

## ARCHIVO HISTÓRICO



El presente artículo corresponde a un archivo originalmente publicado en el **Boletín de la Escuela de Medicina**, actualmente incluido en el historial de **Ars Medica Revista de ciencias médicas**. El contenido del presente artículo, no necesariamente representa la actual línea editorial. Para mayor información visitar el siguiente

vínculo: <http://www.arsmedica.cl/index.php/MED/about/submissions#authorGuidelines>

# Patogenia de las Malformaciones

\*B. Chuaqui J.

## INTRODUCCION

Las malformaciones pueden concebirse como el resultado de una reacción patológica propia de las estructuras biológicas en desarrollo. En esta formulación, cabe destacar tres aspectos. Significa, en primer lugar, que concluido el desarrollo, deja de existir la posibilidad de que se produzca una malformación. Es cierto que, por lo general, las malformaciones son congénitas, pero esto no constituye una necesidad de orden conceptual, sino que se debe al hecho natural de que el desarrollo de la mayor parte de los órganos termina antes del nacimiento. De hecho existen algunas malformaciones postnatales, por ejemplo, de los dientes definitivos. La idea de malformación hay que relacionarla con períodos de desarrollo y no con un lapso absoluto de tiempo.

Otro aspecto fundamental es el que concierne a la noción de desarrollo, en la que se basa el enunciado anterior. En un organismo, el desarrollo consiste esencialmente en la aparición de un polimorfismo dado por nuevas estructuras más complejas que las precedentes en su nivel de organización. Precisamente ese mayor grado de complejidad de las nuevas estructuras es lo que distingue el desarrollo biológico de los procesos de diferenciación y crecimiento. Un tercer aspecto de interés en esa formulación es que, en suma, las malformaciones se diferencian de otros procesos patológicos por poseer una génesis particular y no esencialmente por presentar formas visibles características. De hecho, por ejemplo, una hipoplasia y una atrofia pueden presentarse con for-

mas muy similares, y para diferenciarlas hay que interpretar los hechos de observación en términos de su patogenia, muy diferente en una y en otra: en la hipoplasia nunca se alcanzó el tamaño que hubiera tenido el órgano completamente desarrollado, en la atrofia, sí, y después se redujo lentamente por un proceso también muy particular.

La patogenia general de las malformaciones se expone a continuación en seis partes, dedicadas a lo concerniente a la mecánica del desarrollo, los mecanismos generales de la teratogénesis orgánica, las fases críticas del desarrollo, las series teratológicas, los mecanismos de acción de los factores genéticos y peristáticos y, finalmente, esbozar una clasificación patogenética de las grandes malformaciones corporales.

## MECANICA DEL DESARROLLO

Después de la fecundación, el huevo de los mamíferos como el de otros animales, entra en el llamado **período plástico o estadio de indeterminación**, que se extiende hasta la gástrula inicial inclusive. Comprende por lo tanto la blastogénesis y dura en el hombre alrededor de dos semanas y media. Los primeros blastómeros son totipotentes, es decir, cada uno aislado tiene la capacidad de formar un organismo entero. El carácter de indeterminación también se pone de manifiesto en los experimentos de trasplantes: los injertos de un territorio presuntivo en otro, se desarrollan no según su origen sino según su nueva ubicación.

Así, por ejemplo, trozos del territorio presuntivo de la epidermis injertados en el territorio de la placa neural, se desarrollan como parte de esta última estructura (figura 1). Las células, en este

\* Departamento de Anatomía Patológica, Escuela de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile.



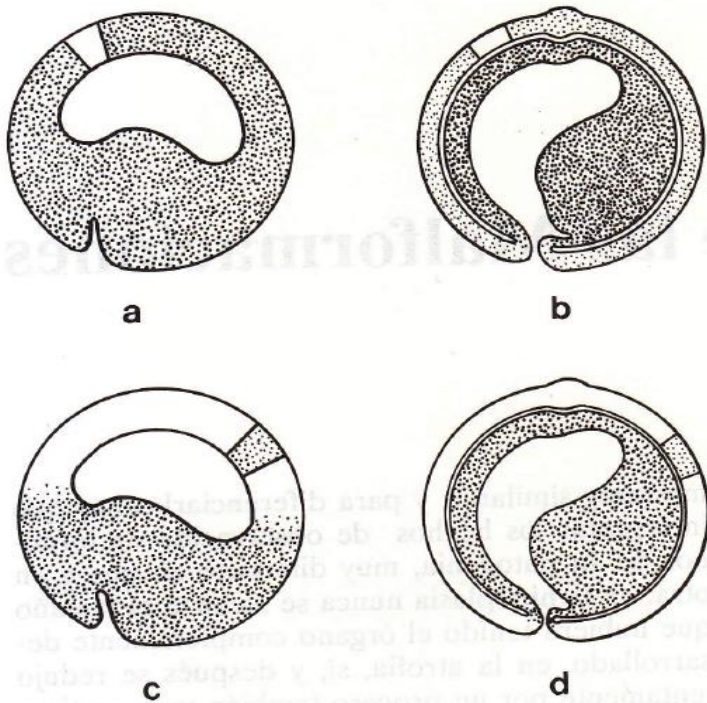


FIGURA 1. Transplantes recíprocos de territorio presuntivo de placa neural (a) y epidermis (c) en estadios de gástrula inicial en dos especies de diferente pigmentación. Los injertos se desarrollan según su nueva ubicación como parte de placa neural (b) y de epidermis (d). (Según Spemann, modificado).

estadio, son por lo tanto equivalentes. A partir de la gástrula tardía, el huevo entra en el período de mosaico o de determinación.

En experimentos similares de trasplante, los injertos se desarrollan ahora según su origen. En el estadio plástico la **potencia prospectiva**, es decir, las posibilidades de desarrollos diferentes de un territorio, es mayor que la **significación prospectiva**, o sea el destino de ese territorio bajo condiciones normales. En el curso del desarrollo se reduce progresivamente la potencia prospectiva hasta que llega a coincidir con la significación prospectiva. Spemann descubrió, sin embargo, que en la gástrula inicial había un territorio precozmente determinado: el labio dorsal del blastoporo, que en los vertebrados superiores corresponde probablemente al nódulo de Hensen. Este territorio se convierte normalmente en cuerda dorsal y mesoderma que forman el techo del arquenteron. Lateralmente da origen a los somitos, ventralmente se continúa con la placa precordial

(figura 2). En los experimentos de trasplante, el labio dorsal del blastoporo no sólo se desarrolla siempre según su origen, sino que además condiciona en su vecindad el desarrollo de otra placa neural, de órganos de los sentidos y a veces de otro esbozo embrionario. Esta acción se realiza sin que haya células provenientes del labio dorsal del blastoporo que pasen a formar parte de estas estructuras de la vecindad.

Spemann llamó **organizador** al labio dorsal del blastoporo y denominó **inducción** la acción que ejerce en la vecindad. Para que tenga lugar la inducción, el territorio vecino tiene que ser **competente**, es decir, capaz de reaccionar. La competencia se da sólo en ciertas condiciones, entre ellas, por ejemplo, dentro de un cierto lapso de tiempo. En general, la inducción requiere el contacto físico entre los sistemas de acción y reacción y, probablemente se realiza a través de sustancias químicas. El organizador de Spemann está compuesto de dos inductores primarios: el **cefálico**, que corresponde a la placa precordial, y el **espinocaudal**, que corresponde a la cuerda dorsal. El primero induce preferentemente estructuras neurales: prosencéfalo, vesículas ópticas y esbozo nasal, o sea arquencéfalo; el otro, principalmente estructuras mesodérmicas, entre ellas tejidos cartilaginoso y muscular, pero además, médula espi-

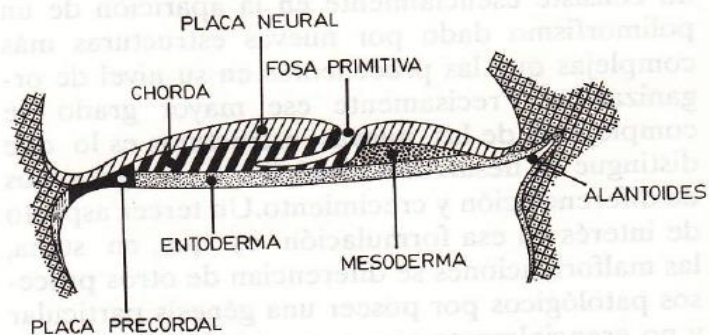


FIGURA 2. Representación esquemática de las estructuras principales en estadio de estría primitiva. La placa precordial y la chorda dorsal corresponden a los inductores primarios cefálico y espinocaudal, respectivamente.



**TABLA I**  
**Sistemas de Inducción Regionales Específicos**

Inductor	Organo inducido
Vesícula óptica	Cristalino
Vesícula óptica y cristalino	Córnea
Retina pigmentaria	Retina neural
Rombencéfalo	Vesícula ótica
Mesénquima	Vesícula ótica
Vesícula ótica	Cartílago
Placoda olfatoria	Cartílago
Médula espinal	Cartílago
Conducto de Wolff	Mesonefros
Brote ureteral	Metanefros

nal. El fenómeno de la inducción no está limitado a estas fases tempranas del desarrollo, también tiene lugar ulteriormente en forma regional y específica para el desarrollo de muchos órganos (tabla I). Existen también sistemas interdependientes como el que se da en el desarrollo de las extremidades entre epidermis y mesénquima, en que cada una de estas estructuras hace alternativamente de inductor.

Otro fenómeno de la mecánica del desarrollo que tiene importancia en teratología, es la llamada **topogénesis**, conocida también con el nombre de **movimientos morfogenéticos**. Se trata en efecto de movimientos coordinados e irreversibles de capas celulares, iniciados con la gastrulación y a través de los cuales van apareciendo estructuras más complejas, como los esbozos orgánicos, y se va remodelando la forma del embrión. La formación de estas capas se debe a ciertas propiedades celulares que aparecen antes de la diferenciación, y que explican la tendencia de ciertas células a agruparse entre sí. Esta propiedad se conoce como la **afinidad celular selectiva** y puede ponerse de manifiesto también en experimentos *in vitro*. Las afinidades celulares selectivas están relacionadas con lo que se considera el problema fundamental de la embriología, esto es el de explicar cómo a partir de una sola célula, el cigoto, cuyo material genético se va distribuyendo en las nuevas células en forma de réplicas perfectas, se desarrolla un organismo tan heterogéneo en sus partes, con tejidos morfológica y funcionalmente tan diversos.

Según el modelo de Jacob y Monod, qué genes entren en actividad depende, dicho en términos generales, de interacciones de citoplasma y núcleo. El citoplasma, por lo tanto, no parece un elemento pasivo en el destino de una célula embrionaria, pues bien, a esas interacciones pertenece lo que hoy se denomina **información de posición** que tendrían las células embrionarias. La señal de información puede estar representada por la concentración que tenga en ese punto una cierta sustancia difusible, un morfógeno o por el tiempo que permanezca una célula en un campo de desarrollo.

Estas investigaciones apoyan la conclusión a que llegó Driesch hace ochenta años, en el sentido de que el destino de las partes de un embrión es función de la posición que tengan dentro del todo. La tendencia de las investigaciones modernas es el intento de explicar la inducción, las afinidades celulares selectivas y, en general, la morfogénesis sobre una base molecular. La inducción clásica recíproca entre mesénquima y epitelios se enuncia hoy en términos más generales como unainteracción de matriz y células. En esta interacción las respuestas celulares a la matriz circundante pueden ser proliferación, cambios de forma, adhesión o muerte.

#### **MECANISMOS GENERALES DE LA TERATOGENESIS DE LOS ORGANOS**

La concepción actual sobre el proceso de desarrollo contiene en verdad elementos de las dos teorías antiguas, del preformismo y de la epigéne-



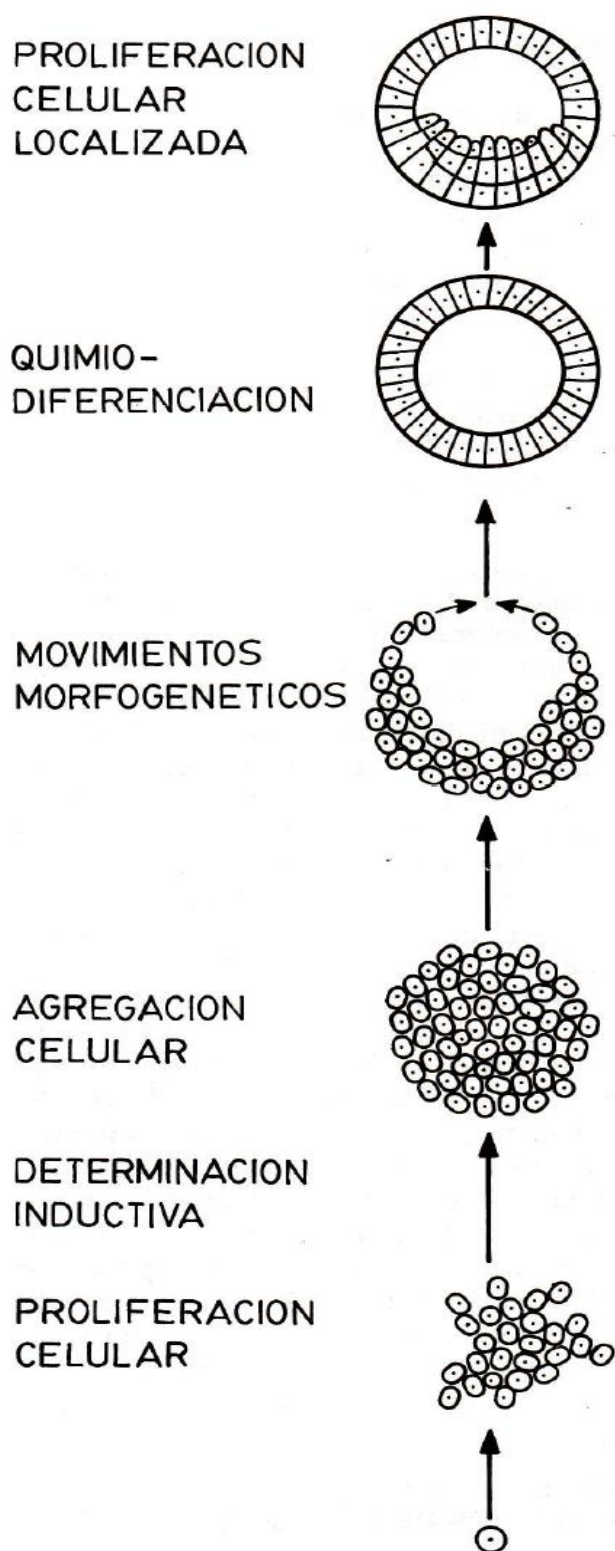


FIGURA 3. Representación esquemática de las fases principales de desarrollo en la organogénesis (Según Sa-xén, modificado).

sis. Toda la información para el desarrollo del organismo parece contenida en el genoma del cigoto en forma de un programa genético, pero el despliegue de este programa sería posible sólo a través de la acción de factores epigenéticos. La inducción, las afinidades celulares selectivas, la topogénesis pueden así concebirse como manifestaciones de la realización del plan genético.

En la organogénesis pueden distinguirse diversas etapas de desarrollo a partir de una población celular amorfa, a saber: 1) proliferación celular hasta alcanzarse una masa celular crítica necesaria para la etapa que sigue; 2) determinación inductiva; 3) agregación celular; 4) movimientos morfogénéticos y formación de los esbozos orgánicos; 5) diferenciación celular, probablemente por acción de sustancias químicas; 6) crecimiento y 7) proliferaciones celulares circunscritas, con lo que aparecen las simetrías orgánicas; 8) muerte celular local con la consiguiente remodelación de los órganos (véase figura 3).

Experimentalmente se pueden reproducir los tipos básicos de malformaciones orgánicas perturbando el desarrollo en diversas etapas, de esta manera esos tipos básicos pueden caracterizarse patogenéticamente.

La **agenesia** se debe, aparentemente, a una inhibición de la proliferación celular antes de alcanzarse la masa crítica, la **hipoplasia**, a una inhibición de la proliferación después de formada la masa mínima. En el órgano hipoplásico lo que está disminuido es principalmente el número y no el tamaño de las células. En los órganos huecos la hipoplasia suele acondicionar una estenosis. **Agenesia** e **hipoplasia** son ejemplos típicos de las **malformaciones por defecto** de los autores antiguos. En la **aplasia** existe el desarrollo de un órgano rudimentario, que muestra alteraciones cuantitativas y cualitativas, estas últimas representadas con frecuencia por islotes de tejidos extraños al órgano normal. En los órganos huecos la **aplasia** se da de regla con una **atresia**. **Estenosis** y **atresia** son en verdad términos descriptivos y en principio ambas pueden deberse a una malformación o a lesiones adquiridas, pero en las atresias adquiridas se habla en general de **oclusión**. La **aplasia** puede atribuirse a una alteración de la inducción. Alterando este proceso experimentalmente puede producirse un amplio espectro de anomalías, que va desde una **agenesia**, de determinación tar-



día, hasta el desarrollo de islotes tisulares aberrantes. Estos últimos se consideran corrientemente dentro de las displasias y representan típicas malformaciones cualitativas (*per fabricam alienam*). Alterando experimentalmente la agregación celular pueden reproducirse heterotopías tisulares y órganos supernumerarios, generalmente hipoplásticos. Las detenciones de los movimientos morfogenéticos conforman la base patogenética del gran grupo de las disrrafias. Entre éstas se cuentan las que afectan la forma general del cuerpo, y las de pequeña extensión circunscritas a ciertos órganos como es el caso de las fisuras uretrales y el labio leporino.

Las anomalías regionales de un órgano en forma de hipoplasias o de anomalías por exceso, se producirían más tardíamente, por inhibición o por exageración, respectivamente, de la proliferación celular circunscrita. Particular importancia ha cobrado en el último tiempo la muerte celular programada. A ésta se atribuye por ejemplo la formación del lumen de ciertos órganos. La sindactilia

también tendría por base una inhibición de la muerte celular programada, mientras que la formación de ciertas fisuras anómalas se debería a su exageración.

Todos estos mecanismos de la organogénesis se han empezado a delimitar experimentalmente y probablemente servirán de base para una clasificación patogenética de las malformaciones aisladas de los órganos.

**FASES CRITICAS DEL DESARROLLO Y PERIODOS TERATOGENETICOS**

Por fases críticas de desarrollo se entiende el lapso de tiempo en que una estructura embrionaria es particularmente sensible a la acción de factores teratógenos. En estas fases se forman los esbozos orgánicos, en los que la actividad metabólica es muy intensa. Dichas fases corresponden a los períodos teratogénicos de las malformaciones graves (figura 4). En el resto de los períodos

**ORGANOGENESIS : PERIODOS DE DESARROLLO Y FASES CRITICAS**

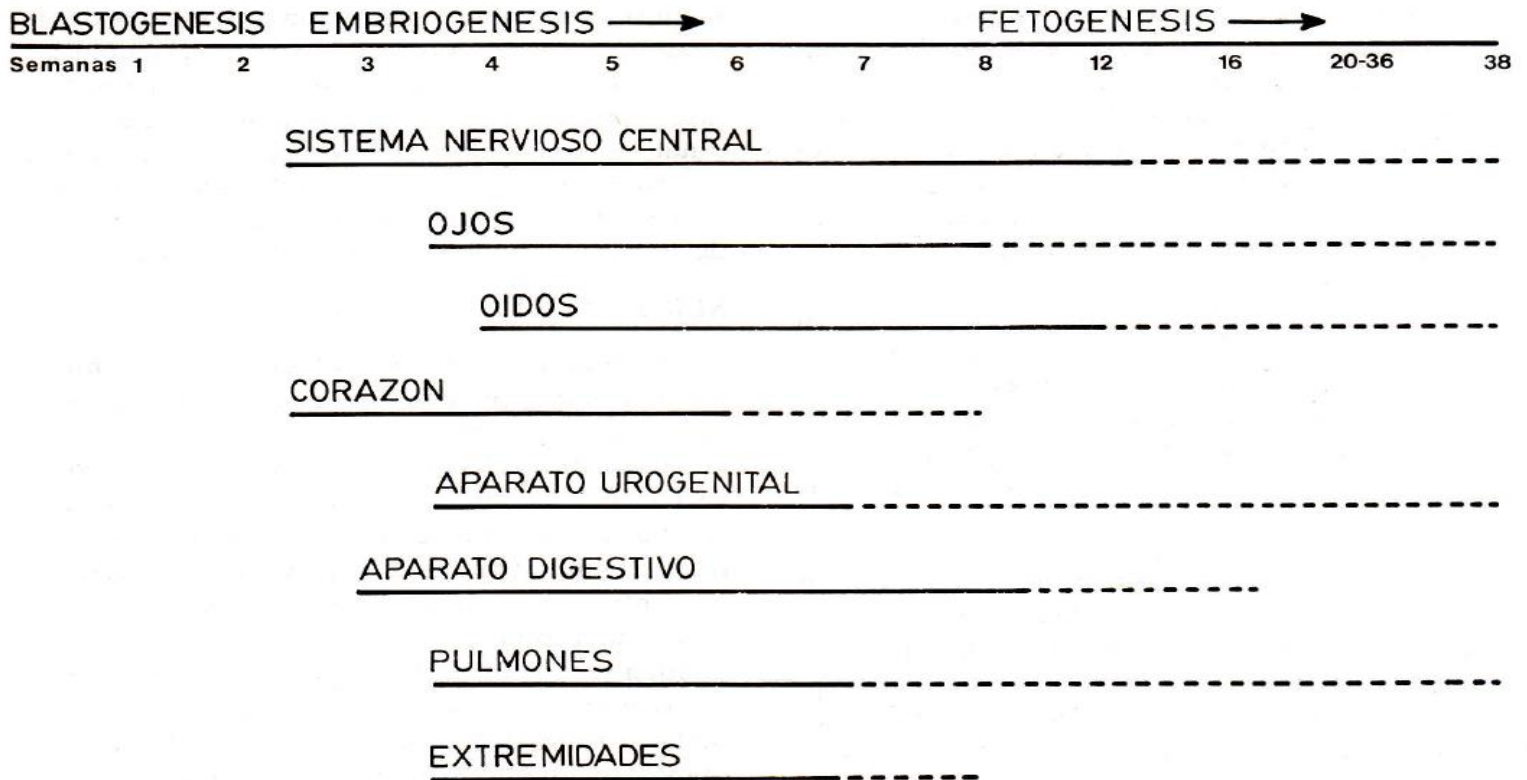


FIGURA 4. Períodos de desarrollo normales en el hombre de algunos órganos y aparatos. Fases críticas: líneas continuas. (Véase texto).



de desarrollo persiste sin embargo la posibilidad de que se produzcan malformaciones.

Estas malformaciones más tardías corresponden en general a las **anomalías menores** de los autores angloamericanos (figura 4).

Se entiende por período teratogénico el lapso de tiempo en que puede situarse la génesis formal de una determinada malformación. Su determinación permite pesquisar el momento en que pudo actuar un factor teratógeno bajo el supuesto de que el período de latencia entre causa y efecto sea corto.

Los períodos teratogénicos se refieren a malformaciones, mientras que las fases críticas se refieren a estructuras en desarrollo. Así por ejemplo, se habla del período teratogénico de la transposición arterial, en cambio, de la fase crítica del corazón o de una estructura cardíaca.

Para determinar el período teratogénico de una malformación dada deben cumplirse dos condiciones: por una parte, debe conocerse el período normal de desarrollo de la estructura afectada, por otra, debe tenerse una interpretación acerca de cómo se produce esa malformación, es decir, acerca de su génesis formal. Lo primero, se establece a través de un estudio netamente embriológico del órgano correspondiente desde el comienzo hasta el fin de su desarrollo. Pero no siempre es posible adquirir una visión razonablemente clara sobre la morfogénesis de una anomalía. En general, ello es posible en las malformaciones llamadas **armónicas**, que son las que pueden explicarse por el trastorno de un determinado proceso embriológico.

Las malformaciones por inhibición pertenecen a este grupo. En cambio, es poco menos que imposible, por el momento, tener una interpretación morfogénica satisfactoria de las malformaciones **disarmónicas**, en las que están subyacentes trastornos complejos, como es el caso de la esclerosis tuberosa.

Como se dijo, las primeras dos semanas y media del desarrollo en el hombre, corresponden al período plástico. En éste, el huevo puede reaccionar de tres maneras a la acción de una noxa: una, con la muerte, lo que se da en casos de acción nociva intensa; otra, restituyendo totalmente el daño gracias a la capacidad totipotente o pluri-

tente de los territorios en este estadio; la otra, con la génesis de malformaciones que afectan la organización general del individuo, como las formaciones dobles y el *situs inversus totalis*. Malformaciones aisladas de los órganos no son posibles en este estadio porque aún no se han formado los esbozos de los órganos.

Al final de la fase crítica, el desarrollo de los órganos indicados en la figura 4 es el siguiente: en el sistema nervioso central, se han desarrollado el telencéfalo, los hemisferios cerebelosos, la comisura blanca anterior y el trígono; en los ojos, el cristalino ha alcanzado la configuración definitiva y se encuentra concluida la transformación del pedículo de la copa óptica en nervio óptico; en los oídos están presentes ya los huesecillos, y las tres partes del oído han tomado entre sí las relaciones del órgano adulto; en el corazón, está concluida la rotación vectorial del bulbo; en el aparato urogenital, en el momento de transición entre la fase crítica y el período restante, ya se ha formado el tabique uorrectal, ha aparecido el metanefros y ha concluido el estadio indiferente de los genitales externos; en el aparato digestivo, ese momento coincide con el de la desaparición de la hernia umbilical fisiológica, y a ello se siguen un crecimiento en longitud y rotación adicionales del intestino y su fijación definitiva; en los pulmones, el momento de transición coincide con el fin de la fase llamada embrionaria, siguen la pseudoglandular, la canalicular y la alveolar; el desarrollo de la extremidad superior precede parcialmente al de las inferiores, las rotaciones de las extremidades tienen lugar después de la fase crítica.

### SERIES TERATOLOGICAS

Se entiende por serie teratológica un conjunto de anomalías que pueden concebirse como variantes de un mismo tipo fundamental. Los miembros de la serie están relacionados entre sí por su forma visible, por su configuración. Para definir una serie, basta por tanto una relación puramente formal. La importancia de este concepto radica en que entre los miembros de la serie también puede existir una relación patogenética y en tal caso pueden ser explicados por la perturbación, de diverso grado, de un mismo proceso. En un extremo de la serie, se tiene entonces la anomalía más tardía y leve, en el otro, la más temprana y grave. El



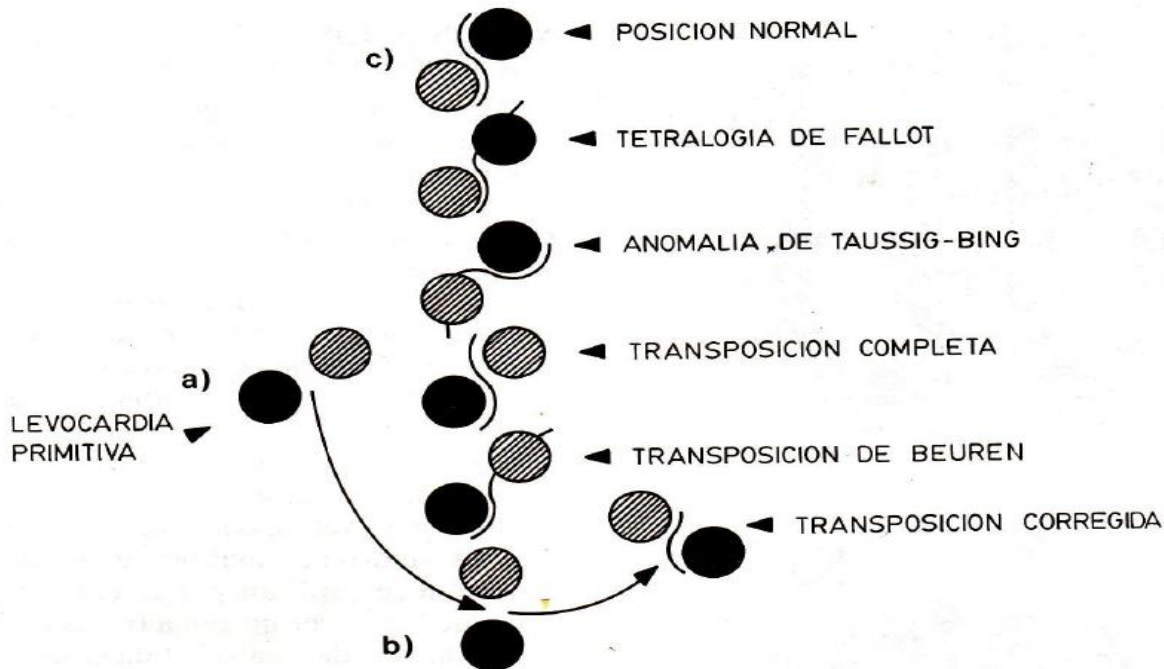


FIGURA 5. Esquema de la serie teratológica (densa) de la transposición arterial. Orificios arteriales vistos desde arriba (círculos negros: aórtico, rayados: pulmonar). Las distintas anomalías se interpretan como detenciones de la rotación vectorial del bulbo: de a) a b) tiene lugar principalmente la migración bulbar hacia la línea media; de b) a c), la rotación (en sentido horario, visto desde arriba).

punto inicial del período teratogénico de la más temprana y el final de la más tardía, definen el período teratogénico de la serie total. La mayor parte de las series teratológicas se caracterizan porque entre dos miembros cualesquiera es concebible una anomalía de transición. Estas series **densas** se presentan así como un espectro casi continuo de anomalías e indican que el proceso subyacente que se perturba es de carácter continuo. Un ejemplo es la serie de malposiciones de los grandes vasos del corazón, entre ellas la transposición arterial, que se explica por detenciones en diverso grado de la rotación vectorial del bulbo (figura 5). Otras series son **discretas**, discontinuas, sin transiciones posibles. Un ejemplo es la de los mellizos monozigóticos en cuanto a la disposición de las membranas: monocoriales monoamnióticas, monocoriales diamnióticas y dicoriales diamnióticas (figura 6). La perturbación consiste aquí en la separación de la masa embrionaria y según el momento en que ocurra se dan las variantes indicadas. La discontinuidad se expresa en que es posible caracterizar cada miembro por números enteros (implícitos en los prefijos). En la

delimitación de las series teratológicas pueden distinguirse dos formas básicas de transformaciones del tipo fundamental: una que corresponde a las transformaciones llamadas **elásticas**, en que se conserva la continuidad y que son topológicamente equivalentes entre sí, y la otra que corresponde a las transformaciones discontinuas, en que se pierde la continuidad y en la que se manifiestan procesos como los de separación, fusión y destrucción (figura 7).

Otros ejemplos de series teratológicas son: en la serie de los pagos: cefalotoracópago - prosopotoracópago - toracópago - esternópago - xifópago; en la de la ciclopía: ciclopía - arrinencefalia - cebocefalia - trígonocefalia; en la de las sirenas: sirenoide - simpodia apodal - monopodal - dipodal; en la de las raquisquisis: meningocele - meningocistocele - meningomieloccele - meningomielocistocele; en la de la disgenesia dorsal del cerebro: agenesia de comisuras-agenesia total del cuerpo calloso-agenesia caudal del cuerpo calloso-hipoplasia del cuerpo calloso.



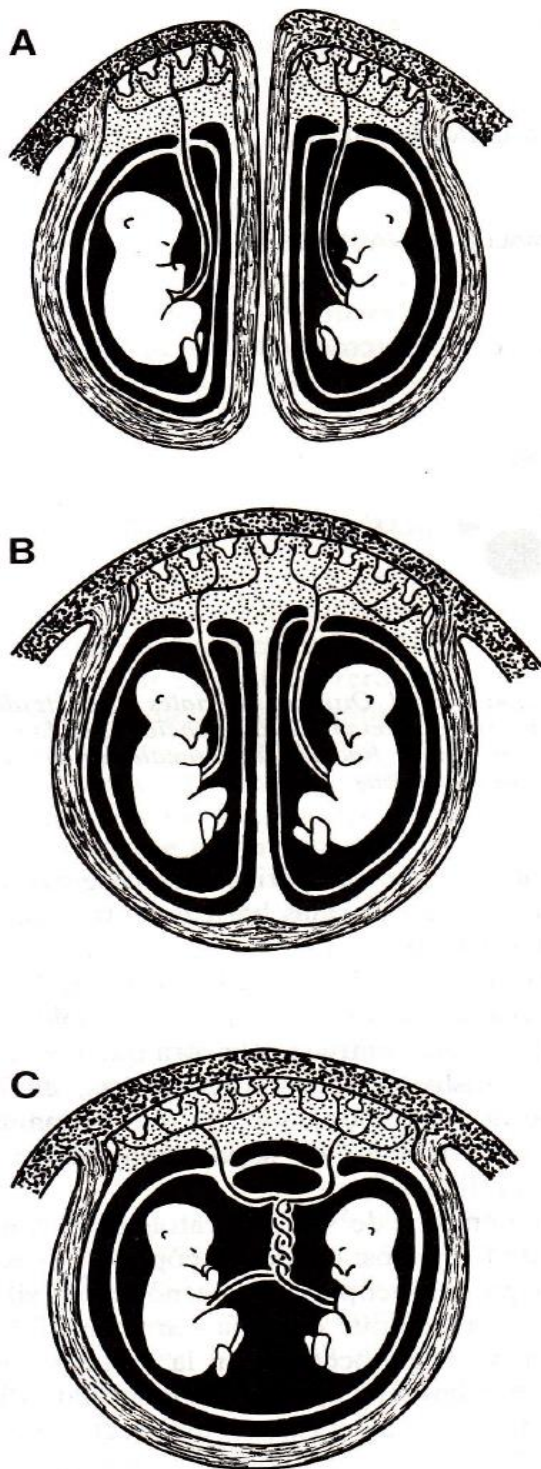


FIGURA 6. Serie teratológica discreta: A) Mellizos mono-  
zigóticos dicoriales diamnióticos (separación de los  
primeros blastómeros), B) monocoriales diamnióticos  
(división del embrioblasto), C) monocoriales monoam-  
nióticos (duplicación del organizador).

### MECANISMOS DE ACCION DE LOS FACTORES GENETICOS

En las alteraciones genéticas se distinguen hoy las mutaciones, que corresponden a las alteraciones puntuales, y las aberraciones cromosómicas, que se subdividen en alteraciones cuantitativas como la trisomía y monosomía, y las cualitativas, entre éstas, las deleciones.

Las alteraciones genéticas puras se manifiestan por lo general en síndromes malformativos, es decir, en complejos de anomalías múltiples. Ello es comprensible, por ejemplo, en las deleciones, en que se pierden múltiples genes, pero no está esclarecido el mecanismo por el que se produce el desequilibrio genético en las alteraciones cuantitativas por exceso, como lo son las trisomías.

Los síndromes malformativos debidos a una mutación se explican por el control poliorgánico que puede ejercer un gen a través de la regulación de la síntesis de una substancia necesaria para el desarrollo de muchos órganos. En principio, esto se supone válido también para la pleiotropía, aunque en este caso no se ha descubierto la supuesta substancia, y por eso el efecto pleiotrópico o poli-fénico aparece como si el gen controlara directamente y por vías distintas el desarrollo de varios órganos. Síndromes pleiotrópicos son, por ejemplo, el de Kartagener, el de Bardet-Biedl y el de la panmielopatía de Fanconi.

Otro conocimiento importante, fundamentado en una base bioquímica, es la explicación del carácter dominante y recesivo de la herencia. Los genes dominantes regulan la síntesis de proteínas estructurales, que participan en la formación de fibras, membranas y otros componentes celulares. Las mutaciones de tales genes condicionan, así también, en el estado heterocigótico alteraciones de la calidad de ciertos tejidos y de la forma de algunos órganos. Típicamente éste es el caso del síndrome de Marfán. Los genes recesivos, en cambio, regulan la síntesis de enzimas. Como, por lo general, basta la mitad de la cantidad normal de una enzima en el organismo, se explica el fenotipo normal en los estados heterocigóticos con una mutación recesiva.

Los síndromes recesivos, al contrario de los dominantes, no se manifiestan en general en malformaciones, sino en alteraciones metabólicas.

Las alteraciones genéticas pueden perturbar las diferentes fases de la organogénesis, en particular la inducción.



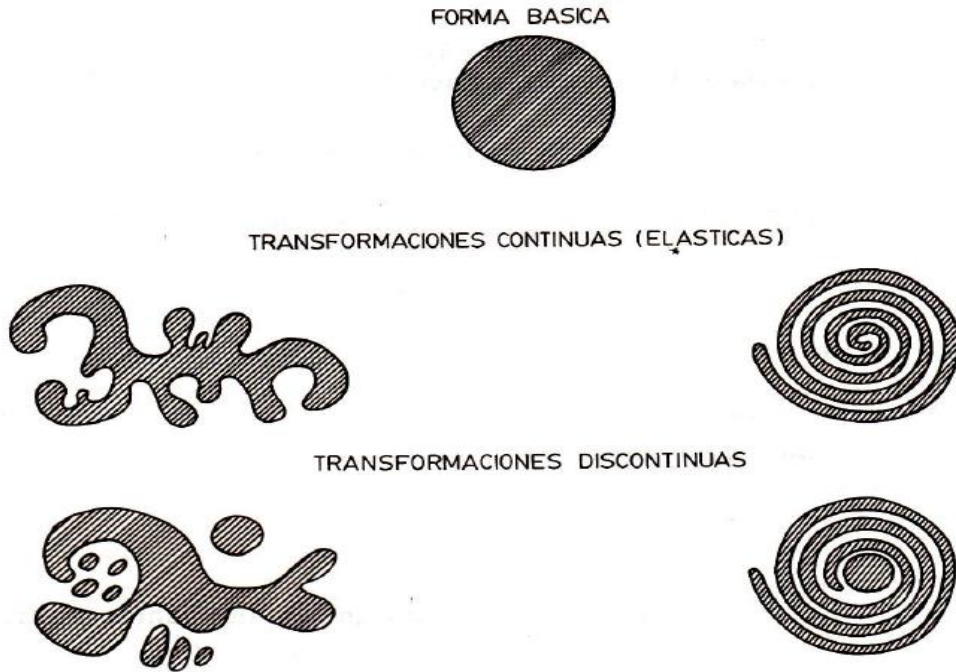


FIGURA 7. Esquema de los dos tipos fundamentales de transformaciones de una forma básica inicial: transformaciones elásticas (topológicamente equivalentes a la forma inicial), transformaciones discontinuas (implican procesos de separación, fusión, etc., véase texto).

### MECANISMOS DE ACCIONES DE LOS FACTORES PERISTALTICOS

Al igual que los factores genéticos, los ambientales pueden actuar en cualquier fase de la organogénesis. El efecto teratógeno depende de la dosis (intensidad) y duración de la acción teratógena y de la fase del desarrollo en que actúa la noxa. En el caso de dos teratógenos que actúen simultáneamente, pueden producirse diversos tipos de efecto: interferencia, sumación, potenciación, exclusión. Hoy se conoce el mecanismo bioquímico a través del cual actúa una parte de los teratógenos del hombre.

Uno de los más importantes es el antagonismo por inhibición competitiva, que se da por ejemplo en las sustancias alquilantes como antagonistas de las purinas y pirimidinas y en la aminopterina y talidomida como antagonistas del ácido fólico. Un efecto similar tienen los teratógenos que disminuyen el nivel del folato, como son los antiepilépticos y el alcohol.

Cuando se analizan los mecanismos bioquímicos en que actúan los teratógenos, se comprueba que, en general, lo hacen en los niveles más complejos, sea en el ácido deoxirribonucleico mismo,

como las radiaciones ionizantes, o en los niveles controlados directa o indirectamente por el material genético (tabla II). Así se entiende el fenómeno de la **fenocopia** que consiste en la imitación de las anomalías que espontáneamente se producen en una especie, por la acción de los teratógenos externos. En este caso, los teratógenos actúan alterando el material genético mismo, con el mismo resultado de una mutación, o alterando otras sustancias que se encuentran en las vías controladas por los genes (figura 8).

Así se entiende también que la acción de los teratógenos externos suela manifestarse como síndromes malformativos y no como anomalías orgánicas aisladas. Este es el caso del síndrome rubeólico, el de la talidomida, el síndrome alcohólico fetal y otros. La embriopatía por talidomida se parece en varios de sus caracteres al síndrome de Holt-Oram, un síndrome de herencia dominante. Sin embargo, en la fenocopia suelen remedarse sólo parcialmente los síndromes genéticos puros. Hoy se acepta que en general las anomalías aisladas de los órganos tienen una etiología multifactorial.



**TABLA II**  
**Nivel Bioquímico de la Acción de los Factores Teratógenos Peristálticos**

Nivel bioquímico	Factor teratógeno
ADN cromosómico (substitución, bloqueo, destrucción, alteración molecular)	Virus, radiaciones ionizantes, sustancias alquilantes (radiomiméticos: busulfán), antibióticos, esteroides
Alteración del ARN mensajero	Virus
Reacciones de transferencia de grupos metilo (síntesis de purina y pirimidina, conversión de aminoácidos), síntesis de ARN	Antimetabolitos (antagonistas del ácido fólico: aminopterin, talidomida), alcohol, antiepilépticos, litio (antagonista del magnesio)
Síntesis de proteínas	Antibióticos
Oxidación fosforilativa	Substancias alquilantes y otras en teratogénesis experimental
Ciclo de Krebs	Teratogénesis experimental
Glicolisis	Substancias alquilantes y otras en teratogénesis experimental
Consumo de glucosa	Teratogénesis experimental (inanición, insulina)
Consumo de oxígeno	Teratogénesis experimental (hipoxia)

Se indican específicamente sólo los teratógenos comprobados en el hombre. Al Dr. A. Foradori (Lab. de Med. Nuclear, Esc. de Medicina, U. Católica) agradezco su valiosa ayuda para la confección de esta tabla.

### CLASIFICACION PATOGENETICA DE LAS MALFORMACIONES CORPORALES

Se trata aquí de malformaciones en que están afectados o la organización general del individuo o los grandes segmentos corporales. Al contrario de las malformaciones aisladas de los órganos, que se estudian en la patología especial, en estas otras malformaciones están comprometidos múltiples órganos y tejidos, y son las que tradicionalmente se tratan en la teratología general.

Patogenéticamente, pueden distinguirse tres grandes grupos: 1) las debidas a una alteración del centro organizador, a las que pertenecen las formaciones dobles (figura 9) y el *situs inversus totalis*; 2) las producidas por una lesión de los induc-

tores primarios, sea el cefálico, como la ciclopía y arrincefalias, o del espinocaudal, como es el caso de la sirenas y sirenoides; 3) las atribuibles a trastornos de la topogénesis, en que se trata de detenciones de los movimientos morfogenéticos de las grandes capas celulares externas y que se acompañan de destrucciones tisulares más o menos extensas. A este grupo pertenecen las grandes disrafias de las líneas dorsal y ventral (tabla III).

La patogenia del *situs inversus totalis* no está esclarecida. Su reproducción experimental en los estadios de blástula y gástrula, hace pensar que la anomalía está determinada en las fases tempranas del desarrollo.

Un problema interesante en las formaciones



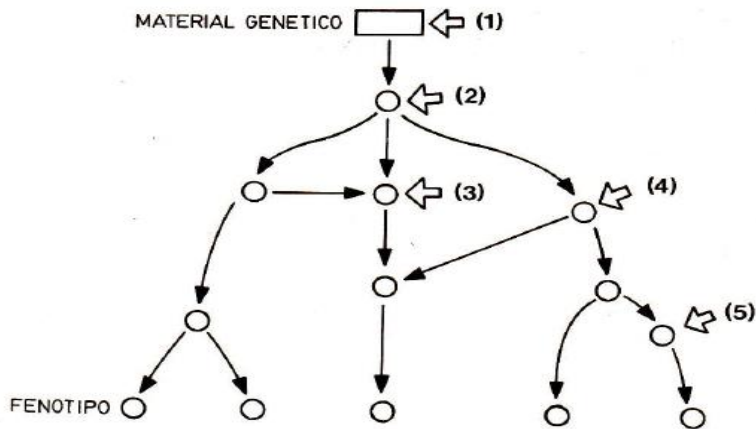


FIGURA 8. Representación esquemática de la fenocopia. Las flechas negras indican las vías (procesos) controladas directa o indirectamente por el material genético, las flechas blancas, los posibles niveles de acción de los teratógenos externos: en (1) y (2) se remedia todo el síndrome malformativo producido por una alteración del material genético, en (3), (4) y (5), sólo parte del síndrome.

dobles unidas asimétricas, es el poder precisar la naturaleza del llamado parásito, en particular si se trata verdaderamente de un organismo o de un teratoma. Hoy se acepta el criterio de hablar de organismo cuando existen órganos axiales, de lo contrario, de teratoma. De hecho, las formas relativamente más frecuentes, la del epignato y del parásito sacro, corresponden a teratomas. El epignato se atribuye a una actividad inductora parcial de la membrana orofaríngea, estructura derivada del inductor cefálico. El parásito sacro tendría su origen en restos de la estría primitiva, una estructura pluripotente.

FORMACIONES DOBLES DISIMETRICAS

FORMACIONES DOBLES MONOSIMETRICAS

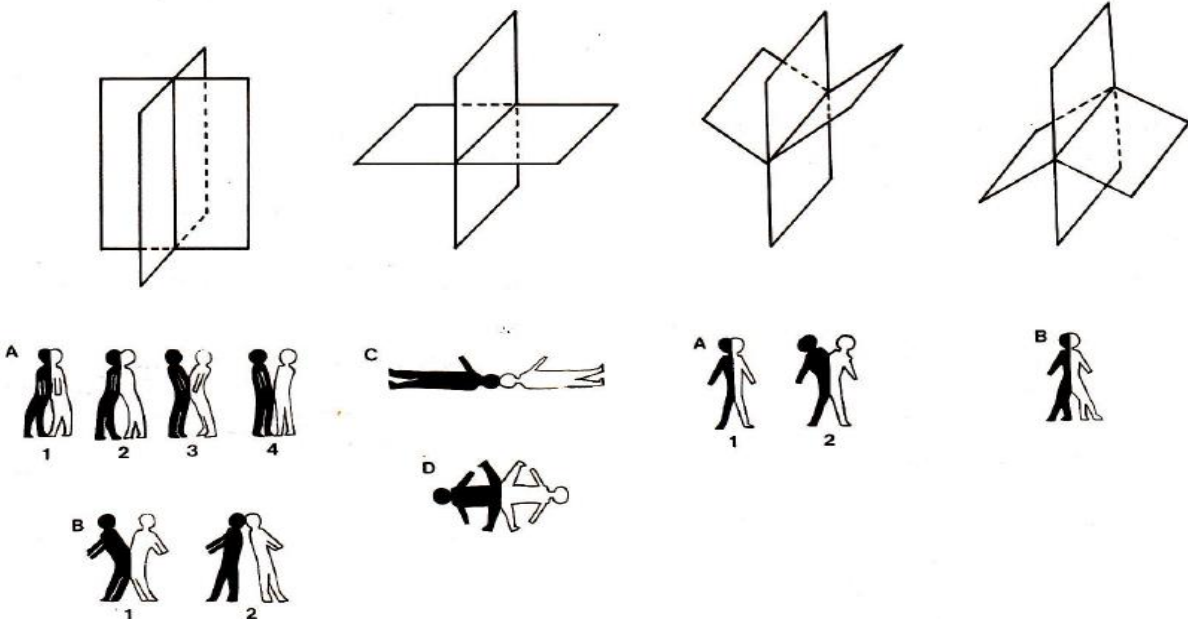


FIGURA 9. Esquema de las formaciones dobles unidas simétricas. A: uniones ventrales, 1: cefalotoracópago, 2: prosopotoracópago, 3: toracópago, 4: onfalópago; B: uniones dorsales, 1: pigópago, 2: craneópago occipital; C: uniones craneales: craneópago parietal; D: uniones caudales: isquiópago. En las formas monosimétricas hay sólo un plano de simetría, A: duplicidad paralela anterior, 1: diprosopo, 2: dicéfalo; B: duplicidad paralela posterior (dipigo).



**TABLA III**  
**Clasificación Patogénica de las Malformaciones Corporales**

**A. ALTERACIONES DEL CENTRO ORGANIZADOR**

1. Duplicación completa: formaciones dobles separadas
  - a. Simétricas (gemelos iguales)
  - b. Asimétricas (gemelos monozigóticos desiguales): acardios (acéfalo, acormo, amorfo)
2. Duplicación incompleta: formaciones dobles unidas
  - a. Simétricas (duplicidades simétricas): pagos
  - b. Asimétricas (duplicidades asimétricas): autosito y parásito (Epignato. Parásito sacro. Notomelo. F en feto)
3. Situs inversus totalis

**B. LESIONES DE LOS INDUCTORES PRIMARIOS**

1. Lesión del inductor cefálico: ciclopía y arrinencefalias
2. Lesión del inductor espinocaudal: sirenas y sirenoides

**C. TRASTORNOS DE LA TOPOGENESIS**

1. Disrrafias dorsales: craneosquisis y raquisquisis
2. Disrrafias ventrales: fisura esternal, gastrosquisis, onfalocelo, extrofia vesical.

**BIBLIOGRAFIA**

1. Chuaqui, B.: Algunas nociones de patomorfología general de las malformaciones. Cuad. Chil. Cir. 20:275-279, 1976.  
*Publicación que contiene parte de las ideas expuestas en el presente trabajo y referencias bibliográficas de trabajos clásicos.*
2. Willis, R.A.: The borderland of embryology and pathology, 2nd.Ed. Butterworths. London. 1962.  
*Obra clásica y general de teratología humana, en que se tratan las malformaciones en estrecha relación con la embriología.*
3. Spemann, H.: Embryonic development and induction. Hafner Pub. Co., New York. 1967.  
*En esta obra Spemann expone en forma resumida y sistemática su contribución en el campo del desarrollo e inducción embrionaria. La publicación tiene cerca de 400 páginas, está debidamente ilustrada y contiene una cuantiosa bibliografía. (Hans Spemann: distinguido con el Premio Nobel de Medicina en 1930).*
4. Balinsky, B.J.: Introducción a la embriología, 2ª ed. Ediciones Omega, S.A. Barcelona.  
*Excelente texto de embriología básica con muy buenos capítulos sobre inducción y movimientos morfo-genéticos.*
5. Moscona, A.: Rotation-mediated histogenetic aggregation of dissociated cells. Exper. Cell Res. 22: 455-457, 1963.
6. Wolpert, L.: Positional information, pattern formation, and morphogenesis. En: T.G. Connely, L.L. Brinkley, B.M. Carlson (editores): Morphogenesis and pattern formation. Pag. 5-20. Raven Press. New York. 1981.  
*Excelente trabajo sobre el problema de la llamada información de posición. La monografía contiene además diversos trabajos de interés en teratología basados en la embriología experimental moderna.*
7. Mainhardt, H.; Gierer, A. Applications of a theory of biological pattern formation based on lateral inhibition. J. Cell Sci. 15:321-346, 1974  
*En este trabajo se expone un modelo físico-químico para explicar la génesis de la forma. El modelo está basado en la ecuación de difusión, y en él se suponen dos sustancias difusibles (un activador el morfógeno, y un inhibidor). Una versión resumida y simplificada se encuentra en Scient. Amer., Dec., 1974 (A.Gierer).*
8. Saxén, L.: Defective regulatory mechanisms in teratogenesis. Internat. J. Gynecol. & Obstet. 8:798-804, 1970.  
*Basándose en la embriología experimental moderna se ilustran las probables fases de la organogénesis, sus principales trastornos y las anomalías a que éstos darían origen.*
9. Zamorano, L.: Chuaqui, B.: Teratogenetic periods

*Trabajo ya clásico sobre la reagrupación de células previamente disociadas como manifestación de las afinidades celulares selectivas.*



for the principal malformations of the central nervous system. Virchows Arch. A Path. Anat. and Histol. 384 1-18, 1979.

*Este trabajo puede servir de ejemplo de la aplicación-sistemática del método morfológico para determinar los períodos teratogénicos. Incluye el análisis de la craneosquisis y raquisquis.*

10. Poswillo, D.A.: Mechanisms and pathogenesis of malformation. Brit. Med. Bull. 32:59-64, 1976.  
*En este trabajo se da una visión general acerca de la patogenia y en particular de los mecanismos de acción de los teratógenos en el hombre.*