

CASO CLÍNICO PATOLÓGICO

Editoras invitadas: Y. Rocío Peña-Alonso, Tamara Gamboa-Salcedo

Lactante menor con malformaciones múltiples:
hija de madre fumadoraMaría Teresa Murguía-Peniche¹, Y. Rocío Peña-Alonso², Constanza García-Delgado³

Departamentos de ¹Neonatología, ²Patología y ³Genética, Hospital Infantil de México Federico Gómez, México, D.F., México.

Resumen de la historia clínica

Se trató de una niña de tres meses de edad que fue referida a este instituto desde los nueve días de vida por peso bajo al nacimiento, cardiopatía congénita cianógena, paladar hendido y pie valgo.

Entre sus antecedentes familiares importantes destacan madre de 23 años que fumaba cinco a seis cigarrillos al día, hábito que mantuvo durante los cinco primeros meses del embarazo; padre de 46 años, aparentemente sano, dos hermanos de siete años y de un año ocho meses de edad sanos, y abuelos paternos con cardiopatía no especificada.

Fue producto de la tercera gestación, embarazo de 40 semanas y media de gestación que cursó sin complicaciones aparentes aunque sin control prenatal; el parto fue eutócico, en hospital de segundo nivel de atención donde se hizo amniorrexis 12 horas antes del nacimiento; su peso fue 1 970 g y su talla, 43 cm. La calificación de Apgar fue 3 y 6 por lo que requirió maniobras de reanimación avanzada

con presión positiva e intubación orotraqueal, que se mantuvo los cinco primeros días de vida. Durante los seis días que permaneció hospitalizada estuvo en incubadora y con fototerapia por ictericia neonatal. Fue referida a nuestra institución para estudio y tratamiento. A la exploración física se le encontró con inestabilidad hemodinámica y datos de insuficiencia cardiaca, por lo que se solicitó interconsulta al departamento de cardiología, donde se estableció el diagnóstico de canal auriculoventricular (AV) completo y persistencia del conducto arterioso (PCA); se inició tratamiento anticongestivo con captopril 0.5 mg/kg/dosis cada ocho horas, espironolactona 0.5 mg/kg/dosis cada ocho horas y furosemide 1 mg/kg/día. Presentaba además secreción conjuntival amarillenta, para lo cual se prescribió cloramfenicol oftálmico una gota en cada ojo cada cuatro horas. Se indicó alimentación con fórmula para prematuro 120 mL/kg/día y se dio de alta con cita para programación de cerclaje pulmonar. Dos días después fue valorada en la consulta externa de neurología de donde se envió a rehabilitación y se citó para revisión posterior. En el departamento de rehabilitación se dieron indicaciones para estimulación temprana. Nueve días después acudió a la consulta de oftalmología por conjuntivitis, se inició tratamiento con eritromicina en ungüento dos veces al día y sulfacetamida. Tres semanas después mostraba mejoría parcial, por lo que se indicó sulfaceta-

Solicitud de sobretiros: Dra. María Teresa Murguía Peniche, Departamento de Neonatología, Hospital Infantil de México Federico Gómez, Calle Dr. Márquez No. 162, Col. Doctores, Deleg. Cuauhtémoc, C.P. 06720, México, D.F., México.

Fecha de recepción: 05-06-2007.

Fecha de aprobación: 05-06-2007.

mida durante dos semanas más. En los siguientes dos meses acudió a consulta a infectología, cardiología y cirugía plástica, donde se daba seguimiento a los problemas que tenía.

Ingresó a urgencias por cuadro de cuatro horas de evolución caracterizado por rechazo parcial a la toma de alimentos, debilidad generalizada que se manifestaba como llanto débil y disminución de movimientos espontáneos. A la exploración física se le encontró hipoactiva, pálida, edad aparente menor a la cronológica, peso 2 000 g, talla 43 cm, perímetro cefálico 31 cm, frecuencia cardiaca (FC) 110 por minuto, frecuencia respiratoria (FR) 42 por minuto, tensión arterial (TA) 64/55 mmHg, temperatura 35 °C, Glasgow 12/15 (motor 5, ocular 4 y verbal 3); acrocianosis leve, cráneo pequeño, fontanela anterior normotensa de 5 x 6 cm, proptosis del ojo izquierdo, pupilas mióticas, reflejo fotomotor y consensual presentes, conjuntivas hiperémicas con secreción bilateral amarilla escasa, oídos, nariz y faringe sin alteraciones, paladar hendido, reflejo de succión débil. Tórax con campos pulmonares bien ventilados, ruidos cardiacos rítmicos e intensos con soplo sistólico en cuarto espacio intercostal izquierdo irradiado a todos los focos. Abdomen blando, deprimible, hígado a 3-3-3 cm por debajo del borde costal, peristalsis audible; genitales externos de mujer de acuerdo a su edad. Extremidades hipotróficas, tono muscular disminuido, pie derecho en valgo con edema, pulsos periféricos presentes,

débiles y sincrónicos; reflejos osteotendinosos disminuidos, pares craneales normales, respuesta motora y llanto al dolor presentes. La glucosa fue indetectable por medición capilar, por lo que se le administró solución glucosada al 10%, 2 mL/kg/dosis; la glucemia capilar de control fue 61. Se solicitaron estudios de laboratorio (Cuadro 1).

El manejo inicial consistió en ayuno, soluciones con líquidos totales a 80 mL/kg/día, glucosa 8 mg/kg/min, sodio y potasio 3 mEq/kg/día, captopril 0.5 mg/kg/dosis cada ocho horas, espirolactona 0.5 mg/kg/dosis cada ocho horas, furosemide 1 mg/kg/dosis cada 12 horas, cefotaxima 300 mg/kg/día, amikacina 22.5 mg/kg/día y dexametasona 0.16 mg/kg/dosis cada seis horas. Se hizo punción lumbar y se descartó neuroinfección por lo que se suspendieron la amikacina y dexametasona, se disminuyó la dosis de cefotaxima a 50 mg/kg/dosis cada seis horas y se indicó ampicilina 50 mg/kg/dosis cada seis horas, así como cloramfenicol oftálmico una gota en cada ojo cada cuatro horas. Ingresó a la terapia de urgencias para continuar su manejo. Fue valorada por el servicio de gastroenterología y al interrogatorio se encontró que la paciente era alimentada con fórmula para prematuro 2 onzas cada dos horas con cuchara por falta de succión (600 mL/día, 210 Kcal/kg/día, 8.7 g de proteínas por kg/día).

Se consideró además el problema en la mecánica de la deglución por el defecto que tenía en el paladar. Se cambió a fórmula sin lactosa, 150 mL/

Cuadro 1. Estudios de laboratorio

Hb	Hto	Leuc	Seg	Linf	Mon	Plaq	Gluc	Gluc Cap.	Na	K	Cl		
11 g/dL	33.4%	11 400/mm ³	69%	24%	5%	287 000	68 mg/dL	61 mg/dL	139 mEq/L	3.2 mEq/L	103 mEq/L		
VCM 95 y CMHC 32.9													
Ca	P	pH	DU	Alb	Hb	Nit	Cet	Bil	Urobil	Leuc	Bact	Eri	Mucina
9.8 mg/dL	3.1 mg/dL	6	1 015	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	Neg	l/c	Escasas	Neg	+
Punción lumbar			Aspecto	Color	Prot	Gluc	Leuc	Gram					
			Transparente	Incoloro	43 mg/dL	60 mg/dL	2	Neg					

kg/día, ya que la desnutrición puede condicionar mala absorción de disacáridos. Por la concentración de hemoglobina se indicó transfusión de concentrado eritrocitario que no se realizó. La saturación de oxígeno al ingreso era de 75%, se colocó casco cefálico con lo que saturó al 88%. Presentó hipoglucemia capilar en dos ocasiones más, y fue manejada con solución glucosada al 10%, 2 mL/kg/dosis.

La FC se incrementó en el transcurso de la tarde y la noche a 160-162 por minuto y la FR a 50-60 por minuto. En la madrugada del segundo día de hospitalización se encontraba con aleteo nasal, tiros intercostales y retracción supraesternal (Silverman de 5). Se realizó intubación orotraqueal, presentó bradicardia, por lo que se manejó con adrenalina con recuperación de la FC y TA. Nuevamente presentó hipotensión, bradicardia y posteriormente paro cardiorrespiratorio que no respondió a maniobras de reanimación cardiopulmonar avanzada.

El cariotipo con técnica habitual de bandas GTG fue 46,XX.

Discusión del caso

Dra. María Teresa Murguía (jefe del departamento de neonatología)

El caso de esta paciente representa uno de los muchos problemas a los que nos enfrentamos en la Unidad de Cuidados Intensivos Neonatales. Quisiera dividir la discusión en tres partes: primero me centraré en los aspectos de salud pública involucrados en el caso, después en el diagnóstico principal de esta niña y finalmente en el cuadro clínico que la llevó a la muerte.

I. Problemas de Salud Pública

El primer problema que encontramos en este caso es el embarazo en la adolescencia, el primer embarazo de la madre fue a los 16 años. Aunque la frecuencia de embarazo en adolescentes ha dis-

minuido de manera importante en Estados Unidos de América (EEUU), en México todavía se requieren más esfuerzos para disminuir este grave problema. En un estudio realizado por grupo NEOSANO (red colaborativa de estudio de salud perinatal en México) con aproximadamente 54 000 embarazos, se detectó que 18.7% ocurrió en mujeres adolescentes entre 10 y 19 años.¹ Esta cifra es alarmante y debe considerarse para establecer medidas que permitan disminuir la morbilidad asociada a esta situación, como son el peso bajo al nacer, aumento de mortalidad neonatal y otras. El otro problema de salud pública importante es el tabaquismo durante el embarazo. En México se estima que 122 personas mueren diariamente por causas asociadas al tabaco, razón por la que se encuentra dentro de los 10 problemas prioritarios de salud pública. El tabaquismo es una enfermedad no transmisible que, de no ser controlada con medidas de salud integral, rebasará la capacidad sanitaria necesaria para la atención de sus complicaciones.²

Según la encuesta nacional de 2002, el número de fumadores activos se ha incrementado de nueve millones en 1988 a 13 millones en 2002, sin embargo, la prevalencia sólo ha mostrado un discreto aumento en el mismo período de 25.8 a 26.4%.³ Además, el número de mujeres fumadoras va en aumento, por lo que es mayor el riesgo de que las madres fumen durante el embarazo. En EEUU se estima que 23% de las mujeres fuman durante la gestación.⁴ Esto representa un problema muy grave, ya que el tabaquismo se asocia a:

1. Cambios vasculares (vasoconstricción) que pueden afectar la unidad feto-placentaria o el desarrollo celular del feto.
2. Alteraciones en los receptores de algunos neurotransmisores. Slotkin y col.^{5,6} han demostrado que las alteraciones en estos receptores pueden tener efectos a largo plazo, con una disminución considerable de la respuesta adreno-medular ante situaciones de estrés, y esto

podría ser la causa del aumento de mortalidad en situaciones como asfixia, apnea, etc.

3. Malformaciones congénitas. La asociación entre tabaquismo y malformaciones congénitas es controvertida. Varios grupos en EEUU y el Reino Unido han demostrado una asociación entre tabaquismo durante el embarazo y aumento en la incidencia de labio y paladar hendido fetal (riesgo 1.4 a 2.3 veces más).^{7,8} De igual manera, se han reportado asociaciones entre este hábito y malformaciones congénitas del corazón, especialmente comunicación interauricular (CIA), comunicación interventricular (CIV) y transposición de grandes vasos. Un estudio de casos y controles realizado en California, por Wasserman y col.⁹ mostró razón de momios de 1.9 de cardiopatía congénita (defectos cono-troncales) en hijos de padres fumadores en comparación con no fumadores. Así mismo, Shima y col.¹⁰ han reportado que hasta 37% de los fetos con cardiopatía congénita presenta retardo del crecimiento intrauterino.
4. Se han descrito alteraciones en el metabolismo del ácido fólico en fumadores, específicamente se han encontrado niveles más bajos de folato plasmático y eritrocitario en fumadores, al compararlos con quienes no tienen esta adicción.¹¹ A su vez, se sabe que la administración de folatos en el período peri-concepcional disminuye de manera considerable, no solo la incidencia de defectos del tubo neural, sino también la de cardiopatías congénitas (especialmente defectos del septo y cono-troncales).¹² Debido a esto, es poco claro si el efecto del tabaquismo en el desarrollo del corazón pudiera deberse a la baja de folatos observada con el tabaquismo. En humanos se ha postulado que mutaciones o polimorfismos en enzimas involucradas en el metabolismo de folatos (por ejemplo, reductasa de metileno tetrahidrofolato, polimorfismo c677T) pueden aumentar la susceptibilidad a mal-

formaciones congénitas en hijos de madres fumadoras.¹³

5. Respecto al bajo peso al nacimiento que presentó la paciente, son varios los estudios que han demostrado su asociación con tabaquismo. Así, se ha reportado que los neonatos expuestos *in utero* a tabaco y sus toxinas nacen con aproximadamente 140-200 g menos que aquéllos no expuestos a tabaco.^{14,15} Esto puede ser debido al efecto vasoconstrictor de la nicotina o a otros metabolitos tóxicos como la carboxihemoglobina, ya que los niveles fetales de esta sustancia son mayores a los del adulto, y generan una mayor afinidad de la hemoglobina fetal por monóxido de carbono.

En los antecedentes de nuestra paciente llama la atención que aun cuando se detectó polihidramnios durante el embarazo, éste no se estudió adecuadamente, a pesar de ser una causa de morbimortalidad elevada tanto fetal como materna. No se buscaron las posibles causas de polihidramnios como son: neurológicas (por falta de deglución), nefropatías, cromosopatías, alteraciones pulmonares, cardiopatías, etc.

Nació a término con desnutrición *in utero* con peso, talla y perímetro cefálico muy por debajo de la percentila 3 según las curvas de Babson.¹⁶ La fontanela era amplia, posiblemente secundaria a alteración en la formación de hueso membranoso, lo que se ha asociado a retardo en el crecimiento intrauterino. Tuvo Apgar bajo al minuto, requirió reanimación e intubación, por lo que probablemente haya tenido asfixia. Esto no fue documentado por falta de medición del pH de sangre de cordón umbilical. La paciente estuvo en incubadora por razones no definidas.

Por lo antes mencionado, considero que la desnutrición *in utero* de la paciente estaba relacionada con el tabaquismo materno y la cardiopatía que presentaba. El tabaquismo constituye un factor de riesgo muy importante, por lo que hay que advertir a las madres sobre las alteraciones que se asocian a éste durante el embarazo.

II. Canal AV

El principal problema que tuvo la niña fue el canal AV. Quisiera detenerme a describir esta cardiopatía refiriéndome a la Dra. María Victoria de la Cruz, quien trabajó muchos años en nuestro hospital, fundó el laboratorio de desarrollo y teratogénesis e hizo varios trabajos sobre esta malformación cardiaca. Ella tiene varias publicaciones nacionales e internacionales que dieron la luz a la embriogénesis de este problema.¹⁷⁻¹⁹

Esta cardiopatía se debe a un problema de los cojinetes endocárdicos, donde en la matriz extracelular se forman moléculas y proteínas, que permiten una interacción entre endocardio y miocardio para la formación del aparato valvular. Cuando este proceso falla se desarrollan malformaciones a este nivel. Hay muchas vías de señalamiento involucradas y es interesante mencionar que en pacientes con trisomía 21 el canal AV es muy común. En estos pacientes se ha detectado un aumento en las moléculas de adhesión de los cojinetes, que llevan a alteraciones en los mismos.²⁰ El canal AV es el resultado de alteraciones en las interacciones genéticas y embriológicas que llevan a la falta de formación del tabique IA e IV, como ocurrió en el caso de esta niña.

Desde el punto de vista epidemiológico, en nuestro país las cardiopatías congénitas son la segunda causa de muerte en menores de un año.²¹ Cuando identificamos a un niño con este problema, estamos obligados a buscar síndromes asociados, ya que se presentan hasta en 25% de los casos; sin embargo, esto es distinto en el caso de canal AV completo, ya que hay estudios en los que se ha encontrado que tres cuartas partes de los pacientes con canal AV tuvieron además algún síndrome. Los defectos congénitos que se asocian con mayor frecuencia a canal AV son: síndrome de Down (75%), heterotaxia visceral y otros como la asociación CHARGE (por sus siglas en inglés: Coloboma, Heart anomaly, Choanal Atresia, Retardation, Genital and Ear anomalies), síndrome de Holt-Oran (síndrome de mano-corazón,

con defecto en pulgar y corazón, casi siempre con CIA) y otras.

Por las características de nuestra paciente, considero que el único síndrome que podría pensarse es el de triple C, que se asocia con paladar hendido, canal AV e hipoplasia de cerebelo. Sin embargo, no contamos con una resonancia magnética de cerebro para corroborar esta alteración.

Cuando el canal AV no forma parte de algún síndrome, podemos decir que se trata de un caso de canal AV aislado, en el que el patrón de herencia es generalmente autosómico dominante. Gracias a los avances en genética molecular sabemos que hay alteraciones con este tipo de herencia que no son detectadas fenotípicamente en los padres, por la diferente penetrancia del gen o por la variabilidad de su expresión. En este caso el abuelo tenía cardiopatía y hubiera sido adecuado profundizar en el interrogatorio al respecto para determinar si era necesario explorar la presencia de la alteración genética.²²

Las cardiopatías congénitas graves se asocian a restricción del crecimiento, ya que pueden condicionar alteraciones digestivas caracterizadas por malabsorción. Además, el gasto metabólico está incrementado en pacientes con cardiopatía compleja, por lo que es necesario diseñar una dieta que aporte entre 170 y 180 Kcal/kg/día. En ocasiones se debe considerar la alimentación por infusión continua, ya que estos pacientes se desnutren fácilmente. Ésta es una característica clínica que debe vigilarse estrechamente y tratarse "agresivamente". No hay que olvidar que estos pacientes deben tratarse de manera multidisciplinaria, ya que resulta increíble que esta niña haya subido solamente 50 g de peso durante su vida.

III. Evolución y muerte

La primera ocasión que vimos a la paciente en urgencias presentaba cianosis y datos de insuficiencia cardiaca congestiva, con pulsos no palpables. Es muy probable que la comunicación entre las

cavidades derechas e izquierdas, así como las resistencias pulmonares elevadas, características de los primeros días de vida generaran la cianosis. Lo que es interesante es que no se sentían los pulsos y eso nos sugiere regurgitación de la válvula común, lo cual es un dato de gravedad; en general, cuando no hay evidencia de regurgitación las complicaciones pueden ser menores y se han reportado casos diagnosticados a mayor edad.²³

Se le dio tratamiento anticongestivo y mejoró. Oftalmología diagnosticó conjuntivitis, la cual era persistente, por lo que habría que haber descartado infección por virus y bacterias, sobre todo se debió haber investigado la presencia de *Chlamydia trachomatis* que causa frecuentemente conjuntivitis neonatal y requiere de tratamiento sistémico y no exclusivamente tópico. También debió descartarse obstrucción de los conductos lácrimo-nasales, ya que es una causa frecuente de secreción ocular y más en pacientes con malformaciones faciales.

Finalmente, llega al día de su muerte en el último internamiento, con datos claros de insuficiencia cardiaca congestiva (hepatomegalia y edema) y falla de bomba cardiaca (bradicardia, taquipnea, hipotensión y presión de pulso de 9 mmHg). Todo esto indica daño miocárdico importantísimo, por lo que debió manejarse con soporte cardiopulmonar más intenso, ventilación y aminas. Posiblemente presentaba alteraciones en los receptores involucrados en la respuesta adreno-medular provocadas por el tabaquismo materno.

¿Qué la llevó a la descompensación? Se encontraba muy desnutrida y tenía el antecedente de la conjuntivitis. Creo que el abordaje inicial debió ser más agresivo en la búsqueda de agentes etiológicos del cuadro respiratorio que presentaba. Se debió haber buscado virus sincicial respiratorio (VSR) ya que falleció justo en la época en que este virus circula por la comunidad, virus Influenza y colonización por *C. trachomatis*. Esta última habitualmente no es letal, pero los cambios pulmonares pudieron haber incrementado la presión

arterial pulmonar y llevarla a falla cardiaca que en este caso fue muy grave. No hay cultivos que nos ayuden a confirmar infección.

Otra posibilidad es que la descompensación se debió a insuficiencia cardiaca congestiva, ya que al bajar las resistencias vasculares pulmonares conforme avanza la edad, se produce un cortocircuito de izquierda a derecha que conduce a hiperflujo pulmonar y falla cardiaca.

IV. Comentario final

Al comentar el caso con el Dr. Bolio, jefe de cirugía cardiovascular de este hospital, y hablando sobre el pronóstico de estos niños en nuestro hospital, me comentaba que la mortalidad asociada a canal AV es de 12%. Al analizar este caso y la revisión de la literatura, sobre todo de los trabajos de la Universidad de Padua, con un análisis de más de 100 niños con canal AV, se llegó a la conclusión que la intervención quirúrgica temprana (antes de los cuatro meses de edad) mejora el pronóstico en relación a los pacientes que son operados tardíamente.²⁴

Comentarios del auditorio

Arturo Zúñiga (R2 de Pediatría). Esta paciente era tratada con digoxina y furosemide, y tenía hipocalcemia que es un factor que incrementa el riesgo de intoxicación por digoxina.

Omar López (R3 de Pediatría). En el segundo internamiento debió intubarse por la hipotensión y el deterioro neurológico; así mismo recibir inotrópico desde un inicio por datos de insuficiencia cardiaca congestiva. Además, se le indicaron cefotaxima y amikacina para cubrir infección meningea, se le hizo punción lumbar en estado inestable y sin vía aérea asegurada y no se le dio manejo de choque.

Dra. Mariana Torres Fernández (R1 de Genética Médica). Como ya se mencionó, el tabaquismo durante el embarazo es un factor de riesgo muy

importante para el desarrollo de malformaciones. Hoy sabemos que hay variantes polimórficas del gen *CYP1A1* que codifica para una citocromo p450, la cual se relaciona con el metabolismo de las sustancias del cigarro, que se han asociado con alteraciones orofaciales, de pies, de la vía urinaria y con craneosinostosis. Al no conocer la proporción de dichos polimorfismos en nuestra población es importante saber que el tabaquismo durante la gestación incrementa el riesgo de malformaciones congénitas de 1.5 a 2 veces más que el resto de la población.²⁵

Lic. Gisell Gómez (Pasante de servicio social de Nutrición). En el servicio de nutrición, de manera conjunta con la consulta de neonatología estamos haciendo un trabajo observacional retrospectivo en recién nacidos pretérmino; de un total de 35 pacientes, entre los cuales hay nueve cardiópatas, sólo uno incrementó el peso para talla en la evaluación a seis meses y el resto bajó. La reserva muscular aumentó de manera no significativa y la reserva de grasa disminuyó. Se les dieron 155 Kcal/kg/día de aporte, lo que fue insuficiente para modificar su carril de crecimiento, por lo que actualmente se está recomendando incre-

mentar la ingesta calórica mediante alimentación enteral nocturna.

Hallazgos de la autopsia

Dra. Y. Rocío Peña-Alonso (patóloga)

Al estudio post mortem, no había opacificación corneal, pero sí secreción blanquecina ocular. En la fotografía de la cara se observa separación de las aperturas palpebrales, frente prominente, tabique nasal aplanado, mentón pequeño y *filtrum* levemente elongado y dismorfia de los pabellones auriculares con conductos auditivos permeables (Fig. 1). Tenía además paladar hendido completo y en los pies, talo valgo derecho.

En este caso es muy importante el antecedente de tabaquismo ya que, aunque el período gestacional se prolongó hasta 40 semanas y media, la niña pesó 1 970 g al nacer, lo cual traduce un retardo del crecimiento intrauterino. La niña falleció a los tres meses de edad y pesaba solamente 1 650 g; tenía una talla de 43 cm, de modo que no había crecido desde que nació y su peso era inferior al del nacimiento; la longitud del pie fue de 7 cm y el perímetro cefálico, 30.7 cm. Estos



Figura 1. Fotografías de frente y de perfil donde se observa frente prominente, dismorfia de pabellón auricular derecho y mentón pequeño.

datos somatométricos corresponden a un recién nacido de 33-35 semanas de gestación, lo cual pone de manifiesto el déficit tan importante del crecimiento que tenía esta niña.

A la apertura de la cavidad abdominal se encontró malrotación intestinal por falta de rotación del ciego. Entre la quinta y la sexta semana de gestación, el intestino medio, irrigado por la arteria mesentérica superior, se hernia a través de la pared abdominal. Cuando esto ocurre, el estómago rota en el sentido de las manecillas del reloj, de modo que el duodeno proximal queda fijo al retroperitoneo, al igual que el colon descendente. Entre la sexta y séptima semana el asa de intestino medio rota en sentido contrario a las manecillas del reloj alrededor de la arteria mesentérica superior, mientras continúa elongándose. En la décima semana de gestación, el intestino medio regresa a la cavidad abdominal comenzando por la porción craneal, seguida por el resto del intestino delgado y al final el colon. La rotación total en este período es de 270°. Al finalizar este proceso, la posición del yeyuno es a la izquierda, y la del íleon y el ciego a la derecha.²⁶ En este caso la posición del apéndice era central, el duodeno estaba en su posición habitual, pero no había fijación del colon transversal que se encontraba libre en la cavidad abdominal.

En el tórax se encontró pérdida de la relación cardioráquica ya que el corazón ocupaba más de 50% de la cavidad, cuando normalmente debería ocupar un tercio de ésta. La aurícula derecha estaba dilatada, el ventrículo derecho también estaba dilatado y su pared engrosada, la arteria pulmonar, dilatada y el conducto arterioso, permeable. Al abrir las cavidades derechas se encontró un defecto del tabique interauricular que se extendía al tabique interventricular, había una válvula común que se insertaba en ambos ventrículos y en el borde del remanente del tabique interventricular. Con estos hallazgos se estableció el diagnóstico de canal AV completo (Fig. 2). La Dra. Murguía se refirió a los mecanismos involucrados en la embriogéne-



Figura 2. Bloque cardiopulmonar. El corazón está abierto por el ventrículo derecho y muestra canal auriculoventricular completo.

sis del canal AV y las aportaciones de la Dra. María Victoria de la Cruz en este campo.¹⁷ Los cortes histológicos del miocardio mostraron eosinofilia de algunas fibras musculares y miocitólisis colicuativa extensa, así como necrosis coagulativa y picnosis nuclear de algunas fibras, estos hallazgos son secundarios a isquemia.

En los pulmones había zonas de hemorragia y engrosamiento de los tabiques interalveolares por infiltración de linfocitos, macrófagos y numerosas células plasmáticas; estos hallazgos son compatibles con una infección viral probablemente por VSR. Había también macrófagos intraalveolares, algunos de ellos con pigmento amarillo que corresponde a hemosiderina. Las arteriolas de pequeño calibre mostraban engrosamiento de la capa muscular como consecuencia de la hipertensión pulmonar que tenía esta niña. La enfermedad vascular pulmonar en cardiopatías congénitas se relaciona con un aumento de la muscular de las arteriolas pulmonares de pequeño calibre, hiperplasia de la íntima y disminución del número de arterias intraacinares (Fig. 3).²⁷ No se observaron datos sugestivos de infección por *Chlamydia*.

En el íleon terminal se encontró una formación polipoide con mucosa gástrica ectópica. El hígado

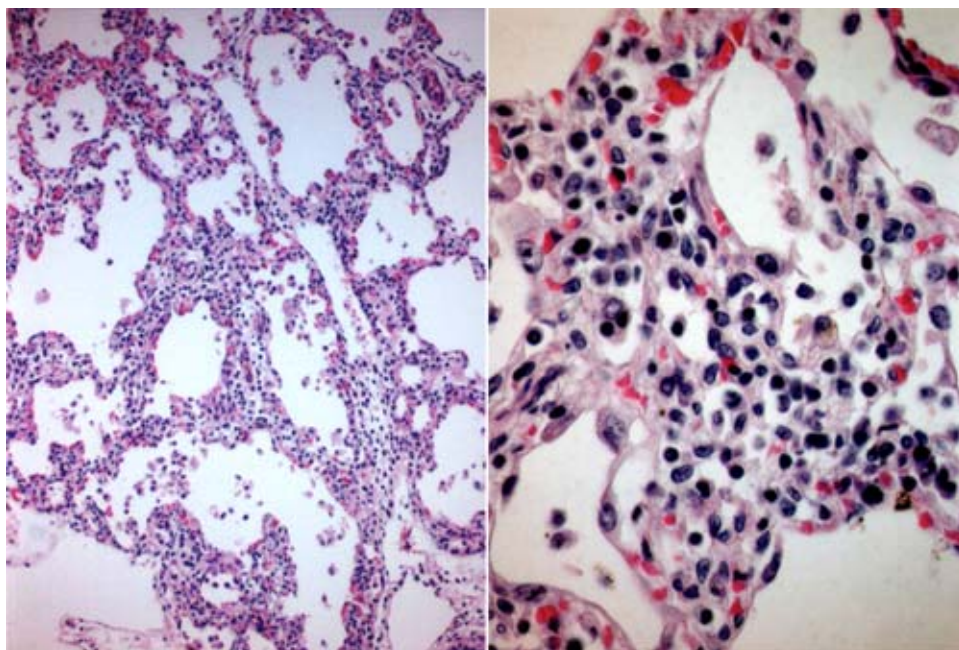


Figura 3. Pulmón con infiltrado inflamatorio intersticial y algunos macrófagos intraalveolares.

do mostró congestión sinusoidal. En los riñones había persistencia de glomerulos inmaduros y necrosis tubular aguda. El timo tenía disminución de linfocitos de la corteza sin alteraciones de los corpúsculos de Hassal.

En los cortes de hueso, la maduración era normal; en la placa de crecimiento se observan condrocitos en “pilas de monedas”, esta organización se pierde en algunas enfermedades y en niños pequeños en situaciones de estrés. En un corte de la diáfisis se observa osificación normal y médula ósea con población de megacariocitos levemente disminuida. Lo normal es observar cinco a ocho por campo y sólo se observan de dos a tres por campo.

El cerebro pesó 483 g, casi un tercio del peso corporal, normalmente pesa entre una séptima y décima parte del peso corporal total. El cerebelo pesó 43 g, esto es entre 1/20 y 1/25 del peso total del cerebro, lo cual es normal, con esto se excluye una hipoplasia del cerebelo. Sin embargo, el cerebro mostraba dos tipos de alteraciones: la primera es una alteración del desarrollo en la que se observa ausencia de bulbos, cintillas y surcos olfatorios (Fig. 4) además de estratifica-

ción anormal de algunas áreas de la corteza cerebral con presencia de células piramidales en el estrato superficial de la corteza (Fig. 5), lo cual es una característica de migración neuronal anormal y la segunda es una lesión adquirida que se caracteriza por una zona de cavitación subcortical en la región frontoparietal derecha, depoblación neuronal de la corteza y focos de calcificación distrófica, probablemente secundarios a hipoxia perinatal (Fig. 6).

Los diagnósticos finales en este caso son:

Lactante menor del sexo femenino con malformaciones congénitas múltiples y cariotipo 46,XX

1. Canal AV, cardiomegalia, PCA, hipertrofia y dilatación del ventrículo derecho, dilatación de aurícula derecha e hipertensión pulmonar secundaria.
2. Paladar hendido.
3. Arrinencefalia, patrón anormal de circunvoluciones de las superficies orbitarias.
4. Migración neuronal anormal.
5. Malrotación intestinal por falta de rotación de colon.

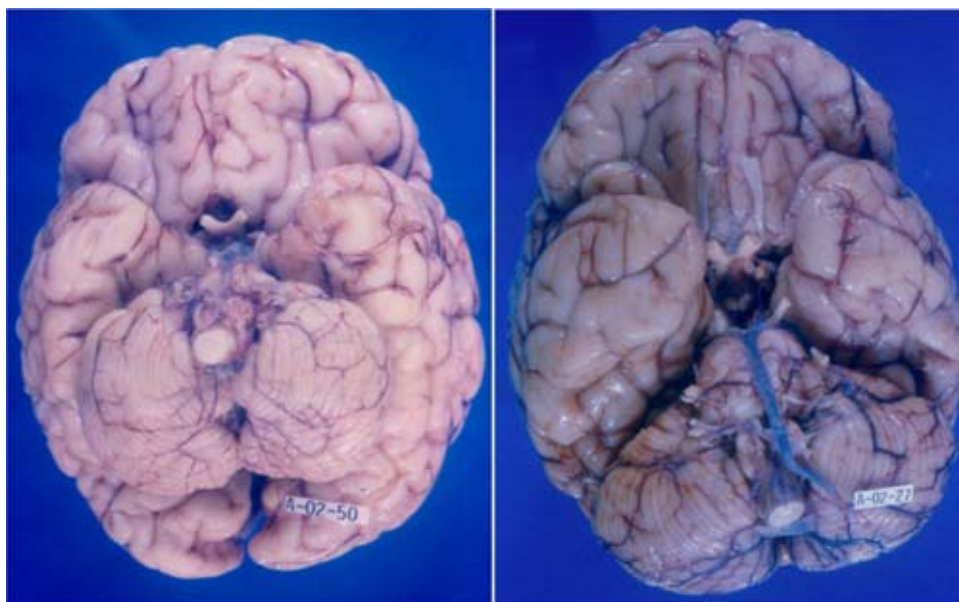


Figura 4. La fotografía de la derecha muestra un cerebro con bulbos olfatorios, la de la izquierda corresponde al cerebro de este caso que muestra ausencia de bulbos y surcos olfatorios.

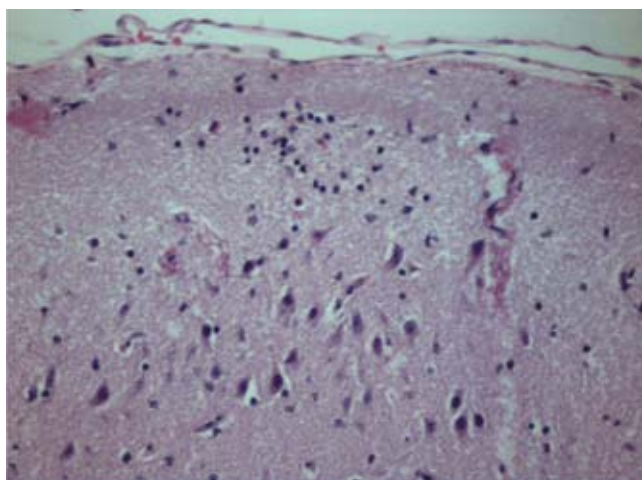


Figura 5. Corteza cerebral frontal cubierta por leptomeninges en la parte superior de la microfotografía que muestra presencia de células piramidales en las capas superficiales.

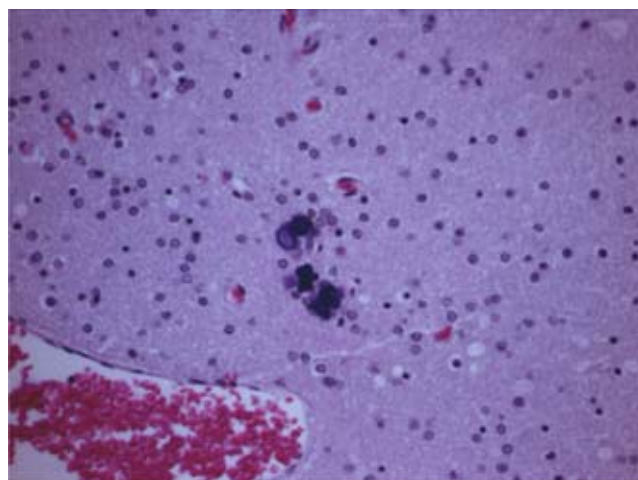


Figura 6. Calcificación focal de la sustancia blanca.

6. Mucosa gástrica ectópica en íleon terminal.
7. Desnutrición grave, grado III.
8. Encefalopatía hipóxico-isquémica.

Un antecedente importante de esta niña fue el tabaquismo materno durante la gestación, lo cual influyó en el peso al nacer, la falta de ganancia ponderal después del nacimiento fue multifactorial,

ya que la niña tenía una cardiopatía grave. Es común que el tabaquismo se asocie con alcoholismo, por lo que existe la posibilidad de que la madre también hubiera abusado del consumo de alcohol durante el embarazo. Las alteraciones que se encontraron en el sistema nervioso central en esta niña se han asociado a consumo de alcohol durante la gestación.²⁸

En relación a este caso es pertinente mencionar que una de las metas del milenio que propone la Organización Mundial de la Salud es disminuir la

tasa de mortalidad infantil de menores de cinco años para el año 2015 para lo cual es necesario, entre otras acciones adoptar medidas para reducir la mortalidad por defectos al nacimiento y ejercer los programas para prevenir estos defectos como son evitar el alcoholismo y tabaquismo, durante el embarazo, administración de ácido fólico, vacunación contra rubéola y otras.

Dra. Constanza García Delgado (Genética)

Es importante mencionar que la proposita era hija de un padre mayor de 35 años, al respecto hay que recordar que en la génesis de las malformaciones congénitas, la edad mayor de 35 años, tanto paterna como materna, es un factor de riesgo.^{29,30}

En relación a los distintos tipos de defectos congénitos *defectos o malformaciones mayores*, son aquellas que alteran la función normal o acortan la esperanza de vida. Los *defectos menores* tienen únicamente trascendencia estética, ya que las funciones se mantienen conservadas. Se sabe que 1% de todos los recién nacidos pueden presentar defectos menores al nacimiento.³¹

Hay que recordar que *síndrome* es: el conjunto de anomalías que se consideran patogenéticamente relacionadas y que no presentan una *secuencia* (anomalías múltiples derivadas de un primer evento conocido-cascada de eventos, por ejemplo la secuencia Potter causada por oligohidramnios a su vez causado por agenesia renal). Una *asociación* es: la ocurrencia no debida al azar, en uno o más individuos, de varios defectos morfológicos que no se pueden identificar como un síndrome. La más común es la asociación VACTERL.³²

Esta paciente presentaba los siguientes *defectos mayores*: arrinencefalia, ectopias grises, paladar hendido, canal AV completo y ectopia gástrica del intestino delgado. Sus *defectos menores* fueron: proptosis ocular, dismorfia auricular y pie talo.

Se considera que en este caso en particular se trató de una *asociación* de malformaciones mayores: cardiopatía, labio y paladar hendido, y de sistema nervioso central, y las menores: pie talo y pabellones auriculares dismórficos. No presentaba marcadores histológicos de cromosomopatías.

Tomando en cuenta el antecedente del tabaquismo materno positivo en este caso hay que referirnos a los riesgos perinatales de la exposición al mismo,³³ y que son: aborto espontáneo, nacimiento pretérmino, retardo del crecimiento intrauterino, ruptura de membranas, trabajo de parto anticipado y alteraciones placentarias.

Los riesgos postnatales del tabaquismo son: perímetro cefálico pequeño, disminución de la audición, lenguaje y cognoscitivo, IQ bajo, aumento en la incidencia de asma, bronquitis y neumonía, y aumento del riesgo de síndrome de muerte súbita del lactante.

Al hacer referencia a malformaciones congénitas, es muy importante conocer las bases moleculares de ellas, para lo cual el conocimiento de qué son los genes *homeobox* los cuales son genes que evolutivamente están altamente conservados, codifican a proteínas que funcionan con reguladores maestros del desarrollo embrionario. Los genes *homeobox* son los encargados del desarrollo cefalocaudal en la vida fetal.³⁴

Recordemos que el *continuum* de la dismorfogénesis se relaciona con *heterogeneidad genética* (“*many from one*”) y el *pleiotropismo* (“*one from many*”).³⁵ Considerando lo anterior, podemos decir que cuando las malformaciones son debidas a factores ambientales, es importante conocer los principios de la teratología, que son:

- Dosis del agente teratogénico (físico, químico o biológico).
- Tiempo embriológico de la exposición.
- Susceptibilidad del huésped (genéticamente condicionada o estocástica).

- Susceptibilidad de la madre (también genéticamente condicionada).
- Interacción con otros factores ambientales.

Se concluye este comentario con la frase “*nature vs nurture*” la cual resume que las malformaciones congénitas tienen siempre una interrelación etiológica entre las bases genéticas (“*nature*”) y ambientales (“*nurture*”). De ahí la importancia del consejo genético.

Dr. Rodríguez Almaraz

Los antecedentes de ruptura prematura de membrana y leucorrea incrementan el riesgo de una afección conjuntival. Debió descartarse *Chlamydia*, cuyo tratamiento es eritromicina y sulfacetamida, en México la única presentación es en ungüento. En un estudio que hicimos en Chiapas, encontramos que el uso de yodopovidona al 2.5% tiene el mismo efecto que el cloramfenicol.

Referencias

1. Melo MC, Villa-Guillen M, Avila MC, Villanueva-García D, Leistikow EA, Murguía-de Sierra T. Perinatal outcomes at the extremes of reproductive life. Teen's vs oldies. experience from the Neonatal Health Study Group (NEOSANO) in Mexico. E-PAS2006:59:3120.7. <http://www.pas-meeting.org>
2. Secretaría de Salud. Programa de Acción: Adicciones. Tabaquismo. SSA, 2001.
3. Kuri-Morales PA, González-Roldán JF, Hoy MJ, Cortes-Ramírez M. Epidemiología del tabaquismo en México. Salud Publica Mex. 2006; 48 Supl I: S91-S8.
4. Kruse J, Le Fevre M, Zweig Z. Changes in smoking and alcohol consumption during pregnancy: a population-based study in a rural area. Obstet Gynecol. 1986; 67: 627.
5. Slotkin TA, Epps TA, Stenger ML, Sawyer KJ, Seidler FJ. Cholinergic receptors in heart and brainstem of rats exposed to nicotine during development: implications for hypoxia tolerance and perinatal mortality. Brain Res Dev Brain Res. 1999; 12: 1131-2.
6. Slotkin TA, Saleh JL, McCook EC, Seidler FJ. Impaired cardiac function during postnatal hypoxia in rats exposed to nicotine prenatally: implications for perinatal morbidity and mortality, and for sudden infant death syndrome. Teratology. 1997; 55: 177-84.
7. Meyer KA, Williams P, Hernandez-Diaz S, Cnattingius S. Smoking and the risk of oral clefts: exploring the impact of study designs. Epidemiology. 2004; 15: 671-8.
8. Little J, Cardy A, Arslan MT, Gilmour M, Mossey PA; United Kingdom-Based Case-Control Study. Smoking and orofacial clefts. Cleft Palate Craniofac J. 2004; 41: 381-6.
9. Wasserman CR, Shaw GM, O'Malley CD, Tolarova MM, Lammer EJ. Parental cigarette smoking and risk for congenital anomalies of the heart, neural tube, or limb. Teratology. 1996; 53: 261-7.
10. Shima Y, Shindoh F, Nakajima M, Hayakawa M, Ogawa S. Prenatal diagnosis of congenital heart disease: clinical experience and analysis. J Nippon Med Sch. 2004; 71: 328-32.
11. Gabriel HE, Crott JW, Ghandour H, Dallal GE, Choi SW, Keyes MK, et al. Chronic cigarette smoking is associated with diminished folate status, altered folate form distribution, and increased genetic damage in the buccal mucosa of healthy adults. Am J Clin Nutr. 2006; 83: 835-41.
12. Loffredo CA. Epidemiology of cardiovascular malformations: prevalence and risk factors. Am J Med Genet. 2000; 97: 319-25.
13. McDonald SD, Perkins SL, Jodouin CA, Walker MC. Folate levels in pregnant women who smoke: an important gene/environment interaction. Am J Obstet Gynecol. 2002; 187: 620-5.
14. Carter S, Percival T, Paterson J, Williams M. Maternal smoking: risks related to maternal asthma and reduced birth weight in a Pacific Island birth cohort in New Zealand. N Z Med J. 2006; 119: U2081.
15. Steyn K, de Wet T, Saloojee Y, Nel H, Yach. The influence of maternal cigarette smoking, snuff use and passive smoking on pregnancy outcomes: the Birth To Ten Study. D Paediatr Perinat Epidemiol. 2006; 20: 90-9.
16. Fiorino KN, Cox JM. Nutrition and growth. En: Robertson J, Shilkofski N, editores. The Harriet Lane Handbook. 17a ed. Philadelphia: Elsevier Mosby; 2005. p. 585.
17. de la Cruz MV, Castillo MM, Villavicencio L, Valencia A, Moreno-Rodríguez RA. Primitive interventricular septum, its primordium, and its contribution in the definitive interventricular septum: *in vivo* labeling study in the chick embryo heart. Anat Rec. 1997; 247: 512-20.
18. de la Cruz MV, Cayre R, Arista-Salado Martínez O, Sadowinski S, Serrano A. The infundibular interrelationships and the ventriculoarterial connection in double outlet right ventricle. Clinical and surgical implications. Int J Cardiol. 1992; 35: 153-64.

19. Sánchez-Gómez C, Cayre R, de la Cruz MV. Embryologic and anatomic considerations on normal and pathologic heart separation. II. Atrioventricular and interventricular septum. *Bol Med Hosp Infant Mex*. 1990; 47: 51-8.
20. Barlow GM, Chen XN, Shi ZY, Lyons GE, Kumit DM, Celle L, et al. Down syndrome congenital heart disease: A narrowed region and a candidate gene. *Genet Med*. 2001; 3: 91-101.
21. Elaborado a partir de la base de datos de defunciones INEGI/Secretaría de Salud. Dirección General de Información en Salud. CONAPO, 2002. Proyecciones de la Población de México, 2000 - 2050.
22. Wilson L, Curtis A, Korenberg JR, Schipper RD, Allan L, Chenevix-Trench G, et al. A large, dominant pedigree of atrioventricular septal defect (AVSD): exclusion from the Down syndrome critical region on chromosome 21. *Am J Hum Genet*. 1993; 53: 1262-8.
23. Online Mendelian Inheritance in Man, OMIM™. McKusick-Nathans Institute of Genetic Medicine, Johns Hopkins University (Baltimore, MD) and National Center for Biotechnology Information, National Library of Medicine (Bethesda, MD) June 1st 2007. World Wide Web URL: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/omim/>
24. Michielon G, Stellin G, Rizzoli G, Casarotto DC. Repair of complete common atrioventricular canal defects in patients younger than four months of age. *Circulation*. 1997; 96 (9 Suppl): II-316-22.
25. van Rooij IA, Wegerif MJ, Roelofs HM, Peters WH, Kuipers-Jagtman AM, Zielhuis GA, et al. Smoking, genetic polymorphisms in biotransformation enzymes, and nonsyndromic oral clefting: a gene-environment interaction. *Epidemiology*. 2001; 12: 502-7.
26. Bates MD, Deutsch GH. Molecular insights into congenital disorders of the digestive system. *Pediatr Develop Pathol*. 2003; 6: 284-98.
27. Hoffmann JIE, Rudolph AM, Heyman MA. Pulmonary vascular disease with congenital heart disease: pathological features and causes. *Circulation*. 1981; 64: 873-7.
28. King JC, Fabro S. Alcohol consumption and cigarette smoking: effect in pregnancy. *Clin Obstet Gynecol*. 1983; 26: 437-8.
29. Zhu JL, Madsen KM, Vestergaard M, Alesen AV, Basso O, Olsen J. Paternal age and congenital malformations. *Hum Reprod*. 2005; 20: 3173-7.
30. McIntosh GC, Olshan AF, Baird PA. Paternal age and the risk of birth defects in offspring. *Epidemiology*. 1995; 6: 282-8.
31. Aase JM. Dysmorphic diagnosis for the pediatric practitioner. *Pediatr Clin North Am*. 1992; 39: 135-56.
32. Jones KL. *Smith's recognizable patterns of human malformations*. 6a. ed. Philadelphia USA: Editores Elsevier Saunders Company; 2006.
33. Kallapur SG, Ikegami M. Physiological consequences of intrauterine insults. *Paediatr Respir Rev*. 2006; 7: 110-6.
34. Wynshaew-Boris A. *Inborn errors of development: disruption of pathways critical for normal development*. *Pediatr Clin North Am*. 2006; 53: 855-71.
35. McKusick VA. On lumpers and splitters, or the nosology of the genetic disease. *Birth Defects*. 1969; 5: 23-32.