chico Ponce de León, Fernando. (2011). Craneoestenosis. I. Bases biológicas y análisis de las craneoestenosis no sindromáticas. Boletín médico del Hospital Infantil de México, 68(5), 333-348. Recuperado en 30 de junio de 2020, de [http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S1665-11462011000500002&lng=es&tlng=es](http://www.scielo.org.mx/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1665-11462011000500002&lng=es&tlng=es)
45. Márquez Ibáñez, Nilson, Santana Hernández, Elayne E, Marrero Infante, Juan Miquel, Fernández Pérez, Gloria Elena, & Tamayo Chang, Víctor Jesús. (2013). Caracterización de la disostosis cleidocraneal en una familia.

46. Montes Carmona, José Francisco, Albarracín Arjona, Beatriz, Rodríguez Jara, Pablo Manuel, López Martos, Ricardo, Fakh Gómez, Nabil, & Hernández Guisado, José María. (2016). Disostosis cleidocraneal. Revista Española de Cirugía Oral y Maxilofacial, 38(4), 238-239. <https://dx.doi.org/10.1016/j.maxilo.2015.03.004>
47. Torres-Gómez, A., Pérez-Salazar-Marina, D., & Cassis-Zacarías, N. (2010). Pie equino varo aducto congénito, prevalencia en una población mexicana. Revista mexicana de ortopedia pediátrica, 12(1), 15-18.
48. Luque Valenzuela, M., López Molina, I., Castro Aguilar, N. I., Novoa Buitrago, A. T., López Morcillo, J., & Gálvez Pérez, M. J. (2015). Pie equinovaro congénito: una revisión de nuestra experiencia. Rev. Soc. Andal. Traumatol. Ortop. (Ed. impr.), 69-72.
49. Erazo-Torricelli, R. (2004). Actualización en distrofias musculares. Rev Neurol, 39(9), 860-871.
50. Vázquez, R. M. C., Hernández, L. B. L., Calderón, L. Á. R., Díaz, B. G., Valverde, F. F., & Martínez, E. B. (2010). Distrofias musculares en México: un enfoque clínico, bioquímico y molecular. Revista de Especialidades Médico-Quirúrgicas, 15(3), 152-160.
51. ACOSTA GUÍO, JOHANNA y ZARANTE MONTOYA, IGNACIO (2010). Distrofia muscular congénita: informe de caso y revisión de la literatura. Universitas Medica, 51 (4), 409-417.
52. Cardoso, A. P., Hernández, M. F. M., de la Torre Santos, M. E., & de la Torre Rojas, M. (2003). SÍNDROME DE POLAND. PRESENTACIÓN DE UN PACIENTE. Medicentro Electrónica, 7(1).
53. Minguella-Solá, J., & Cabrera-González, M. (1998). Síndrome de Poland. Revisión de 38 casos. An Esp Pediatr, 48, 143-7.
54. Espuny, X. B., Palau, A. P., Gil, A. L., Mir, E. S., Martí, J. G., Pérez, J. M., ... & Brufau, A. G. (2006). Poland sequence: two new cases. Acta Pediatrica Espanola, 64(7), 348.
55. Oliva N, Pamela, Moreno A, Regina, Toledo G, M. Isabel, Montecinos O, Andrea, & Molina P, Juan. (2006). Síndrome de Marfán. Revista médica de Chile, 134(11), 1455-1464. <https://dx.doi.org/10.4067/S0034-98872006001100014>

56. Mendoza-Álvarez, Sergio Alberto, y Fuentes-León, Jorge, y Vargas-Ayala, Germán, y Hernández-González, Claudia, y López-Arias, Gabriela, y Vera-Lastra, Olga (2009). Síndrome de Marfán, aneurisma toracoabdominal disecado y embarazo. Informe de un caso. *Revista Médica del Instituto Mexicano del Seguro Social*, 47 (6), 669-672.
57. Sandoval, J. M., Saldarriaga-Gil, W., & de Lourido, C. I. (2014). Síndrome de Marfan, mutaciones nuevas y modificadoras del gen FBN1. *Iatreia*, 27(2), 206-215.
58. Pérez, L. A. S., Fernández, E. G., & Hernández, C. G. M. (2015). Síndrome de Marfan. Reporte de un paciente. *Acta Médica del Centro*, 9(4), 46-51.
59. Navarro-López, F. (2004). Miocardiopatía hipertrófica. Bases genéticas e implicaciones clínicas. *Revista Española de Cardiología (English Edition)*, 57, 22-32.
60. Parra Rodríguez, J. C., Ramírez Gavira, R. M., & López Téllez, A. (2003). Miocardiopatía hipertrófica: a propósito de un caso. *Medifam*, 13(2), 55-58.
61. de Miocardiopatía Hipertrófica, C. (2009). Consenso Argentino SAC. *Rev Argent Cardiol*, 77, 151-66.
62. Cobo-Marcos, M., Cuenca, S., Gámez Martínez, J. M., Bornstein, B., Ripoll Vera, T., & Garcia-Pavia, P. (2013). Utilidad del análisis genético de la miocardiopatía hipertrófica en la práctica real. *Revista Española de Cardiología*, 66(9), 746-747.
63. Márquez, M. F., de Jesús Ruíz-Siller, T., Méndez-Ramos, R., Karabut, E., Aranda-Fraustro, A., & Jiménez-Becerra, S. (2016). Miocardiopatía hipertrófica (MCH). Una revisión histórica y anatomopatológica. *Gaceta médica de México*, 152(5), 697-702.
64. Rofes, A. A., Durán, M. S., Brotons, D. A., López, C. S., Ferrer, J. C., & Comas, J. G. (1996). Anomalía de Ebstein de la válvula tricúspide. A propósito de 35 casos. *An Esp Pediatr*, 44, 139-144.
65. Jordán-Ríos, A., Magaña-Bailón, E., Martínez-Aguilar, M., Maury-Ordaz, S., Juárez-Orozco, L. E., Jiménez-Niño, A., ... & Alexanderson-Rosas, E. (2014). Anomalía de Ebstein. *Revista mexicana de cardiología*, 25(2), 82-85.
66. Quiroga, Héctor G. (2004). ECTOPIA CORDIS: DIAGNÓSTICO ECOGRÁFICO EN EL SEGUNDO TRIMESTRE DE LA GESTACIÓN. *Revista chilena de obstetricia y ginecología*, 69(5), 372-375. <https://dx.doi.org/10.4067/S0717-75262004000500008>

67. Amato, JJ, Douglas, WI, Desai, U., y Burke, S. (2000). Ectopia cordis. Clínicas de cirugía de tórax de América del Norte , 10 (2), 297.
68. Cabrera, A., Rodrigo, D., Luis, M. T., Pastor, E., Galdeano, J. M., & Esteban, S. (2002). Anomalías cardíacas en la ectopia cordis. Revista Española de Cardiología, 55(11), 1209-1212.
69. Gómez, S. G. S., Sosa, M. T. B., Hernández, E. P., del Castillo Salceda, L. F., Muslera, O. P., Cortés, B. H., & Machado, G. M. (2006). Ectopia cordis: multidisciplinary approach with successful result. Ginecología y obstetricia de Mexico, 74(08), 439-443.
70. Peñaloza, P. B., Delgado, A. D., Guillen, B. E., Arellanes, J. S., & Ballesteros, S. G. (2018) Diagnóstico ecográfico fetal de ectopia cordis.
71. Alva Espinosa, Carlos. (2013). Tetralogía de Fallot: Actualización del diagnóstico y tratamiento. Revista mexicana de cardiología, 24(2), 87-93.
72. Rodríguez, M., Villagrà, F., & de Cirugía Cardíaca, S. (2005). Tetralogía de Fallot. Protocolos de la Sociedad Española de Cardiología Pediátrica. Actualizados a septiembre.
73. Bautista-Hernández, V. (2014). Tetralogía de Fallot con estenosis pulmonar: aspectos novedosos. Cirugía Cardiovascular, 21(2), 127-131.
74. JAKUBSON S, LETICIA, PAZ C, FERNANDO, ZAVALA B, ALEJANDRO, HARRIS D, PAUL R, & BERTRAND N, PABLO. (2010). Atresia Esofágica y Fístula Traqueoesofágica: Evolución y Complicaciones Postquirúrgicas. Revista chilena de pediatría, 81(4), 339-346. <https://dx.doi.org/10.4067/S0370-41062010000400008>
75. Reyes Rodríguez, R., Muñoz Escarpanter, J., Polo Amorín, I., Alvaredo Soria, M. A., Armenteros García, A., & Hernández Fernández, N. M. (2014). Anomalías congénitas asociadas a la atresia esofágica. Revista Cubana de Pediatría, 86(1), 68-76.
76. García Gutiérrez, A. (2007). Atresia del esófago. Revista Cubana de Cirugía, 46(1), 0-0.
77. Nazer, J., Cifuentes, L., & Aguila, A. (2013). Defectos de la pared abdominal: Estudio comparativo entre onfalocelo y gastrosquisis. Revista chilena de pediatría, 84(4), 403-408.

78. Barboza-Argüello, María de la Paz, y Benavides-Lara, Adriana. (2018) Prevalencia al nacimiento de gastrosquisis y onfalocele en Costa Rica. Acta Médica Costarricense, 60 (1), 35-41.
79. Villavicencio, J. R. Defectos congénitos de la pared abdominal. (2008) Patologías más comunes: Gastrosquisis y Onfalocele.
80. Cuervo, J. L. (2015). Defectos de la pared abdominal. Rev. Hosp. Niños (B. Aires), 57(258), 170-190.
81. Díaz, C., Copado, Y., Muñoz, G., & Muñoz, H. (2016). Malformaciones de la pared abdominal. Revista Médica Clínica Las Condes, 27(4), 499-508.