

SIMPOSIO

MALFORMACIONES CONGENITAS

I INTRODUCCION

MARIO GONZÁLEZ-RAMOS *

A medida que las enfermedades infecciosas y nutricionales son mejor entendidas, manejadas y controladas, las malformaciones congénitas, cualesquiera que sean sus causas, asumen mayor significación en la práctica médica. Estas alteraciones pueden definirse, de acuerdo con Carter¹ como anomalías estructurales presentes al nacimiento y atribuibles a alteraciones del desarrollo. Este concepto, limitante, queda englobado dentro del contexto mucho más amplio de los "defectos de nacimiento", que incluye, además de las malformaciones anatómicas, a las aberraciones congénitas del metabolismo, las diferentes formas de enfermedad

mental, las alteraciones nutricionales, y otras.

En México no existen estadísticas confiables en relación con el problema que se trata, pero dada la naturaleza de éste se pueden estudiar estadísticas elaboradas en otras naciones, a condición de que se tengan presentes la etnicidad y los factores ambientales propios de este país.

De acuerdo con tales estadísticas se considera que: *a)* Solamente se conocen de 30 a 35 por ciento de las causas de las malformaciones congénitas.² *b)* El 25 por ciento de éstas son debidas a alteraciones genéticas, y el 10 por ciento restante a factores ambientales, físicos, biológicos o químicos; sean estos últimos extrínsecos o intrínsecos. *c)* Dentro del amplio porcentaje (65 por ciento) en que se ignora la causa, deben existir funda-

* Académico numerario. Hospital Infantil de México.

mentalmente factores poligénicos y ambientales, que poco a poco se irán aclarando a condición de que, como lo señala Wollam,³ "la búsqueda de la etiología de las malformaciones congénitas se haga en aquellos puntos donde el gen encuentra en el medio ambiente, esto es, en el habitat materno, en la unidad feto-placentaria, en la relación placenta-útero, y donde la célula embrionaria encuentra a sus vecinas y, finalmente, quizá el punto de mayor importancia, a nivel de la membrana nuclear, donde los núcleos de las células embrionarias se encuentran con su citoplasma".

El que esa incógnita de 65 por ciento se va aclarando a base de estudios clínicos, queda probado por el hallazgo de Jones y col.,^{4, 5} quienes recientemente han descrito, en hijos de mujeres con alcoholismo crónico, defectos craneofaciales, defectos de los miembros y defectos cardiovasculares, además de peso subnormal al nacimiento y retardo del desarrollo. Estos niños presentan serios problemas de adaptación respiratoria y, cuando menos uno de los once casos descritos, tuvo problemas de adaptación bioquímica, con manifestaciones de hipoglicemia, hipocalcemia e hiperbilirrubinemia. No es ilógico pensar que muy pronto, en nuestro país, encontraremos casos semejantes entre los hijos de mujeres adictas a la ingestión diaria de bebidas fermentadas del tipo del pulque.

Finalmente, debemos señalar que para valorar la acción teratogénica de medicamentos y drogas habrá que tener en cuenta los siguientes principios:³ a) Cuando un mamífero embarazado es expuesto a un agente teratogénico, el tipo de malformación producida y la frecuencia de la misma están determinados por dos fac-

tores principales: el tamaño de la dosis y el momento en que se administró durante el embarazo. Este último factor, *the timing*, es el más importante. b) Los agentes teratogénicos no pueden producir malformaciones congénitas cuando se administran antes de la implantación del blastocisto. c) Las malformaciones producidas no son específicas.

Cerrando esta breve introducción, recordemos lo que Sir Thomas Brown, en el siglo XVII, escribió en *Religio Medici* y el comentario que al respecto hace Lowe:⁶ "Cada hombre es algunos meses mayor de lo que cree, porque hemos vivido, nos hemos movido, hemos sido un ser y hemos estado sujetos a la acción de los elementos y las enfermedades, en aquel otro mundo, el verdadero microcosmos, el vientre de nuestra madre." Trescientos años más tarde dice Lowe: "Estamos seguros, aunque sea por evidencia indirecta, de que el embrión humano está realmente sujeto a la acción de los elementos y de las enfermedades. La sífilis y la rubeola marcan el comienzo de la historia, las siguen la toxoplasmosis y la infección por citomegalovirus. Entre los elementos, se pueden mencionar las radiaciones ionizantes y agregar una breve lista de drogas con acción teratogénica confirmada: talidomida, aminopterina, andrógenos, progestágenos, estrógenos, cortisona y compuestos yodados." Todo esto es solamente el principio del amplio camino que se abre ante nosotros.

REFERENCIAS

1. Carter, C. O.: *Incidence and aetiology*. En: *Congenital abnormalities in infancy*. Norman, A. P. (Ed.). Filadelfia, F. A. Davis Co., 1963.
2. Wilson, J. S.: *Present status of drugs as teratogens in man*. *Teratology* 7:3, 1973.

3. Woollam, D. H. M.: *The effect of environmental factors on the foetus*. J. Coll. Gen. Prac. 8: Supl. 2:35, 1964.
4. Jones, K. L.; Smith, D. W.; Ulleland, C. N. y Streissguth, A.: *Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers*. Lancet 1:1267, 1973.
5. Jones, K. L. y Smith, D. W.: *Recognition of the fetal alcohol syndrome in early infancy*. Lancet 2:999, 1973.
6. Lowe, C. R.: *Congenital malformations and the problem of their control*. Brit. Med. J. 3: 515, 1972.

II MALFORMACIONES CONGENITAS Y AMBIENTE FISICO Y BIOLOGICO

BLANCA RAQUEL ORDÓÑEZ *

El proceso de transformación del óvulo fecundado a feto comúnmente se lleva a cabo dentro de un ambiente óptimo; sin embargo, factores biológicos, físicos y químicos pueden interferir y ocasionar que este desarrollo tenga lugar en un medio hostil. El ambiente negativo puede tener una acción directa sobre el feto, o bien indirecta, aún antes de la gestación, por alteraciones genéticas, las cuales son tratadas en otro capítulo de esta mesa redonda.

Por lo que se refiere al daño directo que diversos agentes ambientales pueden llegar a producir en el producto de la concepción, variará según la época del embarazo en el que actúen estos factores, pero también según las características del agente agresor de que se trate, ya que, como es sabido, aún en la misma semana del embarazo se puede ocasionar diferente acción teratogénica.

A este respecto, valdría la pena diferenciar dos tipos de anormalidades que el ambiente negativo puede causar al pro-

ducto durante la gestación: las malformaciones congénitas y las alteraciones prenatales. Las primeras son producto de una acción teratológica, con interferencia en la organogénesis, la que tiene lugar de la segunda a la décima o duodécima semana después de la concepción; en tanto que las segundas ocurren después de este periodo, cuando se ha completado la organogénesis, en el último semestre del embarazo.

Los conocimientos actuales sobre la acción directa de los factores ambientales negativos, de cualquier índole, en la producción de las malformaciones congénitas, son aún muy limitados. Cuantitativamente, es mayor lo desconocido que lo que se ha podido precisar y mucho de lo que se comenta y discute en la actualidad aún ha de demostrarse.

En principio, es más satisfactoria la idea de que todo agente nuevo introducido por el propio hombre con su tecnología moderna puede ser nocivo; pero quizá no en pocas ocasiones se ha perdido el contacto con la realidad científica. En este trabajo se procurará eliminar todo lo que se ha sugerido como probable, limi-

* Académico numerario. Miembro del Consejo Técnico de la Subsecretaría de Mejoramiento del Ambiente.

Cuadro 1 Enfermedades virales y embarazo

Malformaciones congénitas *	Primoinfección por virus de la rubeola
	Primoinfección por citomegalovirus
	Primoinfección por virus coxsackie
	Virus de herpes simple
Infección prenatal o neonatal *	Primoinfección por virus de herpes zoster
	Primoinfección por virus de la viruela
	Virus de la vacuna
	Primoinfección por virus del sarampión
	Primoinfección por poliovirus
Mayor susceptibilidad y enfermedad más grave en la mujer embarazada	Primoinfección por virus coxsackie
	Primoinfección por virus de la parotiditis
	Virus de la hepatitis
	Primoinfección por poliovirus
	Virus de la influenza
Ningún efecto particular	Primoinfección por virus de la viruela
	Virus ECHO
	Adenovirus
	Virus de infecciones respiratorias agudas

* Con posibilidad de aborto o mortinato si es muy severa la infección.

tándose a lo que ha sido demostrado científicamente aún sabiendo que, indiscutiblemente, es más importante lo que queda pendiente de estudio que lo que se presenta.

Dentro de los agentes biológicos teratogénicos conocidos, resaltan los virus. Para los fines de esta comunicación conviene revisar los efectos de estos gérmenes en el curso del embarazo (cuadro 1). En relación con la acción sobre el feto, ha sido posible demostrar más fácilmente la infección viral prenatal o neonatal, que las malformaciones congénitas de ese mismo origen. De hecho, como se observa en el cuadro 1, sólo se ha comprobado la acción teratogénica de tres virus: virus de

la rubeola, citomegalovirus y virus coxsackie.

Como es sabido, sólo cuando la infección adquirida en el periodo de la organogénesis produce viremia, puede alcanzar al feto y ocasionar malformaciones congénitas, dependiendo del tipo de virus que le agrede. Si la infección se adquiere después del segundo trimestre del embarazo, puede producir la infección prenatal, según el tipo y virulencia del germen, la respuesta inmunológica de la madre y el papel de la placenta.

Como se aprecia en el cuadro 1, otros virus no tienen una acción directa demostrada sobre el producto de la concepción, pero sí sobre la mujer embarazada y, dependiendo de la agresión que ésta sufre, indirectamente dañará o no al feto.

Una consideración general, aplicable a la mayoría de los virus, se resalta en este mismo cuadro: las malformaciones congénitas o la infección prenatal, solamente son posibles cuando existe viremia en la madre y ésta generalmente ocurre al primer contacto con el germen, es decir, durante la primoinfección.

En nuestro país, la mayoría de las primoinfecciones virales se presentan durante la niñez, ya que los malos hábitos higiénicos, el hacinamiento y las pésimas condiciones de saneamiento, favorecen la diseminación de los virus que se transmiten tanto por vía digestiva (poliovirus, coxsackie, ECHO, virus de la hepatitis y otros), como por vías respiratorias (citomegalovirus, virus de la rubeola, del sarampión, de la parotiditis y otros más).

Estas circunstancias tan particulares de los países en vías de desarrollo, en cierta forma resultan favorables, ya que permiten que sea muy reducido el número de mujeres adultas susceptibles a los procesos

virales generalizados.¹ Es decir, que para establecer el riesgo a que está sujeta una población materna, necesariamente han de realizarse investigaciones epidemiológicas que establezcan, en base a estudios serológicos, el grado de protección de las mujeres embarazadas en cada lugar.

El virus de la rubeola es quizá el más conocido por sus efectos teratogénicos. Estos se presentan principalmente cuando la madre adquiere la primoinfección dentro del primer trimestre del embarazo. La paciente puede presentar síntomas o no, pero como la viremia ocurre siempre que existe primoinfección, la probabilidad del daño al producto es la misma siendo aquélla aparente o inaparente.

Un análisis exhaustivo de las mejores investigaciones llevadas a cabo, con observaciones de los casos por 3 y 4 años, ha establecido el riesgo máximo de un feto cuya madre ha tenido esta primoinfección rubéolica² (cuadro 2). El riesgo máximo de un feto cuya madre ha sufrido rubeola dentro de las 12 primeras semanas, tanto de aborto como de nacidos muertos, es de 14.2 por ciento; las probabilidades de malformaciones congénitas

serias o mínimas, con producto vivo, demostradas al nacimiento o en el curso de los cuatro primeros años de vida, alcanzan 28 por ciento; es decir, 42.2 por ciento, o sea poco menos de la mitad de los productos de una madre con primoinfección comprobada, pueden tener consecuencias de magnitud variable. Si la madre adquirió la enfermedad en la 13a. semana del embarazo o después, el riesgo del producto es de 7 por ciento en total, siendo el de aborto o mortinato de 2.9 por ciento, y el de malformaciones congénitas en nacidos vivos de 4.1 por ciento. Como se ve, el peligro de la primoinfección en el segundo trimestre del embarazo es mucho menor; además, según Hardy, las manifestaciones son más discretas y parecen debidas más a la infección viral crónica que a efectos estrictamente teratogénicos.³

Las malformaciones congénitas más frecuentemente observadas en estos niños son, por orden progresivo de frecuencia: sordera, cardiopatía (principalmente persistencia del conducto arterioso y estenosis de la válvula pulmonar), retardo psicomotor, cataratas, púrpura trombocitopénica y glaucoma.⁴

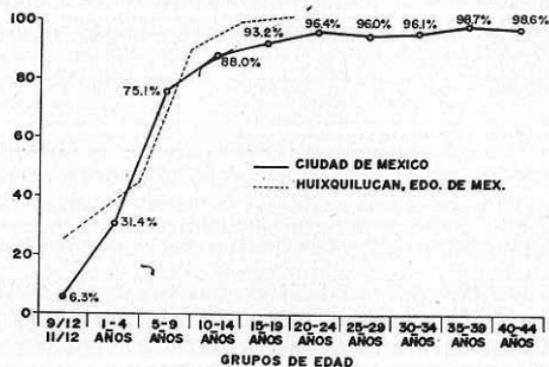
Como ha sido comentado en otras ocasiones, la frecuencia de malformaciones congénitas de origen rubéolico es baja en nuestro país, en virtud de que son muy elevadas las tasas de primoinfección en la niñez y de reinfección en todos los grupos de edad, lo que hace que la inmunidad de la mujer adulta sea elevada,⁵ según lo demuestran estudios de la autora en el medio urbano⁶ y los de la Universidad de Wisconsin en el medio rural⁷ (figura 1).

Tanto citomegalovirus como virus coxsackie pueden causar malformaciones con-

Cuadro 2 Riesgo máximo de un feto cuya madre ha sufrido primoinfección rubéolica

Primoinfección entre las 0 y 12 semanas de embarazo		Primoinfección después de la 13 semana del embarazo	
Aborto o nacidos muertos	14.2%	Aborto o nacidos muertos	2.9%
Malformaciones congénitas demostrables al nacimiento o en el curso de los 3 ó 4 primeros años	28.0%	Malformaciones congénitas demostrables al nacimiento o en el curso de los 3 ó 4 primeros años	4.1%
Total	42.2%	Total	7.0%

% DE PROTECCION



1 Niveles de anticuerpos inhibidores de la hemaglutinación en la Ciudad de México y en Huixquilucan, Edo. de México.

génitas durante la primoinfección de la madre. Al parecer, y aunque en México no se hayan hecho estudios epidemiológicos específicos, las infecciones son altamente prevalentes en la niñez y, como en el caso de la rubeola, muy probablemente de esta manera queda protegida la población materna de la primoinfección.

Las malformaciones congénitas atribuidas a la infección por citomegalovirus son: coriorretinitis, microcefalia, hidrocefalia, calcificación intracraneal y algunas manifestaciones como sordera y retraso mental,⁸ además de las manifestaciones asociadas a las infecciones prenatales y neonatales.

Los virus coxsackie, especialmente los del tipo B 3 y B 4, pueden originar malformaciones congénitas, sobre todo cardiovasculares,⁹ muy diferentes de las manifestaciones de miocarditis o pancarditis prenatales, o bien neonatales, adquiridas por infección intrahospitalaria¹⁰ y que al parecer son mucho más frecuentes que las malformaciones congénitas.¹¹

Toxoplasma gondii y *Treponema pallidum* han sido descritos como causantes

de malformaciones congénitas. Sin embargo, con toda seguridad el treponema y muy probablemente el toxoplasma no causan daños teratológicos en virtud de que es necesaria la presencia de la placenta para el paso de ambos gérmenes y por lo tanto, la infección sería después de la organogénesis, ocasionando alteraciones prenatales más bien que malformaciones congénitas.¹²

La triada clásica de daño fetal por toxoplasma: coriorretinitis, hidrocefalia y calcificación cerebral, ha sido descrita por numerosos autores. Otros investigadores conceden mucha importancia al retardo mental ocasionado por este parásito,^{13, 14} en tanto que algunos más no le dan mayor importancia como causante de este problema.¹⁵ Así mismo es controvertible si sólo la primoinfección de la madre puede producir daño al feto o aun también las reinfecciones.¹⁶⁻¹⁹ Lo que es un hecho comprobado es la elevada frecuencia de la parasitosis en la población, en todas las épocas de su vida, especialmente en los países subdesarrollados. En México, sobresalen los estudios sobre fre-

Cuadro 3 Incidencia de toxoplasmosis prenatal en diversos países

País	Autor	Incidencia ‰
E.U.A.	Sever	0.25 o +
Suecia	Holmdahl	0.20 o +
Francia	Couvreur	1.0
E.U.A.	Alford	2.0
Alemania	Kräubig	5.0
Austria	Thalhammer	6.0 a 7.0
México	Roch	18.3

Fuente: Stevenson, R. E.¹²

cuencia de la enfermedad llevados a cabo por Roch, así como los de Palomino Dena, quien describiera el primer caso de coriorretinitis por toxoplasma en México.²⁰⁻²² En particular, la frecuencia de toxoplasmosis prenatal es, al parecer, más alta en México que en otros países desarrollados (cuadro 3). Así, mientras en México Roch describe casi 2 por ciento de toxoplasmosis ocular clínica en nacidos vivos del Distrito Federal, en otros países esta frecuencia ha sido de 2 a 10 veces menor que la mencionada. Es indiscutible que el daño por este parásito, llámese malformaciones congénitas o toxoplasmosis prenatal, es importante. Sin embargo, aún falta mucho por descubrir en cuanto a su patogenia, epidemiología y terapéutica.

Entre los agentes físicos que producen daño congénito más estudiados resaltan las radiaciones. El conocimiento de su acción se ha obtenido a través del estudio de la población materna expuesta a las radiaciones atómicas en Hiroshima y Nagasaki, y del análisis de los datos colectados por el daño yatrógeno ocasionado por el uso médico indiscriminado de las radiaciones en épocas en que se desconocía su acción dañina.

Las malformaciones congénitas indiscutiblemente producidas por las radiaciones, entre la 6a. y la 15a. semanas de embarazo, son la microcefalia y el deterioro mental.^{23, 24} Entre los mejores estudios resaltan los de Wood,²⁵⁻²⁷ llevados a cabo dos decenios después de la explosión de la bomba atómica en Japón, el 6 de agosto de 1945. Han sido examinadas 1 613 personas expuestas *in utero* a dicha explosión, tanto en Hiroshima como en Nagasaki, a los 17 años de edad. En el cuadro 4 se observa la frecuencia con que se halló retardo mental y disminución de la circunferencia cefálica, según la distancia al epicentro de la explosión atómica en ambas ciudades. Ambas alteraciones son significativamente mayores en la población más cercana al sitio de explosión; además, los problemas fueron más frecuentes en la población expuesta durante las primeras semanas del embarazo que en semanas posteriores, lo que habla de daño terato-

Cuadro 4 Desarrollo mental a la edad de 17 años de la población expuesta *in utero* a la explosión atómica de Hiroshima y Nagasaki

Distancia del epicentro (metros)	Porcentaje con retardo mental	Circunferencia cefálica (cm.)	
		Hombres	Mujeres
Hiroshima			
< 1 500	} 5.1	53.9	53.1
1 500 a 1 999		55.1	54.0
3 000 a 4 999	0.6	55.0	54.1
Fuera	1.0	55.1	54.2
Nagasaki			
< 1 500	} 5.0	53.8	53.7
1 500 a 1 999		54.9	54.8
3 000 a 4 999	2.0	54.9	54.3
Fuera	2.2	55.4	54.5

Fuente: Wood, J. W.²⁵⁻²⁷

Cuadro 5 Desarrollo físico a la edad de 17 años de la población expuesta *in utero* a la explosión atómica de Hiroshima y Nagasaki

Distancia del epicentro (metros)	Peso corporal (Kg.)		Estatura (cm.)	
	Hombres	Mujeres	Hombres	Mujeres
Hiroshima				
< 1 500	51.2	46.1	163.4	151.3
1 500 a 1 999	54.2	48.4	165.4	153.9
3 000 a 4 999	53.9	48.6	165.3	153.9
Fuera	54.2	48.9	165.5	153.8
Nagasaki				
< 1 500	50.5	45.6	161.0	151.5
1 500 a 1 999	52.8	50.8	162.3	155.1
3 000 a 4 999	52.4	48.5	163.0	153.5
Fuera	54.9	48.3	166.7	152.9

Fuente: Wood, J. W.²⁵⁻²⁷

lógico. Este mismo autor encontró en el mismo estudio, alteraciones en el desarrollo físico de los individuos expuestos *in utero*, demostradas por el peso corporal y la estatura, según se aprecia en el cuadro 5. De nuevo, ambos índices son significativamente menores en la población más cercana al epicentro de la explosión atómica. En este caso particular no hubo correlación entre el menor desarrollo físico y la época del embarazo.

Algunos autores han sugerido que el riesgo para adquirir leucemia es dos veces mayor en niños cuyos padres recibieron radiaciones atómicas antes de la concepción o cuyas madres las recibieron durante el embarazo;²⁸ sin embargo, otros estudios no lo han llegado a demostrar,^{29, 30} por lo que todavía existe duda de este daño en particular.

Estudios recientes han profundizado los mencionados en relación con la explosión atómica en Hiroshima y Nagasaki. En ellos se precisa la indiscutible acción de la cantidad de radiaciones y se señala que la diferencia de daño hallada entre Hiroshima y Nagasaki se debe a la diversa composición de neutrones y rayos gamma de las dos detonaciones.^{31, 32}

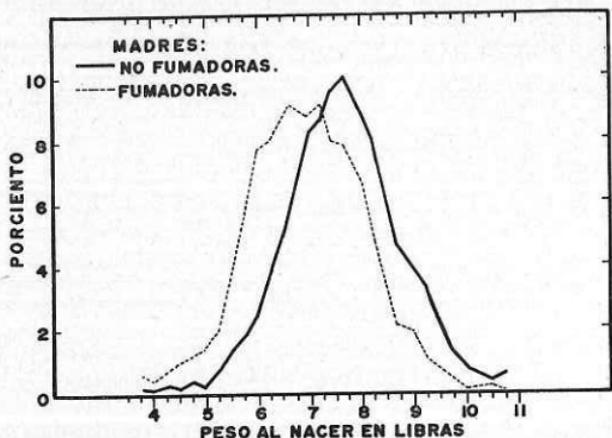
En relación con las radiaciones de aplicación en medicina, Goldstein y Murphy, por una parte, y Zapper, por otra, coinciden en cuanto al daño al sistema nervioso central por la aplicación de rayos X en los primeros meses del embarazo. Estos autores además observaron daños oculares como microftalmia, atrofia óptica y ceguera congénita. Finalmente, habría que resaltar que el yodo radiactivo cruza la placenta, produciendo daño al tiroides del niño al ser captado por la glándula.³³

Otro aspecto que resulta interesante revisar es el de la acción del tabaco sobre el feto. Es de todos conocido que el promedio del peso al nacer es significativamente menor en los hijos de madres que fuman durante el embarazo que en los de no fumadoras (figuras 2 y 3). Así mismo, es más frecuente la prematuridad, según algunos estudios, también la mortalidad neonatal.³⁴⁻³⁶

Al parecer, el problema es independiente de la época del embarazo en que la madre fuma, aunque algunos autores insisten en que si el problema de retraso del crecimiento subsiste aun después del nacimiento, es signo de daño en el primer trimestre del embarazo.³⁷

El posible efecto del tabaco en la producción de malformaciones congénitas ha sido sugerido por varios autores como Lowe,³⁸ Ravenholt,³⁹ Beau⁴⁰ y Corneli y Kato.⁴¹ La posible acción teratogénica del

2 Distribución porcentual del peso al nacer cuando la madre del producto no fuma durante el embarazo comparativamente con la que fuma 20 o más cigarrillos al día. Fuente: MacMahon.³⁴

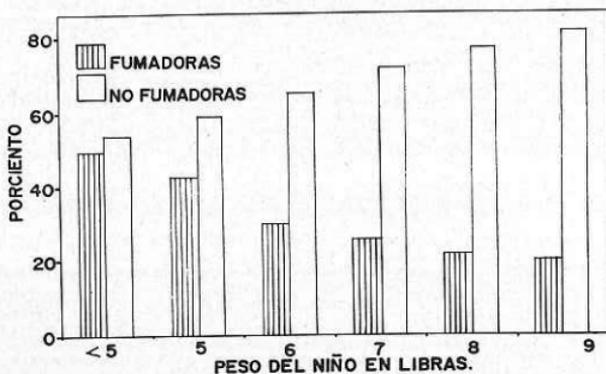


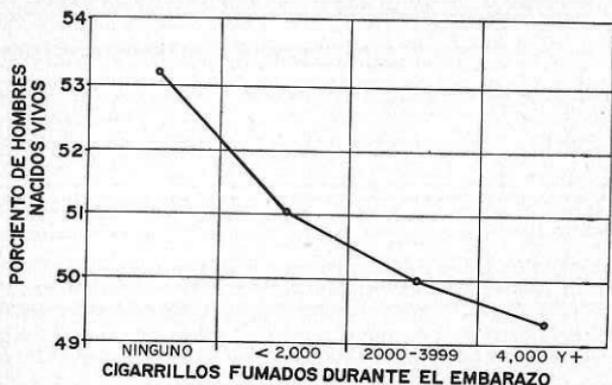
tabaco es atribuible al monóxido de carbono que se inhala al fumar y a la hipoxia resultante.⁴² En esta acción, posiblemente, la nicotina pudiera contribuir con vasoconstricción agregada.⁴³ La mayor parte de los autores llegan a estas conclusiones en base a los resultados de sus investigaciones experimentales, al desarrollar malformaciones congénitas en animales expuestos a atmósferas con monóxido de carbono.⁴⁴ La acción de este gas en sí o del consumo de cigarrillos, en humanos, en cuanto a malformaciones congénitas se

refiere, todavía no se ha podido demostrar completamente.⁴⁵

Por otra parte, Ravenholt,³⁹ en un estudio bastante serio, ha indicado una menor frecuencia de niños varones conforme más fuma la madre durante el embarazo (figura 4), lo que atribuye a un daño selectivo de algunas células somáticas embrionarias, que produce una supervivencia desigual de acuerdo con el sexo. Otro hecho más ha sido señalado por Butler,⁴⁶ el cual presenta algunas pruebas de daño intelectual a la edad de 7 años, en los

3 Peso de los niños al nacer según hábito tabáquico de sus madres. Fuente: Russell, C. S.³⁵





4 Correlación entre tabaquismo de la madre y sexo de los nacidos vivos (2 023 niños). Fuente: Ravenholt, R. T.³⁹

niños cuyas madres fumaron durante el embarazo. Cabe señalar que este estudio al parecer tiene gran validez científica. Finalmente, se ha atribuido al tabaquismo de la madre durante el embarazo, parte de la responsabilidad del incremento de las leucemias, especialmente en niños de 3 y 4 años de edad,³⁹ mas esta afirmación no deja de ser todavía una simple especulación.

Como se decía, todos estos efectos del tabaco son atribuibles al monóxido de carbono. La producción experimental de malformaciones congénitas por este gas en animales es un hecho incontrovertible que hace meditar en otras fuentes productoras de él, que aunque obviamente nunca tendrán la importancia del tabaco, conforme aumenta la tecnología moderna también habría que considerar; como ejemplo se podría citar al monóxido de carbono producido por los vehículos de motor.

Si se acepta que los problemas que suscita el monóxido de carbono en el feto son, como señala Astrup,⁴² atribuibles a la depresión del oxígeno y por lo tanto a la hipoxia, en esta revisión se debe incluir otro factor ambiental que actúa en este sentido, la altura. Varios autores,

como el propio Astrup,⁴⁷ Grahn y Kratchnan⁴⁸ y Lichty,⁴⁹ atribuyen el menor peso de los recién nacidos y el mayor índice de prematuridad, que se observan en lugares más altos, a la hipoxia por la menor concentración de oxígeno ambiental en comparación con el nivel del mar.

Estas diferencias de peso del recién nacido según la altitud de las poblaciones han sido particularmente estudiadas en Colorado⁴⁹ y en Perú.⁵⁰

Todos estos datos obligan a reflexionar sobre el riesgo de hipoxia al que pudieran estar sujetos los fetos en la ciudad de México, al menos teóricamente, por la suma del efecto de la altura, el tabaquismo, el número cada vez mayor de automóviles circulantes y la frecuencia de anemia en la población de escasos recursos. Es esta una consideración hipotética que obviamente necesita meditar y analizarse a través de estudios epidemiológicos serios.

Se ha intentado hacer una rápida revisión de lo que hasta la fecha se ha demostrado o se está tratando de demostrar en cuanto al ambiente físico y biológico y las malformaciones congénitas. Como se observa, toda esta información dista mucho de ser satisfactoria. Se requieren más es-

tudios, una gran parte de ellos de índole epidemiológico. La realización en México de algunas de estas investigaciones epidemiológicas es factible y de utilidad práctica; por ejemplo, las encuestas serológicas en la población femenina adulta para conocer el riesgo real de malformaciones congénitas por enfermedades virales y por toxoplasmosis; la acción de la altura sobre el feto, según algunas constantes; los niveles de carboxihemoglobina que se alcanzan en esta ciudad entre fumadores y no fumadores, según la densidad del tránsito de vehículos, y otras más.

Vamos a iniciar en breve algunas de estas investigaciones, pero es indiscutible que otros especialistas: ginecólogos, pediatras, oftalmólogos, neurólogos, y demás, deben adentrarse en el campo de la epidemiología y desarrollar sus propios estudios que permitan conocer lo que está ocurriendo en nuestro país.

REFERENCIAS

- Ordóñez, B. R.: *Enfermedades virales y embarazo*. En: *Complicaciones médicas del embarazo*. Asociación Mexicana de Ginecología y Obstetricia. México, Impresiones Modernas, 1972.
- Cockburn, D. M.: *World aspects of the epidemiology of rubella*. International conference on rubella immunization, Bethesda, National Institutes of Health, 1969.
- Hardy, J. B.: *Adverse fetal outcome following maternal rubella after the first trimester of pregnancy*. J. A. M. A. 207:2424, 1969.
- Cooper, L. Z.: *Rubella. A preventable cause of birth defects. Birth defects: Original article series*. The National Foundation 7:23, 1968.
- Ordóñez, B. R.: *Rubeola*. En: *Manual sobre enfermedades transmisibles*. México, Publicación Técnica No. 1 de la S.S.A. 1972, p. 226.
- Ordóñez, B. R.: *Frecuencia de la rubeola en México*. Investigación epidemiológica. GACETA MÉDICA DE MÉXICO 99:1163, 1969.
- Golubjatnikov, R.: *Encuesta serológica en Huixquilucan*. Medicina Preventiva y Laboratorio de Higiene de la Universidad de Wisconsin, 1969.
- Stern, H.: *Cytomegalovirus infection in the newborn and in early childhood*. Lancet 2: 1268, 1965.
- Gordon, C.: *Maternal virus infection and congenital anomalies*. Arch. Environ. Health 21:362, 1970.
- Brown, G. C.: *Serologic evidence of coxsackie virus etiology of congenital heart disease*. J. A. M. A. 199:183, 1967.
- Javett, S. H. L.: *Myocarditis in the newborn infant*. J. Pediat. 48:1, 1956.
- Stevenson, R. E.: *The fetus and newly born infant. Influences of the prenatal environment*. San Luis, The C. V. Mosby Co., 1973.
- Saxon, S. A.: *Intellectual deficits in children born with subclinical congenital toxoplasmosis. A preliminary report*. J. Pediat. 82:792, 1973.
- Stern, H.: *Microbial causes of mental retardation. The role of prenatal infections with cytomegalovirus, rubella virus and toxoplasma*. Lancet 2:443, 1969.
- Labzoffsky, N. A.: *A survey of toxoplasmosis among mentally retarded children*. Canad. Med. Ass. J. 92:1026, 1965.
- Feldman, H. A.: *Congenital toxoplasmosis*. New Engl. J. Med. 269:1212, 1963.
- Chalhammer, O.: *Congenital toxoplasmosis*. Lancet 1:23, 1962.
- Sharf, M.: *Latent toxoplasmosis and pregnancy*. Amer. J. Obstet. Gynecol. 111:349, 1973.
- Kimball, A.: *The role of toxoplasmosis in abortion*. Amer. J. Obstet. Gynecol. 111:219, 1971.
- Varela, G. y Roch, E.: *Estudio de toxoplasmosis ocular*. Rev. Inst. Salub. Enf. Trop. 16:2, 1956.
- Varela, G.; Roch, E. y Vázquez, A.: *Virulencia, cultivo, polisacáridos, toxinas y la prueba con una cepa de Toxoplasma gondii*. Rev. Inst. Salub. Enf. Trop. 15:2 1955.
- Roch, E. y Bravo, B. M. A.: *Incidencia de toxoplasmosis congénita en una muestra de 2,186 nacidos vivos de la ciudad de México*. Rev. Inst. Salub. Enf. Trop. 22:3, 1962.
- Plummer, G.: *Anomalies occurring in children exposed in utero to the atomic bomb in Hiroshima*. Pediatrics 10:687, 1952.
- Yamazaki, J. N.: *Outcome of pregnancy in women exposed to the atomic bomb in Nagasaki*. Amer. J. Dis. Child. 87:448, 1954.
- Wood, J. W.: *Mental retardation in children exposed in utero to the atomic bomb in Hiroshima and Nagasaki*. Amer. J. Public Health 57:1381, 1967.
- Wood, J. W.: *The growth and development of children exposed to the atomic bombs in Hiroshima and Nagasaki*. Amer. J. Public Health 57:1374, 1967.
- Wood, J. W.: *In utero exposure to the Hiroshima atomic bomb; an evaluation of head size and mental retardation, 20 years later*. Pediatrics 39:385, 1967.

28. Steward, A.: *Survey of childhood malignancies*. Br. Med. J. 1:1495, 1958.
29. Miller, R. W.: *Effects of ionizing radiation from the atomic bomb on Japanese children*. Pediatrics 41:257, 1968.
30. Miller, R. W.: *Delayed effects occurring within the first decade after exposure of young individuals to the Hiroshima atomic bomb*. Pediatrics 18:1, 1956.
31. Miller, R. W. y Blot, W. J.: *Small head size after in utero exposure to atomic radiation*. Lancet 2:784, 1972.
32. Blot, W. J.: *Mental retardation following in utero exposure to the atomic bomb of Hiroshima and Nagasaki*. Pediat. Radiology 106: 617, 1973.
33. Chapman, E. M.: *The collection of radioactive iodine by the human fetal thyroid*. J. Clin. Endocrinol. Metab. 8:717, 1948.
34. Mac Mahon: *Infant weight and parental smoking habits*. Amer. J. Epidemiol. 82:247, 1966.
35. Russell, C. S.: *Some effects of smoking in pregnancy*. J. Obstet. Gynaecol. Br. Commonw. 73:742, 1966.
36. Frazier, T. M.: *Cigarette smoking and prematurity: a prospective study*. Amer. J. Obstet. Gynecol. 81:988, 1961.
37. Editorial: *Smoking hazards to the fetus*. Br. Med. J. 1:369, 1973.
38. Lowe, C. R.: *Effect of mother's smoking habits on birth weight of them-children*. Br. Med. J. 2:673, 1959.
39. Ravenholt, R. T.: *Effects of smoking upon reproduction*. Amer. J. Obstet. Gynecol. 96: 267, 1966.
40. Beau, A.: *Du rôle de l'intoxication oxy-carbonee gravidique dans le genèse des encéphalopathies néonatales*. Arch. Franc. Pédiat. 13:130, 1956.
41. Corneli, F.: *Contributo sperimentale all'azione teratogena dell'ossido di carbonio nei mammiferi*. Ortop. Traumatol. 23:261, 1955.
42. Muller, G. L.: *Intrauterine death of the fetus due to accidental carbon monoxide poisoning*. New Engl. J. Med. 252:1075, 1955.
43. Astrup, P.: *Effect of moderate carbon monoxide exposure on fetal development*. Lancet 2:1220, 1972.
44. Haddon, W.: *Smoking and pregnancy: Carbon monoxide in blood during gestation and at term*. J. Obstet. Gynecol. 18: (3), 1961.
45. Ingalls, T. H.: *Mostrosities induced by hypoxia*. New Engl. J. Med. 259:558, 1958.
46. Butler: Citado en: Cole, P. V.: *Smoking during pregnancy and its effects on the fetus*. J. Obstet. Gynaecol. Commonw. 79:782, 1972.
47. Astrup, P.: *Some physiological and pathological effects of moderate carbon monoxide exposure*. Br. Med. J. 4:447, 1972.
48. Grahm, D. y Kratchnan: Amer. J. Hum. Genet. 15:329, 1963.
49. Lichty, J. A.: *Studies of babies born at high altitude*. Amer. J. Dis. Child. 93:666, 1957.
50. Kruger, H. y Arias, S.: *The placenta and the newborn infant at high altitudes*. Amer. J. Obstet. Gynecol. 106:586, 1970.

III MEDICAMENTOS: SU USO Y ABUSO

ENRIQUE DULANTO GUTIÉRREZ *

El advenimiento de un hijo deseado es causa de inconmesurable alegría en el hogar. La historia de la humanidad relata los cuidados especiales que diferentes grupos humanos han prodigado a la madre durante el embarazo y el parto, a fin de lograr que éste se realice en forma feliz. Si la serie de actitudes de tipo higiénico, médico, social, religioso y emocional ins-

tituidas con este motivo, hoy nos parecen ridículas, o en el mejor de los casos cándidas por inoperantes, no dejan de ser muestras válidas de lo que el hombre ha hecho para proteger al máximo la salud y la integridad del vástago esperado.

Esta conducta humana es lógica; ayer como hoy, el nacimiento de un niño deforme o anormal, acarrea un sinnúmero de complicaciones sociales y emocionales a los progenitores, así como una muy poca

* Hospital Infantil de México.

promisoria vida al producto que, en el mejor de los casos, sobrevivirá limitado respecto a no pocas de sus funciones físicas, intelectuales y aún emocionales, de acuerdo al número de áreas afectadas por su malformación. Pero quizá su mayor impedimento estará condicionado por la limitación de índole social.

Si en épocas antiguas el alumbramiento de un niño sano era considerado signo de alianza del grupo humano con los dioses, también ocurría lo contrario con aquellos nacidos anormales, quienes en la mayoría de los casos eran y son considerados como evidencia de castigo divino por pecado de los padres; cuando éstos eran personajes importantes y con autoridad sobre su núcleo social, el fenómeno solía interpretarse como castigo no sólo para el dirigente, sino para el pueblo cómplice de él. En otras civilizaciones primitivas, creyeron y siguen creyendo aún, que algunos de estos casos patológicos son, por el contrario, portadores de dones sobrenaturales y los convierten en "objeto" de veneración social, incluso como posibles mediadores entre el grupo y los dioses. Las comunidades humanas con un gran sentimiento esotérico y pensamiento irracional, necesitan creer y vivenciar así estas situaciones.

En la medida que una cultura dependa de un pensamiento racional, esta actitud disminuye porque los valores se depositan en orígenes totalmente diferentes. Si actualmente, pese a los modernos sistemas científicos y al gran cúmulo de técnica que nos facilitan en parte la biología, aún no conocemos el claro origen de muchos de los aspectos hoy motivo de nuestro interés, necesario es aceptar las explicaciones aparentemente extrañas en aquellos grupos culturales. Así desde los primeros casos descritos en las bibliotecas de Azur

y Babilonia, hasta las exégesis de los griegos para las malformaciones y, en concreto, el hermafroditismo y otras de genitales externos, aprendimos que se encuentran plagados de ideas con sentido mitológico y mágico, las cuales conocemos gracias a personas que demostraron ampliamente, por sus escritos, su inteligencia racional: Herodoto, Plinio, Deodonis, Aristóteles, Platón —para sólo citar unos cuantos—; sin embargo, ellos no pudieron en este aspecto independizar su pensamiento de un sentir tradicional y popular, y la cultura universal lo aceptó por muchos siglos como lógico y convincente. Más aún, los romanos según Plinio, llegaron a ver a su emperador Nerón, pasear en un carro tirado por cuatro caballos blancos hermafroditas; visión a la que el emperador daba una calidad mágica que lo integraba al cuerpo místico de las divinidades.

En nuestro medio igualmente, el sentido mágico de la enfermedad imperó en las culturas precortesianas. Sahagún describe en el libro de Augurios y Abluciones cómo sobre la mujer preñada, la magia cobraba gran trascendencia e impacto; la vista de un ahorcado, un eclipse de luna, comer tamales pegados a la olla, o simplemente contemplar la luz de una luna llena, podía tener consecuencias fatídicas para el feto, manifestadas al nacimiento por labio o paladar hendido u otras malformaciones congénitas. Los libros del Plinio de América, hoy de nuevo traducidos y comentados por López Austin y el padre Garibay, y analizados filosóficamente por León Portilla, permiten comprender el profundo significado religioso y filosófico de estos acontecimientos, que si bien angustiaban a una familia o a una comunidad, no quedaban sin consuelo; semejantes penas se mitigaban, al consi-

derarse los agredidos por esta situación biológica, copartícipes de la obra divina y la relación trascendental entre hombres y dioses.

Por científico que se pretenda ser, no puede considerarse únicamente como superchería y equívoco misticismo dichas ideas. Los códices al presentar a Tezcatlipoca Negro sin un pie o con pie bot, permitían a cualquier humano que creyera en la Teogonía Azteca y presentara malformaciones, sentirse cuando no hermanado, al menos partícipe de una especial amistad del Dios patrono de los "anormales". En realidad, según la aceptación social que tenían, no eran considerados como tales, pero quienes la sufrían, si bien las aceptaban la voluntad superior, es probable que emocionalmente rechazaran la infelicidad que hoy producen y los aspectos de autodevaluación que engendran. Si los griegos y romanos perpetuaron en mármoles y bronce a hermafroditas, los nuestros en soberbios trabajos de terracota dejaron jorobados, asimetrías faciales, alteraciones del labio y enfermedades genéticas como mongoloides (Jaina), o congénitas como cretinismo (olmecas) y muchas más.

Es evidente que el mundo antiguo con su fascinante acervo de incógnitas no pudo tener mejor respuesta a este tipo de problemas, que la interpretación de ellos como obra de los regidores del Olimpo, y los pocos que se opusieron a esta idea probablemente no pudieron hacer imperar su lógica, quizá por falta de pruebas convincentes. Fue hasta iniciado el siglo XVI, que la teratología tuvo sus investigadores y encontró entre ellos a Albrecht Von Heller, el primer médico que le dio sistema y la presentó como materia médica de un libro.

El hombre ha consumido agentes terapéuticos desde su aparición en el mundo; esas medicinas fueron seleccionadas por instinto o por atenta observación de las hierbas, pero la verdad tenían más sentido mágico que elementos curativos. Las materias de que el hombre ha dispuesto para curarse son las mismas ayer que hoy día, o al menos mucha de la farmacología moderna se deriva de antiguos principios farmacológicos, cuyos núcleos básicos se obtienen por modernos procedimientos.

Justo es pensar que algunas de estas medicinas fueron y seguirán siendo teratogénicas; pero antaño como hoy, poco se ha hecho para conocer la forma en que actúan sobre el organismo en formación; el pánico ocasionado por la talidomida sirvió para que médicos y farmacólogos iniciaran una revisión de los efectos que los fármacos pueden tener sobre el embrión. Ahora, a doce años del pánico, el conocimiento es todavía escaso y progresa fundamentalmente a base de la experiencia clínica obtenida en aquellos casos que resultan afectados. Se trata por lo general de estudios retrospectivos y hay muy pocos prospectivos.

La farmacología moderna ha instituido la experimentación de los fármacos en animales como paso preciso indispensable para seleccionar los medicamentos que pueden usarse sin peligro en los seres humanos. Estos estudios incluyen la observación de posible daño a los animales preñados y sus fetos, en diferentes etapas de esta condición biológica. La mayoría de los medicamentos han sido probados en ratas, ratones, conejos y otros roedores aunque pocas veces en primates. Necesariamente los resultados de todos estos experimentos pueden ser válidos y transportarse a seres humanos, pero se requiere un

sentido crítico agudo para evaluar esta extrapolación.

Las dosis aplicadas a los animales son en general superiores a aquellas con que se piensa actuar en el ser humano, niño o adulto, por lo que la ausencia de cualidades teratogénicas confiere gran seguridad a su uso en seres humanos pues el criterio de dosis-efecto con que se pretenden aplicar y el tiempo establecido para el tratamiento, son mínimos comparados con las que han recibido los animales de experimentación. En otras ocasiones, grandes dosis aplicadas una sola vez o por largos periodos, producen alteraciones teratológicas a ciertos animales pero no a todas las especies comúnmente estudiadas en el laboratorio, y puede concluirse también que este tipo de drogas no representa un riesgo para el ser humano.

Sin embargo, vale prever que la acción del agente teratológico puede variar según el tejido en que actúe y que los órganos fetales son muy sensibles a diversos agentes, según el periodo de la gestación. Es importante recordar asimismo que la dosis productora de la alteración orgánica o de acción letal sobre el feto, es inferior a los niveles tóxicos para la tolerancia materna, de manera que un producto perfectamente tolerado por la madre puede estar produciendo una alteración fetal.

Una mujer que adquiere durante el embarazo una enfermedad seria o que se embaraza teniendo ya una plenamente identificada, por falta de orientación o por decisión propia, deberá ser tratada para preservar su vida, y hasta donde sea posible, su correcto embarazo. Ocurre entonces que el feto comparte el riesgo de la enfermedad materna, así como los riesgos de la aplicación del fármaco. En estos casos, si el producto nace con daños mayo-

res o menores, permanentes o transitorios, se consideran debidos al proceso patológico materno. Tal actitud se antoja conveniente por parte de la familia y del médico para disminuir sentimientos de culpa y angustia.

Los médicos deben hacer conocer estos riesgos a las personas que presentan una patología crónica y que desean embarazarse; la relación médico-paciente es aquí, más que nunca indispensable para orientar fundamentalmente a quienes tomen este tipo de decisiones. Pero por otra parte, nada puede el médico asegurar con respecto al uso de tal o cual fármaco, ya que la acción de ciertos medicamentos sobre el feto, en diferentes etapas de su desarrollo, es aun motivo de investigación a nivel animal. Es más, los conocimientos de la fisiología fetal humana están todavía, en muchos puntos importantes, en la fase inicial.

Todo fármaco que cruce la mal llamada barrera placentaria, va a tener una acción sobre el feto. Cuando el fármaco tiene una acción teratogénica y se emplea antes de las primeras doce semanas del embarazo, o sea el periodo de organogénesis, posiblemente producirá malformaciones congénitas en el área en que se haya actuado. Posterior a esta etapa las posibilidades de producción de una malformación congénita disminuyen, mas los efectos tóxicos pueden producir alteraciones funcionales. Se conoce otro periodo crítico para la aplicación de drogas durante el embarazo, el último mes y la iniciación del trabajo de parto en que las alteraciones ocasionadas se manifestarán en el periodo neonatal. Cabe mencionar que toda sustancia farmacológica con un peso molecular de mil o menos, pasa libremente a la placenta y puede ser identificada

en proporciones mayores en el feto que en la madre.

Toda malformación congénita originada durante las primeras doce semanas del embarazo, deberá considerarse como posiblemente causada por alteraciones de la salud materna, o alteraciones biológicas en las que participan por igual madre, placenta y feto y factores extrínsecos al proceso del embarazo. Cuando una malformación congénita aparezca coincidiendo con la aplicación de un fármaco en el tercer trimestre del embarazo, la mayoría de autores opinan que debe descartarse al compuesto como causante.

La importancia de los factores extrínsecos o no genéticos en las malformaciones congénitas ha cobrado mucha importancia recientemente. Pero en opinión de Handler no obstante lo específico de ciertos efectos de algunos agentes teratogénicos experimentales, como la aminonicotinamida y la nicotina, debe recordarse que dichas alteraciones han sido también encontradas como dependientes de la constitución genética del animal escogido para la experimentación; lo cual indica que interviene algún mecanismo común intrínseco al problema genético y al factor extrínseco productor de la fenocopia. Esta opinión conciliatoria explica la acción de algunos fármacos sobre algunos fetos mientras en otros su acción pasa felizmente sin dañar. Explica también con el comentario de Virginia Apgar¹ a propósito de la catástrofe de la talidomida:

"La tragedia abarcó a sólo el veinte por ciento de las mujeres que tomaron la droga, el restante ochenta por ciento nunca fue estudiado debidamente desde un punto de vista genético, como tampoco lo fue la totalidad del veinte por ciento afectado. ¿Qué había en el transfondo genético de los padres de ambos grupos? Esta es una incógnita que no tiene respuesta aún."

Maester dice² que en el clima emocional que hoy vivimos, medicamentos inofensivos pueden ser culpables de malformaciones congénitas ocurridas casi en forma coincidente a su aplicación. Se sabe que es inevitable la aparición de anomalías en cierta proporción de embarazos humanos como posible consecuencia de un defecto genético o causas ambientales, sin relación con fármacos que las madres hayan tomado durante el embarazo. Valga como ejemplo una comunicación de Mac Bride³ quien comenta que el número de anomalías congénitas entre mujeres australianas que no tomaron fármacos durante su preñez fue del orden de dos al tres por ciento; y para aquellas que tomaron compuestos de sales ferrosas, fue del 2.5 por ciento; por ello critica a Watson, quien reporta 2.5 por ciento de malformaciones en mujeres que tomaron antieméticos durante las primeras doce semanas del embarazo y da por hecho que esos medicamentos las produjeron.

Informan Peckman y King⁴ que en E.U.A. el 92 por ciento de las mujeres embarazadas han tomado al menos un fármaco prescrito por sus médicos, y que un 3.9 por ciento han llegado a tomar diez o más medicamentos. Las malformaciones congénitas fueron iguales en ambos grupos.

Se dice y con razón,¹ que nadie ha hecho un recuento de los niños nacidos normales por los medicamentos administrados a la madre durante el embarazo pero en cambio, los niños nacidos con defectos probablemente por medicamentos prescritos bajo responsabilidad médica o ingeridos libremente por la madre, se han exhibido en la prensa como casos de malformaciones congénitas debidas a fármacos, sin jamás mencionar o hacer una des-

cripción completa de las condiciones que presentaron anatómica y fisiológicamente dichos niños, como tampoco las condiciones de la madre durante el embarazo. Por último, nadie se ha ocupado en describir desde el punto de vista anatómico ni fisiológico, la cantidad de niños que han nacido sanos en etapas normales gracias a los fármacos aplicados a las madres que, de otra manera, hubieran sido prematuros. En resumen, para evaluar correctamente la relación entre los fármacos y el embarazo, se necesita una información amplia, universal y no fundar en casos aislados opiniones que pueden impedir el uso de los fármacos de manera adecuada. Un estudio de esta naturaleza requiere de la participación de personas dedicadas a la obstetricia, ginecología, farmacología, geneticistas y teratólogos.

La mayoría de las malformaciones congénitas reconocen una etiología multifactorial, que incluye tanto factores genéticos como ambientales. Clasificar la capacidad teratogénica de las drogas, sería un error básico; por mucha experiencia que se tenga en la materia, interés en la observación directa, o la lectura bibliográfica es preferible acogerse a la clasificación existente, la de James Wilson,⁵ especialista en la materia, publicada por la revista *Teratology*. Se dividen las drogas en cuatro grandes grupos, a saber:

I. Fármacos definitivamente teratogénicos

- a) Progestágenos
- b) Estrógenos
- c) Andrógenos: testosterona, metil-testosterona y metil-androstenediona
- d) Cortisona

- e) Antagonistas del ácido fólico o antimetabolitos
- f) Talidomida

1) *Progestágenos*. Madres que por necesidad recibieron tratamiento por aborto habitual o amenaza de aborto con derivados de la progesterona, especialmente progestágenos sintéticos tales como noretistrona, etisterona y noritinodrel "enavid", pueden dar a luz niñas con genitales externos masculinizados. En animales de laboratorio estos fármacos son capaces de masculinizar los genitales externos; desde la primera observación de Wilkins en 1958,⁶ han aparecido muchos informes confirmando esta opinión.⁷⁻¹⁰ La progesterona simple rara vez ha causado esta alteración, pero Bongiovanni demostró que el estilbestrol en dosis terapéuticas, también viriliza al feto femenino.¹¹

2) *Estrógenos*. Es sabido que los estrógenos a dosis altas durante el embarazo producen aborto; esto evita, por lo tanto, encontrar malformaciones congénitas atribuibles a estos compuestos.¹²

3) *Andrógenos*. La testosterona, la metil-testosterona o la metil-androstenediona definitivamente causan masculinización del feto femenino, aplicadas en cualquier etapa del embarazo.¹³

4) *Cortisona*. A este glucocorticoide se le ha atribuido durante mucho tiempo un alto y definitivo poder teratogénico asociado a malformaciones del tipo del paladar hendido; otras observaciones clínicas la ligan con índices altos de prematuridad, mortinatos y abortos.¹⁴ Según opinión de muchos es una hormona de escaso poder teratogénico en el ser humano, aunque definitivamente posee esta capacidad en animales de laboratorio, en los cuales produce paladar hendido. Bongiovanni¹⁵

ha hecho una extensa revisión de la literatura a este respecto y siguió a un grupo de 300 mujeres tratadas con corticoides durante el embarazo, encontrando sólo cinco casos de paladar hendido.

5) *Antagonistas del ácido fólico o antimetabolitos*. Se les conoce como fármacos letales para el feto de animales de experimentación y han sido usados como sustancias para inducir aborto terapéutico. Entre los de mayor difusión se encuentra la mercaptopurina, la mostaza nitrogenada, el bisulfain (myleran) y la aminopte- rina. Como abortivo fracasó en muchos casos y en cambio la mayoría de los seres nacidos presentaron malformaciones múltiples, como hidrocefalia, labio leporino, paladar hendido y efectos destructivos sobre medula ósea.¹⁶ En los casos que sí fueron eficaces y se produjo el aborto, la mayoría de los fetos presentaron alteraciones gruesas, fácilmente calificables como malformaciones congénitas.¹⁷⁻¹⁹

6) *Talidomida*. Este compuesto no tiene efecto teratológico sobre animales de experimentación como ratas, ratones y conejos, pero se le considera el más decisivo agente teratogénico para el feto humano, al que causa anomalías y deformidades músculo-esqueléticas. Lens ha podido comprobar que dosis mínimas aplicadas entre veinte y treinta y cinco días después de la concepción, bastan para producir las alteraciones descritas. Recientemente se ha sabido que este compuesto tiene sobre los fetos de mandriles y macacos los mismos efectos que en el humano.²⁰⁻²³

II. Drogas sospechosas de potencial teratogénico

En este inciso, de acuerdo con el criterio de Wilson, deben agruparse fármacos que

han sido relacionados con problemas de teratología, sin una certeza comprobada y por lo tanto, pueden interpretarse según las siguientes posibilidades:

a) Brote espontáneo de la malformación, coincidente con la aplicación del producto farmacéutico.

b) La malformación puede atribuirse a la enfermedad materna por la que fue aplicada el fármaco.

c) La capacidad teratogénica del compuesto es sospechada pero sólo para algunos casos con características especiales. A este grupo corresponden los siguientes medicamentos:

1. Anticonvulsivos.
2. Fármacos neurotrópicos y anorexigénicos.
3. Hipoglucemiantes por vía bucal.

1. *Anticonvulsivos*. A todos se les reconoce la capacidad de producir labio o paladar hendido, anomalías cardiovasculares y asimetrías faciales; rara vez alteraciones en extremidades.

Estos medicamentos, administrados a madres epilépticas en quienes son altamente necesarios, no producen efectos patológicos en el 40 ó 50 por ciento de los casos. Los más comunes son el fenobarbital y la fenilidantoína pero su valoración es difícil en virtud de que habitualmente se aplican con otros medicamentos. El trimetadione, ha sido reportado como productor de malformaciones en algunos casos.²⁴⁻²⁶ Las difenilidantoinas no han ocasionado hasta la fecha problema en humanos, pero en ratas han producido malformaciones²⁷ así como a dosis masivas se han observado hipospadias y en algunos casos aborto.²⁸ Es evidente que dado el alto número de personas epilépticas o

que sufren síndromes convulsivos en el mundo, los fármacos anticonvulsivos deben seguir empleándose porque su uso terapéutico es indispensable, pero también lo es satisfacer los deseos de muchas mujeres epilépticas de procrear un hijo normal. Para conciliar ambos aspectos será necesario escoger las sales menos peligrosas y realizar estudios bien diseñados.

2. *Fármacos neurotrópicos y anorexigénicos.* Las anfetaminas y la fenmetrasina han exhibido capacidades teratogénicas en ratones.²⁹ Su empleo durante el embarazo no es indispensable ya que está dirigido a suprimir el apetito.

Los estudios retrospectivos y prospectivos realizados con el fin de conocer su toxicidad son difíciles de interpretar: en 270 mujeres no tuvieron ningún efecto; pero en otra serie de 184 casos que dieron a luz niños con malformaciones congénitas, y en las cuales retrospectivamente se estudiaron sus antecedentes terapéuticos durante el primer trimestre del embarazo, pudo comprobarse que habían utilizado anfetaminas en mayor cantidad y tiempo que el grupo control.^{30, 31}

Se han reportado casos de atresia de conductos biliares en hijos de padres que ingirieron anfetaminas.³² En una comunicación reciente,³³ se señala que de 458 madres que dieron a luz hijos con varias malformaciones congénitas, el antecedente de consumo de dextroanfetamina estuvo presente en la mayoría.

No queda la menor duda de que este tipo de drogas tiene una posible acción teratogénica pues debe considerarse que el número de mujeres que las consumen durante el embarazo es enorme y las anomalías relativamente escasas.

3. *Hipoglucemiantes por vía bucal.* La tolbutamida y otros compuestos similares

derivados de la sulfonilurea han comprobado ser altamente teratogénicos en ratas, ratones y conejos. Para muchos, estas drogas empleadas durante el embarazo tienen algún peligro pese al valor que representan en el control de la diabetes. Se han reportado casos de malformaciones en productos de madres controladas con tolbutamida, cloropropamida o fenformina.

Según algunos, las malformaciones ocurren con una frecuencia de uno por cada veinte nacidos de mujeres que toman tolbutamida, pero en otras series, inclusive con mayor número de casos, esto no ha sido comprobado. Tal situación obliga tan sólo a tener ciertos cuidados cuando se aplica este tipo de fármacos durante el embarazo.³⁴⁻³⁷

La insulina debidamente empleada, en dosis de uso común para mantener un adecuado control, no parece hasta la fecha estar ligada a la teratología; solamente se han observado algunas malformaciones congénitas en hijos de madres que fueron sometidas a tratamiento psiquiátrico con coma insulínico durante el primer trimestre del embarazo.^{38, 39}

III. Medicamentos con posible acción teratológica

Se incluyen en este grupo fármacos con una amplia difusión y uso, pero que ocasionalmente han sido asociados a malformaciones congénitas.

1. *Salicilatos (aspirina).* Existen experimentos farmacológicos que sugieren que en dosis altas producen efectos teratológicos en ratones y en embriones de monos; en éstos se necesitan dosis cinco o seis veces mayores a la cantidad nociva para el ratón. Recientes revisiones retrospectivas han exhibido una incidencia alta de mal-

formaciones congénitas en niños cuyas madres tomaron aspirina y salicilatos durante el primer mes del embarazo. Pero hasta la fecha, no se tienen estudios prospectivos de la acción de estos medicamentos, tan comunes socorridos por la autoprescripción, y en ocasiones muy necesarios a dosis elevadas. Analgésicos del tipo del darvón no han sido reportados como posibles agentes de malformaciones.⁴⁰⁻⁴²

2. *Fenacetina*. Componente habitual de muchos medicamentos antipiréticos y antigripales, parece responsable en adultos y en niños de anemia o metahemoglobine-mia. Cuando esta alteración se ha presentado en mujeres embarazadas, algunos productos nacieron con encefalopatía degenerativa o mortinatos.⁴³

3. *Analgésicos de tipo narcóticos*. Productos tales como la morfina y el demerol causan depresión del sistema respiratorio fetal, cuando se emplean como sedantes durante el primer periodo de trabajo de parto.

4. *Antibióticos*. Las revisiones hechas por Carter⁴⁴ han demostrado que la administración de antibióticos durante las primeras doce semanas del embarazo, eleva hasta un 25 por ciento los percances comunes a la gravidez (abortos, mortinatos, malformaciones y muerte en el periodo neonatal), la incidencia del 14 por ciento del grupo control que no recibe antibióticos o medicamento alguno.

En animales de experimentación se ha encontrado que la estreptomina y el cloranfenicol, y en algunas ocasiones las tetraciclinas, son teratogénicos. La estreptomina ha sido causante de sordera en niños cuyas madres fueron intensa y largamente tratadas con este antibiótico durante los primeros meses del embarazo. Así mismo, el cloranfenicol lo ha sido de

malformaciones del tracto genitourinario. Sin embargo, cabe reflexionar que, durante dos decenios se han usado muy liberalmente los antibióticos tanto por abuso de médicos, como por la autoprescripción, y que de ser las potencialidades teratogénicas de estas sustancias verdaderamente importantes, se tendría una incidencia mayor de estos problemas.

Los quimioterápicos como sulfonamidas, sulfacetamida, sulfadiazina, sulfatiazol, sulfamerazina, sulfapiridina parecen no tener actividad teratogénica; el único riesgo consiste en su acoplamiento con las albúminas fetales, merced al cual se desplaza a las bilirubinas unidas a proteínas y deja mayor cantidad de estos pigmentos libres para difundirse en los tejidos, incluso el cerebro, pudiendo así aumentar el riesgo de kernicterus para el producto.

5. *Imipramina*. Los primeros reportes de esta droga antidepressiva salieron de Australia en 1972,⁴⁵⁻⁴⁸ en ellos se decía que afectaba la formación de labio superior. Aunque éste y otros antidepressivos suelen ser teratogénicos en ratones, ninguno de los reportes que suman las 221 publicaciones al respecto, han podido comprobar que los defectos encontrados en labios y diversas partes del cuerpo corresponden decididamente a los efectos de imipramina. La mayoría de los autores opinan que si las drogas antidepressivas tienen algún potencial teratogénico en humanos, éste es de muy pequeño orden, ya que cuando se usan dosis recomendadas no hay datos de malformación.

IV. Drogas con pequeño o sin riesgo teratogénico

Afirma Wilson que declarar categóricamente que una droga o un factor ambien-

tal no traen riesgo alguno al desarrollo humano, después de la experiencia clínica de los últimos doce años, sería considerado totalmente falto de juicio. En efecto, la mayoría de los teratólogos aceptan en principio que todo agente químico, aun dado en condiciones de dosis adecuadas, puede causar defectos durante la embriogénesis.

Empero, parece difícil por otra parte, aceptar en principio que algunas malformaciones congénitas las cause el consumo aislado y adecuado de los medicamentos que se incluyen en este grupo. Por ello, algunos farmacólogos y teratólogos dicen que hay una serie de agentes terapéuticos quizá carentes de riesgo para utilizarlos dentro de las dosis habituales.

1. *LSD*. Pese a la controversia que este producto ha ocasionado, por sospecha de ser agente teratogénico, después de la revisión consciente de cien artículos sobre este tipo de problemas ⁴⁹, ⁵⁰ se llegó a las siguientes conclusiones:

a) Cuando se ha encontrado daño cromosómico en una población de fármaco-dependientes, la alteración pudo originarse con el uso indiscriminado y promiscuo de drogas.

b) La ingestión de LSD en forma aislada y moderada, no produce ninguna alteración cromosómica detectable por los métodos habituales.

c) El LSD puede ser un agente mutante débil, pero es muy probable que sea activo como agente en las concentraciones usadas por los seres humanos.

d) Los efectos teratogénicos descubiertos en ratas y cuyos por algunos investigadores no han sido confirmados y las observaciones en ratones, realizadas últimamente, han arrojado resultados débiles.

e) Las malformaciones en niños nacidos de madres que ingirieron LSD durante el embarazo pueden ser coincidentes y más bien relacionables con el problema general del abuso y promiscuidad en el consumo de drogas.

f) No hay reporte de alguna mujer que haya dado a luz niños malformados después de tomar durante el embarazo únicamente LSD.

En 1972, Long ⁵⁰ analizó cinco casos de niños con miembros defectuosos, entre 171 cuyos padres tomaron LSD, y concluyó que no habían datos suficientes para afirmar que esta droga fuera la causa de la alteración.

Finalmente, podemos aportar que Kato ⁵¹ dio a primates de entre 20 y 45 días de gestación y durante cuatro semanas dosis de 200 microgramos, cantidad veinte veces mayor que la dosis alucinógena para el ser humano (proporción: miligramos LSD por kilogramo de peso), encontrando como resultado un aborto, las siete restantes produjeron fetos normales a término; tampoco se han encontrado alteraciones cromosómicas en las madres o los hijos.

2. *Meclicina*. Este antihistamínico está incluido en algunas listas como causante de alteraciones del desarrollo humano; sin embargo, trabajos de Melson y Forfat ⁵² no revelaron significancia.

3. *Tranquilizantes y antieméticos*. Estas drogas usadas en forma amplia por médicos y a veces por autoprescripción sin control adecuado, tienen según algunos autores capacidad teratogénica, pero no ha sido corroborado. Cuando se analiza el problema, se encuentra que parte del temor se funda en el parentesco químico de estos compuestos con el núcleo de la talidomida. Sin embargo, los millones de

madres que han consumido este tipo de drogas durante el embarazo, hace difícil determinar el papel de los fármacos en estos procesos.

Pese a ello, debe de guardarse cierta reserva y en el caso de observar malformaciones comunicarlás para tratar de aclarar la posible acción, la cual, comprobada, habrá de comunicarse por canales adecuados a fin de evaluar la peligrosidad del compuesto. Los tranquilizantes derivados de la reserpina y la fenotiazina que han sido empleados muchos años han comprobado su bondad y nula asociación con la teratología y, por lo tanto, pueden ser empleados confiadamente. El precludin y el stelazine han sido asociados con malformaciones, pero hasta la fecha no hay una clara evidencia de que sea cierto.⁵³⁻⁵⁵

El doriden (glutetamida, anillo de glutarimida, semejante al de la talidomida) deberá evitarse decididamente durante el embarazo.

4. *Hipotensores.* Hasta la fecha ninguno de estos productos se considera nocivo para el feto, la única acción colateral que se les conoce son la neumonía neonatal y la congestión nasal. A la protoveratoxina se le conocen efectos causantes de bradicardia fetal. Las clorotizidas no parecen causar daño alguno al feto.^{56, 57}

5. *Digitálicos.* No hay prueba alguna o evidencia de que produzcan problemas en el feto.⁵⁸

6. *Fármacos anti-coagulantes.* Los reportes referentes al dicumerol y al romeixán aplicados durante el embarazo, indican que no ocasionan malformaciones congénitas, mas sí severas hemorragias fatales durante el periodo neonatal, por lo que deben ser evitados. La heparina puede seguir empleándose confiadamente porque no cruza la barrera placentaria.⁵⁸

7. *Barbitúricos.* El amobarbital, fenobarbital, barbital y tiobarbital, no están relacionados con malformaciones congénitas; administrados durante el trabajo de parto producen decaimiento general en el niño y cierta disminución de los reflejos.⁵⁹

8. *Sedantes.* La escopolamina y hioscina usadas como agentes sedantes en obstetricia, solamente causan midriasis en el feto.

Todos los anestésicos ocasionan depresión general del recién nacido; el grado de narcosis de estos niños, es directamente proporcional al de la madre.⁶⁰

9. *Relajantes del músculo esquelético.* Tienen poco o nulo efecto sobre el feto.

10. *Fármacos adrenérgicos.* Su aplicación a la madre causa bradicardia en el feto cuyo origen se explica probablemente por la reducción del flujo de sangre materna en la placenta, consecuencia de la vasoconstricción de la pared uterina, y resultan de ello hipoxia en el feto.⁶¹

11. *Vacunación.* La vacunación anti-variolosa durante el embarazo ha sido estudiada detenidamente encontrándose que no tiene ninguna influencia en el número de abortos, mortinatos o anomalías congénitas.⁶²

12. *Vitamina K.* La vitamina K, cuando se da en grandes dosis a la madre durante el trabajo de parto, puede incrementar el riesgo de una severa ictericia, que cobra mayor importancia en caso de niños prematuros.⁶³

13. *Cigarro.* Es bien conocido de todos los neonatólogos y pediatras, la definitiva influencia que tiene el cigarro sobre el peso del niño al nacer; por otra parte, se ha demostrado el aumento del índice de partos prematuros en las madres que tienen el hábito de tabaquismo crónico intenso.

En Europa parece estar más arraigado el hábito de fumar en las clases socioeconómicamente débiles que en las pudientes, pudiéndose comprobar también en aquellos, periodos de gestación más cortos; sin embargo, habría que tener en cuenta el factor nutricional en algunos de estos casos. Se cree que el efecto del cigarro produce estas alteraciones en humanos actuando sobre la circulación placentaria.⁶⁴⁻⁶⁶

14. *Alcoholismo crónico.* Desde 1972, Ullelan⁶⁷ describió una deceleración en el crecimiento intrauterino y un retardo en el desarrollo motor de niños nacidos de madres alcohólicas; en 1973 Jones⁶⁸ descubre ocho niños de madres alcohólicas crónicas, provenientes de tres diversos grupos étnicos, con un cuadro de alteraciones consistente en anomalías congénitas, tales como: alteraciones craneo-faciales, cardiovasculares y en extremidades, asociadas a deceleración del crecimiento desde etapas intrauterinas y retardo en el desarrollo. Tales efectos persisten en los niños que viven en hogares sustitutos con educación y estimulación adecuada, alimentación suficiente y bien balanceada, elementos éstos decisivos para que los afectados normalizaran su desarrollo, ya que esas alteraciones obedecen a causas comunes al abandono socio afectivo.

Cuando dichos autores compararon los índices de crecimiento y desarrollo normales con los de la clínica para niños calificados al nacer de "alto riesgo", encontraron una significativa diferencia. Dicha experiencia está bien fundamentada y merece toda atención, pero se necesita un mayor número de observaciones para confirmar la lesión que el alcohol causa sobre el desarrollo embrionario.

Quedarían por considerar las alteraciones producidas por la desnutrición crónica

de la mujer preñada en esta circunstancia, pues si bien no se hallan alteraciones macroscópicas o deformaciones embrionarias, si se producen a nivel del funcionamiento celular y son observables a lo largo del desarrollo humano. Mucho se ha escrito sobre la maduración del tejido nervioso y las alteraciones en el rendimiento intelectual del individuo, lo mismo a nivel escolar que para el desarrollo del trabajo técnico. Quizá en nuestro país muchos de estos problemas se deban no a los factores de alcoholismo crónico que afortunadamente no cubren un número considerable de la población en ninguno de los estratos socioeconómicos, sino a la desnutrición crónica del pueblo, aunado al hecho de que, en determinadas zonas, se consume además un alcohol de preparación doméstica y de muy baja calidad. Desnutrición e ingestión de estas bebidas pueden ser causantes del escaso crecimiento y desarrollo bio-psicosocial, evidentes en algunos sectores.⁶⁹⁻⁷⁵

Al término de esta revisión, por todo lo leído en artículos procedentes de diferentes escuelas y especialidades médicas a propósito del tema que nos ocupa, se puede afirmar que los investigadores médicos y farmacobiólogos, tienen una gran confianza en los sistemas hasta hoy seguidos para probar y demostrar la competencia de los diversos medicamentos a disposición del uso clínico. Más aún, hay un franco ambiente de seguridad para la investigación y el clínico puede sentirse tranquilo al saber que no existe un ambiente sensacionalista que afecte la indagación y se refleje en las publicaciones. Como clínicos debemos sentirnos seguros de poder emplear los medicamentos que sean requeridos durante el embarazo, pero sin desconocer los riesgos y manteniendo

una visión positiva de nuestra postura y de las armas que para actuar tenemos.

Es sabido que, en ocasiones los sistemas informativos, más con un carácter exhibicionista que con fines difusivos y de alta misión social, han tomado a la ciencia como una de sus fuentes de elementos noticiosos: los resultados aislados y negativos los propagan para agregar confusión y terror en una sociedad ya cargada de ansiedades y angustias. El sensacionalismo con que son tratados los diversos aspectos de la teratología no puede sembrar más que terror y desconfianza entre personas de escasa cultura médica; esta actitud dificulta la correcta atención de la madre grávida, y origina serios impedimentos para establecer una relación de mayor confianza con la naciente medicina social de la cual es usufructuaria buen número de población tradicionalmente apartada de la medicina. Debe admitirse que en muchos casos, los medios masivos de comunicación han llegado a esas capas primero que la medicina, y que la deficiente información ha sido francamente contraproducente, que queda claro que la frecuencia de las malformaciones congénitas causadas por la aplicación de fármacos según fuentes seguras, es mínima. Aun en las calificadas dentro de los grupos peligrosos hay que distinguir entre las alteraciones causadas por la droga, de las que lo son por una predisposición genética, reforzada por factores ambientales. Hay que evitar angustias innecesarias respecto a la posibilidad de dar a luz monstruos o hijos con figuras grotescas por ingerir medicinas durante la gestación, o que se renuncia a tratamientos médicos necesarios durante esta etapa, medicamentos que por sí solos puedan ser la garantía del buen desarrollo del embarazo.

Si preocupa el tema, es porque se conoce lo que sucede ya en otros países con mayor organización médica y posibilidades de campañas de orientación sobre salud y sociedad; pero preocupa más, porque en la mente de todos está claro que el potencial biológico humano queda establecido por una fórmula genética desde los primeros momentos del desarrollo, y que el ser vivo está expuesto a un medio ambiente que, en el caso del embrión, es el útero. De estas interacciones desde la etapa neonatal hasta las últimas crisis de crecimiento y desarrollo de la adolescencia, dependerá en gran parte el éxito de la vida física intelectual y emocional, su expresión es pues, la resultante de un juego multifactorial que deberá encontrar el equilibrio adecuado para el correcto logro del potencial genético.

Por ello no dejan de ser valederos todos los esfuerzos que la ciencia haga, desde las etapas iniciales del desarrollo del producto, para evitar errores teratológicos gruesos. Para lograr esto en el caso de los fármacos, es necesario exhibir una imagen real, con impacto no sensacionalista, de los pros y contras; se antoja necesaria una campaña bien dirigida sobre el problema que puede desarrollarse a dos niveles. El primero, difundir los riesgos de inadecuada aplicación de fármacos durante el embarazo, en forma tal que sin dejar de tener bases científicas, esté impregnada de un gran sentido de utilidad para el médico general. La segunda parte de la campaña deberá ser dirigida a la población femenina con metas a corto y largo plazo; como mensaje esencial, transmitir información sobre el riesgo de consumo de fármacos por propia cuenta durante el embarazo procurando efectuarla con un lenguaje claro, que contraste y contrarreste

la información amarillista relativa a este problema.

REFERENCIAS

1. Apgar Virginia, M. D.: *Drugs in pregnancy: Birth defects*. Reprint Series.
2. Maester Walter, B. S.: *The effects on the fetus of drugs given during pregnancy*. J.A.M.A. 190:840, 1964.
3. Mc Bride, W. G.: *Drugs and fetal abnormalities*. Brit. Med. J. 5320:1681, 1962.
4. Peckhan, C. H., y King, R. W.: *Study of intercurrent conditions observed during pregnancy*. Amer. J. Obstet. Gynec. 87:609, 1963.
5. Wilson James, G.: *Present Status of Drugs As Teratogens in Man*: Teratology 1973.
6. Wilkins, L.; Jones, H. W.; Holman, G. H., y Stempfel, R. S.: *Masculinization of the female Fetus Associated with the Administration of Oral and Intramuscular Progestins during gestation: Non Adrenal Female Pseudohermaphroditism*. J. Clin. Endoc. 18:559, 1958.
7. Grumbach, M. M.; Ducharme, J. R., y Moloshok, R. E.: *On the fetal masculinizing action of certain oral progestins*. J. Clin. Endocr. 19:1369, 1959.
8. Sherman, R. P., y Garret, W. J.: *Double: Blind study of effect of 17 hidroxiprogesterone Caproate on abortion rate*. Brit. Med. J. 5326:292, 1963.
9. Wilkins, L.: *Masculinization of the female fetus due to use of orally given progestins*. J. A. M. A. 172:1028, 1960.
10. Bergada, C.; Cleveland, W. W.; Jones, H. W., y Willkins, L.: *Acta Endocr.* 40:93, 1962.
11. Bengiovanni, A. M.; Di George, A. M., y Grumbach, M. M.: *Masculinization of the female infant associated with estrogenic therapy alone during gestation. four cases*. J. Clin. Endocr. 19:1004, 1959.
12. Jones, H. W., Jr., y Scott, W. W.: *Hermaphroditism, genital anomalies and related endocrine disorders*, Ed. H. W. Jones y W. W. Scott, Baltimore, Williams and Wilkins, 1958.
13. Grumbach, M. M., y Ducharme, J. R.: *The effects of androgens on fetal sexual development. Androgen induced female pseudohermaphroditism*. Steril. 11:157, 1960.
14. Reilly, W. A.: *Hormone therapy during pregnancy. Effects on the fetus and newborn*. Q. Rev. Pediat. 13:198, 1958.
15. Bongiovanni, A. M., y Mc Padden, A. J.: *Steroids during pregnancy and possible fetal consequences*. Fertil Steril. 11:181, 1960.
16. Delmonte, L., y Jukes, T. H.: *Folic acid antagonists in cancer chemotherapy*. Pharmacol. Rev. 14:91, 1962.
17. Thiersch, J. B.: *Therapeutic abortions with folic acid antagonist, 4-Aminotereylyglutamic Acid (4-Amino P. G. A.) by oral Route*. Amer. J. Obstet. Gynec. 63:1298, 1952.
18. Warkany, J. P.: *Attempted abortion with aminopterin*. Am. J. Dis. Child. 97:274, 1959.
19. Meltzer, H. J.: *Congenital anomalies due to attempted abortion with 4- aminoptereylyglutamic acid*. J. A. M. A. 161:1253, 1956.
20. Mc Bride, W. G.: *Thalidomide and congenital abnormalities*. Lancet 2:1358, 1961.
21. Lenz, W., y Knapp, K.: *Fetal malformations due to thalidomide*. Cer. Med. Mth. 7:253, 1962.
22. Wilson, J. G.: *Teratogenic interaction of chemical agents in the rat*. J. Pharmacol. Exp. Ther. 144:429, 1964.
23. Wilson, J. G.: *Abnormalities of intrauterine development in non-human primates*. En: *Symposium On The Use of Non-Human Primates For Research: En: Problems of Human Reproduction*.
24. Meadow, S. R.: *Anticonvulsant drugs and congenital abnormalities*. Lancet 2:1296, 1968.
25. Mirkin, B. L.: *Placental Transfer and Neonatal Elimination of Diphenyl-Hydantoin*. Am. J. Obst. Gyn. 109:930, 1971.
26. Mc Mullin, G. P.: *Teratogenic effects of anticonvulsants*. Brit. Med. J. 2:430, 1971.
27. German, J. A.: *Trimethadione and human teratogenesis*. Teratology 3:349, 1970.
28. Harbizon, R. D., y Becker, B. A.: *Relation of dosage and time of administration of diphenyl hydantoin to its teratogenic effect in mice*. Teratology 2:305, 1969.
29. Nora, J.; Trasler, D. G., y Fraser, F. G.: *Malformations in mice induced by dexamphetamine sulphate*. Lancet 2:1021, 1965.
30. Nora, J.; Mc Namara, D. G., y Fraser, F. C.: *Dexamphetamine sulphate and human malformation*. Lancet 1:570, 1967.
31. Nora, J., y Vargo, T. A.: *Dexamphetamine: a possible environmental trigger in cardiovascular malformations*. Lancet 1:1290, 1970.
32. Levin, J. N.: *Amphetamine ingestion with biliary atresia*. J. Pediat. 79:130, 1971.
33. Nelson, M. N., y Forfar, J. O.: *Associations between drugs administered during pregnancy and congenital abnormalities of the fetus*. Br. Med. J. 1:523, 1970.
34. Tuchmann-Duplessis, H., y Mercier-Parot: *Production de malformations chez la souris et le lapin par administration d'un sulfamide hypoglycémiant, la carbutamide*. R. Soc. Biol. 158:1193, 1963.
35. Coopersmith, H., y Kerbel, N. C.: *Drugs and congenital anomalies*. Canad. Med. Ass. J. 87:193, 1962.
36. Caldera, R.: *Carbutamide et malformations chez l'enfant*. Ann. Pediat. 17:432, 1969.
37. Schiff, D.; Aranda, J. V., y Stern, L.: *Neonatal thrombocytopenia and congenital malformations associated with administration of tolbutamide to the mother*. J. Pediat. 77:457, 1970.
38. Wickes, I. G.: *Fetal defects following insulin coma therapy in early pregnancy*. Brit. Med. J. 2:1029, 1954.

39. Sobel, D. E.: *Fetal damage due to insulin coma, chlorpromazine or reserpine*. Arch. Gen. Psychiat. 2:606, 1960.
40. Warkany, J., y Takacs, E.: *Experimental productions of congenital malformations in rats by salicylatum poisoning*. Am. J. Path. 35: 315, 1959.
41. Kimmel, C. A.; Wilson, D. G., y Schumacher, H. J.: *Studies on metabolism and identification of the causative agent in aspirin teratogenesis in the rat*. Teratology 4:15, 1971.
42. Larsson, K. S.; Bostrom, H., y Erickson, B.: *Salicylate-induced malformations in mouse embryos*. Acta. Pediat. 52:36, 1963.
43. Askari, A., y Hodas, J. W.: *Methemoglobinemia during pregnancy with subsequent death of infant*. Amer. J. Obstet. Gynec. 53:437, 1952.
44. Carter, M. D., y Wilson, F.: *Antibiotics in early pregnancy and congenital malformations*. Med. Child. Neur. 7:353, 1965.
45. Crombie, D. L.; Pinset, R. J., y Fleming, D.: *Imipramine in pregnancy*. Brit. Med. J. 1: 745, 1972.
46. Mc Bride, W. G.: *The teratogenic effects of imipramine*. Teratology 5:262, 1972.
47. Kuenssberg, E. U.: *Imipramine in pregnancy*. Brit. Med. J. 2:292, 1972.
48. Robson, J. N., y Sullivan, F. M.: *The production of foetal abnormalities in rabbits by imipramin*. Lancet 1:638, 1963.
49. Dishotsky, N. I.; Loughman, W. D.; Mogar, R. E., y Lipscomb, W. R.: *LSD and genetic damage. Is LSD chromosome damaging, carcinogenic, mutagenic, or teratogenic?* Science 172:431, 1971.
50. Long, S. Y.: *Does LSD induce chromosomal damage and malformations; a review of the literature*. Teratology 6:75, 1972.
51. Kato, T. L., y Jarvit, L. F.: *Chromosome studies in pregnant rhesus macaque given LSD-25*. Dis. Nerv. Syst. 31:245, 1970.
52. Mellin, G. W.: *Fetal life study: a prospective epidemiologic study of prenatal influences on fetal development: meclizine and others drugs*. Bull. Soc. R. Belge Gyn. Obst. 83:79, 1965.
53. Budnick, L. S.; Leikin, S., y Hoeck, L. E.: *Effect in the new born infant of reserpine administered ante partum*. Amer. J. Dis. Child. 90:286, 1955.
54. Citado por Meester, W. B. S.: *The effects on the fetus of drugs given during pregnancy*. Birth defects. Reprint series.
55. Watson, G. I.: *Meclizine ("ancoloxin") and fetal abnormalities*. Brit. Med. 5317:1446, 1962.
56. Elliot, P. M.: *Intravenous protoveratrine in the prevention and management of eclampsia*. J. Obstet. Gynec. Brit. Emp. 66:610, 1959.
57. Milne, M. D.: *Symposium on non toxicemic hypertension in pregnancy*. Ed. N. F. Morris. Londres, Churchill, 1958.
58. Baker, J. B.: *The effects of drugs on the fetus*. Pharmacol. Rev. 12:37, 1960.
59. Brazelton, T. B.: *Psychophysiological reactions in the neonate. Effects of maternal medication on the neonate and his behavior*. J. Pediat. 58:513, 1961.
60. Smith, A. C.: *The physiology of the newborn infant*. Charles C Thomas. Publisher Chicago, 3a. ed., 1959.
61. Beard, R. W.: *Response of human fetal heart and maternal circulation to adrenaline and noradrenaline*. Brit. Med. J. 5276:443, 1962.
62. Jurado-García, Eduardo: *Comunicación personal*.
63. Lucey, J. F., y Dolan, R. G.: *Hyperbilirubinemia of newborn infants associated with the parenteral administration of vitamin K analogues to the mothers*. Pediatrics 23:553, 1959.
64. Lowe, C. R.: *Effects of mother's smoking habits on birth weight of their children*. Brit. Med. J. 5153:637, 1959.
65. Savel, L. E., y Roth, E.: *Effects of smoking in pregnancy: a continuing retrospective study*. Obstet. Gynec. 20:313, 1962.
66. Herriot, A., y Billewicz W. Z.: *Cigarette smoking in pregnancy*. Lancet. 1:771, 1962.
67. Ulleland, C. N.: *N. Y. Acad. Sci. 197:167, 1972*.
68. Jones, K. L.; Smith, D. W.; Ulleland, C. N., y Streissguth, A.: *Pattern of malformation in offspring of chronic alcoholic mothers*. Lancet 1:1267, 1973.
69. Smith, C. A.: *Effects of maternal undernutrition upon the new born infant in Holland*. J. Pediat. 30:229, 1947.
70. Naeye, R. L.: *Malnutrition. Probable cause of fetal growth retardation*. Arch. Path. 79:284, 1963.
71. Sinclair, J. C., y Silverman, W. A.: *Intra-uterine growth of active tissue mass of the human fetus, with particular reference to the under grown baby*. Pediatrics 38:48, 1966.
72. Smith, C. A.: *Prenatal end neonatal nutrition*. Pediatrics 30:145, 1966.
73. Me Keown, T., y Record, R. G.: *Observation on foetal growth in multiple pregnancy in man*. J. Endocrin. 8:386, 1952.
74. Ounsted, M., y Ounsted, E.: *Maternal regulation of intra-uterine growth*. Nature 212: 995, 1966.
75. Gruenwald, P.: *Fetal growth as an indicator of socio-economic change*. Pub. Hlth. Rep. 83: 867, 1968.
76. Gruenwald, P.: *Chronic fetal distress and placental insufficiency*. Biol. Neonatal. 5:215, 1963.
77. Naeye, R. L.; Diener, H. M., y Dellinger, W. S.: *Urban poverty: effects on prenatal nutrition*. Science 166:1026, 1969.
78. Larroche, J. C.: *Maturation cerebrale et hypodeveloppement ponderal du nouvea-ne*. J. Neur. Sc. 5:39, 1967.

IV LOS FACTORES GENÉTICOS COMO AGENTES CAUSALES

MARIO GONZÁLEZ-RAMOS

Los padecimientos heredables se clasifican en tres grupos: los debidos a herencia monofactorial, los causados por herencia multifactorial y los procesos patológicos que resultan de aberraciones cromosómicas.

El primer grupo, o de *herencia monofactorial*, comprende las alteraciones debidas a la acción de un solo gen de efecto dominante, como en el caso del síndrome de Treacher-Collins, o al efecto recesivo de un gen que, teniendo su locus en el cromosoma X, manifiesta su acción en el hemizigote, como sucede en el síndrome óculo-cerebro-renal. En otras ocasiones, el efecto patológico puede deberse a dos genes autosómicos de efecto recesivo, que sólo se manifiestan en homocigosis, como en el síndrome de Bardet-Biedl, en donde los padres son portadores heterocigotes aparentemente normales. En este tipo de procesos se cumple la segregación mendeliana y los riesgos de repetición varían entre 25, 50 y 75 por ciento, según el caso, salvo en aquellos en que la alteración obedece a una neomutación de carácter dominante en las células germinales parentales; en estos casos, el riesgo de repetición, aunque presente, es sumamente pequeño (2 por ciento). Sin embargo, el individuo afectado transmitirá la alteración a 50 por ciento de sus hijos, independientemente del sexo de los mismos.

Aunque hasta la fecha McKusick¹ ha catalogado 1 876 de estos padecimientos, debe insistirse en tres aspectos interesantes. a) Que los padecimientos debidos a

herencia monofactorial, aunque muy numerosos, son relativamente raros en la práctica clínica. b) Que día a día es posible conocer nuevos síndromes que siguen este tipo de herencia. Hasta hoy, los debidos a genes de efecto dominante superan a los que se originan por genes de efecto recesivo, pero si se observa comparativamente lo que sucede en otras especies animales, es de esperarse que muchos síndromes aún no identificados sean debidos a herencia recesiva. Este hecho cobra especial interés en nuestro medio porque nos orienta hacia la búsqueda de nuevos síndromes genéticos. c) En este tipo de herencia, como también sucede en la herencia multifactorial, la etnicidad de los padecimientos genéticos no es un hecho raro, por lo que deberá tenerse presente sobre todo cuando se estudian determinados grupos aislados dentro de un país; es necesario, además, ante cualquier hallazgo de un caso aparentemente nuevo, tener presentes la heterogeneidad genética y el pleiotropismo como factores claves para explicar la variabilidad de las enfermedades genéticas.

En el grupo de los procesos patológicos debidos a *herencia multifactorial* se incluyen los que causan malformaciones congénitas y enfermedades mentales y sistémicas, como la epilepsia, la esquizofrenia, la cardiopatía isquémica, la diabetes, la hipertensión sistólica, y otras más. A diferencia del anterior, el número de padecimientos en este grupo es mucho más reducido, pero contribuye fuertemente a incrementar el número de malformacio-

nes congénitas, más que por su variedad por su extraordinaria frecuencia. Como ejemplos se pueden citar el labio leporino con o sin paladar hendido, la luxación congénita de la cadera, la estenosis congénita del píloro, el pie equinovaro, la espina bífida y la anencefalia.

De acuerdo con Carter,² este tipo de alteraciones tiene las siguientes características: *a)* Son anomalías familiares que resultan de la interacción de factores hereditarios y ambientales (éstos últimos incluyen naturalmente las condiciones intrauterinas encontradas por el feto). El peso del factor hereditario varía de una condición a otra. *b)* Son multifactoriales, lo cual significa que cada una de ellas comprende un determinado número de diferentes influencias hereditarias y ambientales. *c)* Su componente hereditario es poligénico, reflejando por lo tanto la actividad de muchos genes, lo que condiciona una predisposición genética continua al padecimiento en cuestión. *d)* Su expresión actual requiere de una fuerte predisposición genética, que empuja al individuo más allá del "umbral de riesgo" y en ese punto los factores ambientales determinarán tanto si el individuo resulta afectado, como el grado de lesión del mismo.

En nuestro medio podemos observar, tal y como por otra parte sucede en otros países con condiciones socioeconómicas comparables a las nuestras, la mayor frecuencia en las clases depauperadas, de la anencefalia, la espina bífida, de ciertas formas de hidrocefalia y otras malformaciones del tubo neural. Esto podría explicarse considerando que los factores poligénicos que conducen en parte a estas malformaciones congénitas están repartidos en forma más o menos uniforme en la población general y que los factores

ambientales condicionantes se encuentran en mayor proporción en las clases económicamente débiles. Por otra parte, los factores ambientales son tan diversos que no sabríamos si atribuirlos a causas nutricionales, infecciosas, parasitarias, o a otras. En lo que respecta a otros países, Lowe³ dice: "las malformaciones del tubo neural son ocho veces más frecuentes en el sur de Gales que en Japón. Es difícil creer que esta diferencia sea de origen genético. Pisamos un terreno más firme cuando señalamos las diferencias geográficas como evidencia indirecta de influencia ambiental. La mortalidad por malformaciones del tubo neural entre la 28a. semana del embarazo y el final del primer año de vida es mucho más alta en el norte y el oriente de Inglaterra y Gales que en el sur y en el este. En el sur de Gales, la incidencia es mucho más alta en los valles de las minas de carbón que en la costa. Estas diferencias son seguramente inducidas por el medio ambiente." Por otra parte, McMahon y Yen⁴ demuestran una variación temporal, en forma epidémica, en la incidencia de malformaciones del tubo neural en la zona noreste de los Estados Unidos de América. La incidencia de estas malformaciones se elevó poco después de la Primera Guerra Mundial y alcanzó su máximo (tres veces superior al nivel inicial) en 1930, para regresar al nivel original en 1950. McKeown y Record (citados por Lowe) hablan de una variación estacional en la prevalencia de la anencefalia en Escocia y en Birmingham. La incidencia más alta ocurrió en diciembre y la más baja en mayo. Estas diferencias temporales o estacionales demuestran la influencia del medio ambiente en estos padecimientos.

En relación con las variaciones en el nivel social, en Escocia, en el periodo de

1963 a 1968, los nacidos muertos por anencefalia se elevaron de 1.1 por 1 000 nacimientos en la clase social I (compuesta por profesionales) a 3.8 en la clase social V (obreros no calificados).³ A este respecto, Lowe comenta: "uno de los más convincentes indicadores de la influencia del medio ambiente es la asociación de malformaciones del sistema nervioso central con las circunstancias socioeconómicas".

Las *aberraciones cromosómicas* o cromosomopatías, contribuyen hasta ahora con un 5 por ciento al total de 25 por ciento de las malformaciones congénitas debidas a causa genética. Seguramente que en muy pocos años este porcentaje aumentará considerablemente, gracias a los nuevos sistemas que ahora se emplean en la identificación de los cromosomas humanos.⁵

Debe aclararse que las alteraciones cromosómicas, tanto en número como en su estructura, que se encuentren en nuestro país con las nuevas técnicas, serán sensiblemente iguales a las encontradas en otros países. La experiencia ha enseñado que en relación con ellas no existe etnicidad, pues hasta hoy y después de dieciocho años de investigación universal en citogenética humana, nadie ha señalado este fenómeno. Recuértese por otra parte que la etnicidad de los padecimientos genéticos se deriva fundamentalmente de las ventajas ecológicas que puedan tener los portadores de genes mutantes. Tampoco es posible suponer que, tal y como se señaló al hablar de algunos procesos debidos a herencia multifactorial, determinadas condiciones socioeconómicas puedan condicionar una mayor frecuencia de determinadas alteraciones cromosómicas. Por lo tanto, no creemos que el hallazgo

de Armendares y col.,⁶ en relación con la presencia de anomalías cromosómicas en niños con desnutrición calórico-proteica grave, pueda constituir una característica propia de los habitantes de países en vías de desarrollo; más aún cuando la literatura médica más reciente señala que Thorburn y col.,⁷ en Jamaica, no han podido corroborar esos hallazgos y lo mismo ha pasado con la investigación llevada por Sadasivan y col.,⁸ del National Institute of Nutrition de la India, o en los estudios llevados a cabo en Beirut por Khouri y McLaren.⁹

En nuestro país, Betancourt, de la Roca, Cravioto y Tovar,¹⁰ después de un nuevo estudio en niños desnutridos, señalan que "la desnutrición grave no se acompaña, de necesidad, de mayor frecuencia de aberraciones cromosómicas", y reconocen que sus nuevos resultados son contradictorios en relación con los obtenidos en un estudio anterior, realizado en el mismo laboratorio y por los mismos investigadores.

A este respecto, Opitz,¹¹ profesor de pediatría y genética médica de la Universidad de Wisconsin, afirma que: "Encontraría difícil entender que la desnutrición proteica esté asociada regularmente con daño genético, esto es, con fragmentación cromosómica; si esto fuera verdad, o si el daño fuera en parte permanente, sospecho que ya nos habíamos extinguido, puesto que el hambre y la desnutrición deben haber sido una de las condiciones más comunes de la humanidad durante la evolución. Me inclino a pensar que durante ésta deben haberse desarrollado una multitud de mecanismos compensadores y de reparación para proteger al organismo, más específicamente al genoma, de daño posible o potencial debido a la desnutrición."

Creemos haber aportado suficientes datos para descartar la idea de que las mutaciones cromosómicas sean más frecuentes en determinados países o grupos étnicos, condicionando una falsa etnicidad.

Las investigaciones que en los diversos campos de la genética se realizan en todo el mundo nos hacen prever que en un futuro no lejano se aclarará, en gran parte al menos, la incógnita que hoy se presenta de un 65 por ciento de malformaciones congénitas cuya causa no podemos determinar. Se conocerán sin duda nuevos padecimientos heredables, así como el efecto teratogénico de factores ambientales, tal vez de uso tan común como el etanol, al que ya nos hemos referido. Por lo pronto es satisfactorio ver que la genética, una especialidad reciente dentro de las disciplinas médicas, ocupa un lugar destacado en la enseñanza de pre y postgrado y los clínicos le conceden importancia tanto a las enfermedades de este origen como a la investigación de sus causas.

V MALFORMACIONES CONGENITAS. MANEJO PSICOLOGICO Y SOCIAL

LUZ DE LOURDES SOLÓRZANO Y RIVERA*

No sé aún cuál es el bien y cuál es el mal, pero sí sé que todo hombre que realmente se precie de serlo pretende lo mismo, el bien para sí y para los demás. Sin embargo, el que nace, sin saberlo, sin sentirlo, diferente de los demás, tiene también una herencia, que no se refiere a la genética

REFERENCIAS

1. McKusick, V. A.: *Mendelian inheritance in man*. 3a. ed. Baltimore, The Johns Hopkins Press., 1971.
2. Carter, C. O.: *Multifactorial genetic disease*. Citado por: McKusick, V. A. y Claiborne, R.: *Medical genetics*. Nueva York, H. P. Publishing Co, Inc. 1973, p. 199.
3. Lowe, C. R.: *Congenital malformations and the problem of their control*. *Brit. Med. J.* 3:515, 1972.
4. McMahon, B., y Yen, S.: *Irrecognized epidemic of anencephaly and spina bifida*. *Lancet* 1:31, 1971.
5. González Ramos, M.: *Importancia clínica de la identificación de los cromosomas humanos*. *GAC. MÉD. MÉX.* 104:155, 1972.
6. Armendares, S.; Salamanca, F. y Frenk, S.: *Chromosome abnormalities in severe protein-calorie malnutrition*. *Nature* 232:271, 1971.
7. Thorburn, M.; Hutchinson, S. y Alleyne, G. A. O.: *Chromosome abnormalities in malnourished children*. *Lancet* 1:591, 1972.
8. Sadasivan, G. y Raghuram, T. C.: *Chromosomal aberrations in malnutrition*. *Lancet* 2: 574, 1973.
9. Khouri, F. P. y McLaren, D. S.: *Cytogenetic studies in protein calorie malnutrition*. *Amer. J. Hum. Genet.* 25:465, 1973.
10. Betancourt, M.; de la Rosa, J. M.; Cravioto, J. y Tovar, B.: *Efectos de radiación ionizante sobre el cultivo de linfocitos de niños desnutridos*. *Bol. med. Hosp. inf. (mex.)* 30:899, 1973.
11. Opitz, J. M.: Comunicación personal, 1974.

sino a la vida misma, a la que tendrá que enfrentar, acorde o no con sus anomalías.

A la luz de los aspectos psicológicos y sociales, existe también la esperanza de todo ser humano de tener una descendencia normal; sin embargo, en múltiples ocasiones se presenta el caso de una malformación que viene a interrumpir la armonía de la familia o bien a establecer

* Del Hospital Infantil de México.

una circunstancia anómala que induce a una situación problemática.

El niño que nace con cualquier anomalía está sujeto a las condiciones ambientales que, propiciatorias o no, le brinda el ambiente en el cual le toca desarrollarse. Lo más frecuente es que en la familia se presente la condición de culpabilidad, sobre todo en las familias de *status* cultural bajo, en donde aún las premisas religiosas son extremadamente importantes y a las cuales se les atribuye en forma extrema las condiciones anómalas en un niño. En otras ocasiones, puede ser la puerta de escape de una serie de conflictos que previamente se habían establecido en el seno de la familia y que no habiendo aflorado anteriormente, el sujeto propiciatorio es el niño con una malformación.

Es conveniente advertir que no necesariamente las malformaciones tienen que ser aparentes, es decir, en muchas ocasiones algunas enfermedades congénitas que no se manifiestan decididamente en algo tangible, pueden ser, también en un ámbito más amplio, tomadas como malformaciones congénitas.

Veamos ahora distintos aspectos de estos problemas. En primer término, el niño que padece una malformación y que enfrenta la vida con ella, auxiliado o no por la familia y el ambiente. Dos grandes grupos pueden establecerse en ello, el primero cuando la malformación es susceptible de corrección paulatina por métodos médicos o quirúrgicos y, segundo, cuando el niño forzosamente debe usar aparatos y otros medios para valerse por sí mismo.

En los primeros es indudable que la corrección temprana tal vez acarreará menos problemas, como sucede a veces con el labio leporino, los estados de intersexo y otros, pero también suele ocurrir que

las modificaciones tengan necesariamente que ser a largo plazo y ello suscite una pauta diferente en su vida emocional. Hemos podido observar pacientes de esta índole, en los cuales las correcciones físicas contienen un sentido menos importante que las emocionales, y otros, que a causa del problema físico presentan una sintomatología emocional que es indispensable manejar.

Todo ser humano forma un esquema básico de su cuerpo, memoria que queda indeleble y que más tarde refleja en la semejanza con los demás. Cuando en las malformaciones no coexiste un cociente intelectual bajo, la conciencia de deformidad es mayor, así como la de los sucesos que a su alrededor se suscitan, como pueden ser el rechazo, la protección excesiva, lástima y otros, no escapando tampoco la posibilidad de escuchar comentarios del personal de hospital o compañeros acerca de su padecimiento, lo cual se traduce a la larga en síntomas emocionales más o menos severos. Conforme el niño crece, puede aprender a manejar sus situaciones de conflicto si el ambiente le es propicio, pero en otras ocasiones sucede que la malformación *per se* le determine conflicto, que las repercusiones sociales contribuyan a formarlo, que el manejo médico que se determine para la misma le constituya una fuente de problema, o bien, que aprenda a dar manejo inadecuado a su situación, explotando la condición de su problema, ya sea porque ha aprendido que de ello se deriva una fuente de afecto o porque considera que es el mejor método de llamar la atención, o, aún más, porque su padecimiento sea el eje alrededor del cual se mueve la constelación familiar.

En preescolares y mayores, encontramos que la principal sintomatología, cuando

existe inteligencia conservada, es la depresión; en segundo término queda el deseo de afecto; en tercero, la explotación de su condición física con el deseo de obtener una ganancia secundaria; en cuarto, los estados de ansiedad y angustia, representados por diversos síntomas emocionales, y en quinto, las alteraciones psicósomáticas aunadas al problema principal.

En pacientes con cociente intelectual bajo o mínimo es difícil encontrar este tipo de patología.

Marisa es la primera hija de un matrimonio mal avenido; al nacimiento presentó labio leporino y aun cuando la familia pertenece a un *status* alto, ello se considera como una tara de la cual no deben enterarse los demás. A instancias de la familia se indujo al cirujano a operarla de inmediato, pero cuatro años más tarde se nota que la paciente no puede hablar adecuadamente. En el transcurso de este tiempo han nacido dos hermanos normales y se relega a la niña a un semiconfinamiento en el hogar. Los padres consideran que el mal proviene de alguno de ellos, a pesar del consejo genético y pediátrico que se les proporcionó. Ella asiste a consulta como adolescente, con defectos del lenguaje que están siendo tratados en el servicio de foniatría, pero su principal problema radica en que siendo la única mujer en la familia, los padres y otros familiares consideran que debe tener un aspecto y lenguaje mejor del que posee, por lo cual la chica se siente en desventaja en el hogar y no alcanza a llenar las aspiraciones de la familia con respecto a ella. De esta situación resultan estados depresivos frecuentes, deseo de obtener las mayores calificaciones escolarmente, rehuir amistades, frecuentar poco a otros familiares y procurar una vida solitaria.

Andrés nació con una anomalía que le impide los movimientos de los músculos de la cara; no puede cerrar los ojos, no sonríe, le cuesta trabajo tomar alimentos y su lenguaje es difícil. Durante siete años vive en el hogar de los padres sin mayor conexión que con su familia, pues ésta teme que pudiera ser dañado si sale; sin embargo, el paciente tiene deseos de asistir a reuniones, a la escuela, de participar activamente en la vida de la familia y por ello se le notaba decaído y triste. Se le hizo participar en una terapia de grupo, con niños de su edad; se le llevó a actividades sociales; se habló con los padres para la permisividad de una vida más activa; se inscribió en la escuela y se logró que se adaptara a una vida mejor.

Ninguno de los seres humanos está libre de sufrir una alteración que modifique su existencia, pero, el que nace con una alteración está sujeto a los sistemas y los medios que su ambiente le propicie. Como se ha expresado, son un sinnúmero de alteraciones las que puede sufrir un individuo; sin embargo, depende también de una serie de factores el que éste pueda o no salir avante con ellas.

Por lo que respecta a la familia, se enunció al principio que puede existir una condición conflictiva previa que determine el manejo de un hijo sano o no, pero cuando no lo es, ancestros y familia primaria pueden culpar a uno de los elementos y establecer con ello una conflictiva severa. Esto está arraigado a veces en conceptos de familia, otras veces en condiciones de tipo religioso o social. A nadie escapa el conocimiento de que en muchas ocasiones se culpa a circunstancias externas el hecho de una malformación, como puede ser, popularmente, el mal de ojo, un eclipse, u otros factores similares.

Cuando hemos tenido oportunidad de tratar con familiares de un niño con alguna malformación, el principal problema es el ocultamiento si se trata de una familia de clase media o alta, o bien, la aceptación tácita y el manejo tardío si es familia de condición humilde; sin embargo, hay una gran diferencia acorde con la malformación de que se trate. Es evidente que si un niño nace sin brazos o tiene una vejiga neurogénica como secuela de un mielomeningocele, la respuesta de la familia va a ser diferente; pero lo que sí es real, es que en ningún caso de malformación el niño es aceptado y amado como tal. Tal vez en lo más recóndito se desee incluso que no hubiese nacido. Estos son los problemas que con más frecuencia confrontamos con las familias.

Otro aspecto es el del hijo no deseado, que establece una culpabilidad parcial o mutua por este solo hecho, o bien se considera que la tara se debe al hecho de no desear al hijo, típico caso de los padres sobreprotectores con el hijo que presenta una malformación.

Un aspecto más de estos problemas es cómo enfrenta el niño a la sociedad en que vive y cómo responde ésta a los problemas que el niño presenta.

En una encuesta realizada por estudiantes del curso de Medicina Física y Rehabilitación del Hospital Infantil de México, en 1970, se encontró que el consenso general hacia el niño inhabilitado por malformación congénita u otro tipo de alteración posterior, era el de lástima en 80 por ciento, y de ayuda y rehabilitación sólo en 3 por ciento. En 1973, se realizó un censo similar en pacientes hospitalizados, encontrando que aquellos que estaban incapacitados por malformaciones congénitas recibían una atención menor del per-

sonal y eran menos visitados por los padres, ya que aparentemente se consideraba que precisamente por su problema requerían ésta en menor grado, a pesar de las indicaciones que evidentemente existían con respecto a ellos; incluso, en algunas ocasiones nos hemos visto en el caso de niños abandonados por los padres.

Parece ser que, socialmente, aquél que presenta una malformación que es evidente se ve repelido por el grupo al que trata de unirse, sea familia, amigos o compañeros de escuela; esto último ha sido más aparente, obligando a crear una escuela dentro del Hospital Infantil, en donde los niños con toda clase de anomalías, pero de inteligencia conservada, entran en un programa de integración con niños sanos de la comunidad.

Se ha intentado crear una escuela para los padres, con el objeto de que comprendan la naturaleza del padecimiento de sus hijos y den un mejor manejo a las condiciones que presenta el paciente, pero ello ha sido esporádico, por lo menos en nuestro medio.

Otro factor determinante en la integración social del niño con malformaciones congénitas no corregibles, o en proceso de serlo, es la no aceptación en centros escolares, ya sea incompreensión de los maestros o de los padres de familia, o bien porque las burlas que se suscitan entre sus compañeros hacen que el niño abandone el medio o que sus padres decidan que no siga en el mismo.

El sistema que nosotros hemos seguido es, en primer término, trabajar en equipo, es decir, de acuerdo a la malformación de que se trate; reunirnos el grupo de especialistas y abordar los problemas inherentes tanto a la malformación en sí, como a las secuelas que represente en lo físico,

psíquico y social, y establecer el tratamiento adecuado en cada una de las áreas, procurando que ello esté acorde a las necesidades del paciente.

Desde el punto de vista psiquiátrico y social, se procura hacer un estudio exhaustivo de la problemática personal del paciente, de acuerdo a su edad y del problema familiar y ambiental que representa; con estos estudios podemos abocarnos al manejo esencial de cada caso en particular.

La Chacha Keller, por ejemplo, llegó al hospital a través de la escuela del mismo, donde fue llevada por una persona que atiende un centro de niños abandonados. Chacha nació sin brazos, al mes de vida fue abandonada por los padres y se desconoce quiénes sean éstos. En sus primeros años no fue atendida médicamente e incluso, en la institución donde vivía, se explotaba su situación para obtener beneficios; más tarde pasó a otra institución y se procuró su rehabilitación, iniciándose por la inscripción a la escuela. En la actualidad, a los 9 años, cursa el segundo año de primaria; ha aprendido a escribir y dibujar con los pies; se está considerando la posibilidad de aplicar prótesis por lo menos en un brazo; es una niña sociable y alegre, que participa activamente con su comunidad.

No es posible manejar muchos otros casos en la misma forma, ya sea porque son foráneos y no existen medios en la comunidad, ya sea porque la problemática de la familia es tan severa que impide

todo tratamiento, porque la sociedad, el ambiente en el que se desenvuelven es totalmente adverso.

Sin embargo, considero que debemos crear conciencia de que el niño con malformaciones congénitas no requiere exclusivamente del especialista que atienda su caso desde el punto de vista físico, sino de todo un equipo, que estudie sus problemas presentes y tal vez futuros, sea para tratarlos o para prevenirlos.

Todos nacemos, tal vez, con alguna deficiencia que es factible o no ver, pero que probablemente se presente en alguno época de nuestra vida.

Las malformaciones congénitas requieren de un estudio más profundo, que no se concrete a los aspectos físicos, sino que profundice en los aspectos familiares y sociales, para resolver en forma integral el problema.

Hace muchos años, como se ha podido apreciar a través de la historia, los "contrahechos" eran venerados como enviados o procurados de los dioses; en otras sociedades, como entre los griegos, eran sacrificados; ni uno ni otro punto parecen ser justos.

Nosotros, en nuestra actualidad médica, debemos pensar, recapacitar, en que un niño con una malformación congénita, sea cual sea su tipo, requiere de un estudio y un manejo más meditado y profundo. No nos concretemos al frío estudio médico, vayamos un poco más allá a comprender a Marisa, a Andrés y la Chacha.