

Algunas consideraciones actuales sobre las malformaciones en el desarrollo del sistema osteomioarticular

Some current considerations on the malformations in the development of the osteomyoarticular system

Lic. Alexi Domínguez Fabars, Dra. Odalys Boudet Cutié, Lic. Irina Guzmán Sancho, Al. Rigoberto Gómez Labaut y Al. Rubén Elieser Díaz Samada

Facultad No. 1 de Medicina, Universidad de Ciencias Médicas, Santiago de Cuba, Cuba.

RESUMEN

En el desarrollo del sistema osteomioarticular desempeñan una función determinante los mecanismos morfogenéticos básicos: inducción, migración, proliferación, diferenciación y apoptosis, los cuales son detectados por la acción de diversos agentes teratógenos que ocasionan la aparición de diversas anomalías, que también pueden ser provocadas por mutaciones en genes específicos como los de caja homeótica, por factores de crecimiento fibroblástico y por sus receptores. A causa del aumento de la incidencia de estas alteraciones a nivel mundial, y específicamente en la provincia de Santiago de Cuba, en los últimos años, se realizó una revisión bibliográfica para profundizar acerca de las malformaciones congénitas de dicho sistema, su origen, sus características y la forma de prevenirlas. Se concluyó que algunos de los teratógenos más perjudiciales son muy utilizados en Cuba y existe desconocimiento en los sectores más vulnerables de la población acerca de este tema.

Palabras clave: malformaciones, teratógenos, sistema osteomioarticular, mutaciones.

ABSTRACT

In the development of the osteomyoarticular system, the basic morphogenetical mechanisms play an important role: induction, migration, proliferation, differentiation and apoptosis, which are detected by the action of different teratogenic agents which cause the emergence of diverse anomalies, that can also be caused by mutations in specific genes as those of the homeotic skeletal cage, by factors of fibroblastic growth and by their receptors. Due to the increase in the incidence of these changes at world level and specifically in Santiago de Cuba province, in the last years, a literature review was carried out to deepen on the congenital malformations of this system, their origin, their characteristics and the way of preventing them. It was concluded that some of the most harmful teratogens are very used in Cuba and ignorance exists in the population's most vulnerable sectors about this topic.

Key words: malformations, teratogens, osteomyoarticular system, mutations.

INTRODUCCIÓN

Para describir los trastornos estructurales, de la conducta, funcionales y metabólicos que se encuentran desde el momento del nacimiento, se utilizan los sinónimos defectos congénitos, malformaciones congénitas y anomalías congénitas. Al respecto, los trastornos congénitos son la causa principal de mortalidad infantil,

y ocupan el quinto lugar como causa de muerte antes de los 65 años, además de constituir un factor que influye de manera significativa en la discapacidad.¹

Las malformaciones se producen durante la formación de las estructuras, es decir, durante la organogénesis, y originan la falta completa o parcial de una estructura o alteraciones de su forma normal. Estas entidades clínicas son ocasionadas por factores ambientales o genéticos, o de ambos tipos, que actúan de manera independiente o simultánea. La mayor parte de estas anomalías se producen entre la tercera y la octava semana de gestación (período embrionario o período crítico del desarrollo).²

Por otra parte, la causa de las anomalías congénitas se desconoce entre 40 y 60 % de los afectados. Los factores genéticos, como las anomalías cromosómicas y mutaciones de genes, representan alrededor de 15 %; en tanto, los factores ambientales ocasionan 10 % aproximadamente, una combinación de influencias genéticas y ambientales (herencia multifactorial), otro 20 a 25 %, y la gemelación produce entre 0,5 y 1 %.

Durante los últimos años, se ha agudizado la incidencia de estas malformaciones en el desarrollo del sistema osteomioarticular en habitantes de la ciudad de Santiago de Cuba; a tal extremo, que se ha convertido en una causa de morbilidad infantil, por lo que surgió la necesidad de investigar acerca de los factores que conducen a dichas malformaciones y cómo prevenirlas.² A tal efecto, en este trabajo se profundiza en las alteraciones que se producen en el desarrollo del aparato locomotor, teniendo en cuenta los agentes teratógenos y las mutaciones genéticas que las provocan, así como su relación con otras afecciones.

DESARROLLO

El aparato locomotor no es más que el conjunto de órganos que realizan la función fundamental de la mecánica animal, que incluye el desplazamiento del organismo y sus partes en el espacio, y el mantenimiento de su equilibrio estático y dinámico.³

Existen determinados factores que influyen en el desarrollo del aparato locomotor, puesto que este tiene la influencia de factores, tanto internos como externos. Entre los internos se destaca la influencia de los sistemas endocrino y nervioso, que regulan las funciones tróficas o nutricionales, así como los estímulos para el crecimiento y desarrollo del organismo. En los externos el más importante para el hombre es la actividad laboral, la que puede alterar el organismo, ya sea por la adopción de posiciones perjudiciales o por exceso de actividad en determinados segmentos del cuerpo en detrimento de otros. Otros factores externos son los ejercicios físicos y la nutrición.^{4,5}

Cabe añadir que el sistema osteomioarticular se desarrolla a partir del mesodermo paraxial, de la lámina lateral (hoja somática) y de la cresta neural. Para su mayor estudio y comprensión se divide en esqueleto axial, donde se aprecia el esqueleto cefálico, que a su vez se divide en el neurocráneo y el viscerocráneo. La columna vertebral está conformada por las vértebras y, por último, las costillas.⁴⁻⁶

Defectos congénitos del neurocráneo y las displasias esqueléticas

Las células de la cresta neural originadas en el neuroectodermo, forman el esqueleto facial y la mayor parte del cráneo; estas representan una población vulnerable cuando salen del neuroectodermo y a menudo son blanco de agentes teratógenos.^{3,4,7}

En algunos casos no se forma la bóveda craneana y ocurre la craneosquisis; el tejido encefálico que permanece expuesto al líquido amniótico presenta un proceso de degeneración.⁶⁻⁸

- Acrania

Cuando el tejido necrosa, se convierte también en anencefalia, lo cual se debe a la falta de cierre del neuroporo craneal. La anencefalia es un defecto en la fusión de varios sitios de cierre del tubo neural en el proceso de neurulación, durante la embriogénesis. Ocurre cuando el extremo encefálico o la cabeza del tubo neural no logra cerrarse, generalmente entre los días 23 y 26 del embarazo, lo que resulta en una malformación cerebral congénita caracterizada por la ausencia parcial o total del cerebro, cráneo y cuero cabelludo.^{1,9}

Aunque los hemisferios cerebrales pueden desarrollarse bajo esta condición, cualquier tejido cerebral expuesto es posteriormente destruido. Ello produce una masa fibrótica y hemorrágica de neuronas y células gliales, al igual que una corteza cerebral no funcional. Adicionalmente, el tronco del encéfalo y el cerebelo están incompletos, pero a pesar de estas anomalías cerebrales tan graves, la base del cráneo, al igual que los huesos faciales, presenta un desarrollo casi normal. El hueso frontal siempre está ausente y el tejido cerebral es anormal. La anencefalia se divide en 2 subcategorías: la más leve, conocida como meroacrania, que describe un defecto pequeño en la cámara craneal cubierta por el área cerebrovasculosa, y la más grave, conocida como holoacrania, en que el cerebro está completamente ausente.^{8,9}

Los niños que nacen con anencefalia debido a la carencia de una corteza cerebral funcional, generalmente son inconscientes, además de ciegos, sordos e insensibles al dolor. Aunque algunos pacientes con anencefalia pueden nacer con un tallo cerebral rudimentario, la falta de un cerebro operativo elimina permanentemente la posibilidad de recobrar el sentido. Pueden ocurrir acciones reflejas como la respiración y las respuestas a sonidos o al tacto. Esta condición es uno de los trastornos más comunes del sistema nervioso central fetal, y su frecuencia varía entre 0,5 y 2 por cada 1 000 nacimientos. El trastorno afecta a las niñas más a menudo que a los varones, en una proporción de 3-4:1. Algo similar se observa entre los grupos étnicos, donde hay mayor prevalencia en poblaciones blancas, en comparación con mestizos y negros. Se desconocen las causas de la anencefalia.^{4,10,11}

Investigaciones recientes incluyen entre las posibles causas, la ingestión de drogas antiepilépticas durante el embarazo, la agresión mecánica, el contacto con pesticidas, los factores ambientales, la radiación, la deficiencia en factores de transcripción involucrados en el cierre del tubo neural, asociada a niveles bajos de ácido fólico y anomalías cromosomales del tipo aneuploidía o trisomía.^{1,12,13}

Igualmente se ha demostrado que la incorporación del ácido fólico en la dieta de mujeres en edad fértil, puede reducir significativamente la incidencia en los defectos del tubo neural; por lo tanto, se recomienda que todas las mujeres en estas edades consuman 0,4 miligramos de ácido fólico diariamente.^{13,14}

- Meningocele

El término meningocele se utiliza en medicina para designar la protrusión de las meninges a través de un defecto óseo en el cráneo o la columna vertebral, lo que origina la formación de un quiste visible desde el exterior, que está lleno de líquido cefalorraquídeo. Una de las causas más frecuentes de meningocele es la existencia de espina bífida, que consiste en la fusión incompleta de los arcos vertebrales

posteriores, causada por un desarrollo anómalo del tubo neural durante la gestación. Este defecto congénito se puede localizar en cualquier punto a lo largo de la columna vertebral y provoca que la médula espinal y las membranas que la recubren (meninges) protruyan por la espalda del niño. Si el quiste contiene solamente las meninges y líquido cefalorraquídeo, el término que se utiliza para designarlo es meningocele y sus consecuencias pueden no ser graves.^{15,16}

En cambio, cuando el quiste contiene además de las meninges y el líquido cefalorraquídeo, las raíces nerviosas de la médula espinal, o la médula en sí, se denomina mielomeningocele y sus consecuencias son más graves al afectar las funciones locomotora y urinaria.^{15,16}

- Escafocefalia

El término escafocefalia se aplica a la fusión prematura de la sutura sagital. La sutura sagital une los 2 huesos parietales del cráneo. La escafocefalia es la más común de las craneosinostosis -- alrededor de 50 % -- y se caracteriza por una cabeza larga y estrecha en forma de cuña.^{1,15,16}

Uno de los adelantos más emocionantes de la Biología y la Genética Molecular es el descubrimiento del papel de los receptores de crecimiento fibroblástico (FGF) y de los receptores de factores de crecimiento fibroblástico (FGFR) en las displasias esqueléticas. Hay 9 miembros en la familia de los FGF y 4 receptores. Estos regulan conjuntamente los acontecimientos celulares. La señalización está mediada por los receptores, que son moléculas de tirosina transmembrana quinasa, los cuales están compuestos por 3 dominios de inmunoglobulinas extracelulares, un segmento transmembrana y un dominio citoplasmático tirosina quinasa. Los FGFR-1 y FGFR-2 son coexpresados en las regiones precartilaginosas y preóseas, incluidas las estructuras craneofaciales; el FGFR-3 se expresa en la placa de cartilago de crecimiento de los huesos largos. Las mutaciones en estos receptores se han relacionado con tipos específicos de craneosinostosis y con varias formas de enanismo. Entre los tipos más comunes de enanismo se encuentran la acondroplasia.^{7,15,16}

- Acondroplasia

Es un trastorno genético que se presenta en 1 de cada 25 000 niños nacidos vivos. Se trata de un trastorno del crecimiento óseo; de hecho, el nombre de la enfermedad proviene de 3 vocablos griegos: *a* = sin; *chondro* = cartilago; *plasia* = crecimiento o desarrollo; es decir, sin crecimiento normal del cartilago. Es el tipo más frecuente de enanismo que existe, y se caracteriza por un acortamiento de los huesos largos y el mantenimiento de la longitud de la columna vertebral, lo que da un aspecto un tanto desarmónico: macrocefalia, piernas y brazos cortos y un tamaño normal del tronco, entre otras irregularidades fenotípicas. La causa de este trastorno es una mutación en el gen que codifica para el receptor 3 del factor de crecimiento fibroblástico (FGFR3), localizado en el cromosoma 4. Existen 2 mutaciones posibles que afectan a este gen: G1138A y G1138C. Ambas son puntuales, donde 2 pares de bases complementarias del ácido desoxirribonucleico se intercambian:^{7,12}

- Mutación G1138A: en el nucleótido número 1138, la guanina es sustituida por adenina. En 98 % de los casos de acondroplasia, existe esta mutación.
- Mutación G1138C: tiene lugar el cambio de guanina por citosina, también en el nucleótido 1138. La frecuencia de esta alteración es mucho menor, apenas en 2% de los afectados.

En ambas situaciones, la repercusión en la cadena aminoacídica de la proteína FGFR3 es la misma: el cambio del aminoácido arginina por una glicina. Dicha mutación puede darse de 2 formas distintas: por herencia autosómica dominante, cuando hay antecedentes familiares de enfermedad (alrededor de 0 % de los casos) y por una mutación de novo, con padres sanos (es la causa más frecuente, hasta en 90 % de los pacientes).¹²

Defectos congénitos de la columna vertebral

- Escoliosis

Curvatura lateral de la columna vertebral. Aunque es una compleja deformidad tridimensional, en una radiografía vista desde atrás, la columna vertebral de una persona con escoliosis típica puede verse más como una "S" o una "C" que una línea recta. Generalmente se clasifica en congénita (causada por anomalías vertebrales presentes al nacer), idiopática (de causa desconocida, subclasificada como infantil, juvenil, del adolescente o adulto, según la fecha de inicio) o neuromuscular (cuando se ha desarrollado como síntoma resultante de otra condición, como espina bífida, parálisis cerebral, atrofia muscular espinal o trauma físico).

La escoliosis se clasifica en 3 grandes grupos, en dependencia de su causa:^{12,17}

- Escoliosis idiopática infantil: desde el nacimiento hasta los 3 años de edad.
- Escoliosis idiopática juvenil: entre los 4 y los 9 años.
- Escoliosis idiopática del adolescente: entre los 10 años y la madurez esquelética, con mayor frecuencia en niñas, en una proporción de 7:1.

De igual modo, la escoliosis es a veces asociada con otras condiciones, tales como el síndrome de Ehler-Danlos (hiperflexibilidad, síndrome de recién nacido hipotónico y otras variantes de la enfermedad), la enfermedad de Charcot-Marie-Tooth, la cifosis, la parálisis cerebral, la atrofia muscular espinal, la distrofia muscular, la disautonomía familiar, el síndrome de CHARGE, la ataxia de Friedreich, el síndrome de Proteus, la espina bífida, el síndrome de Marfan, la neurofibromatosis, los trastornos del tejido conectivo, la hernia diafragmática congénita y craneoespinal, y los trastornos del eje (por ejemplo: la siringomielia, el prolapso de la válvula mitral y la malformación de Arnold-Chiari).^{12,18}

En el caso de la forma más común de escoliosis, la escoliosis idiopática del adolescente no es agente causal claro y, en general, se cree que es multifactorial. Se han atribuido varias causas, pero no hay un consenso entre los científicos acerca de una causa específica de la escoliosis. No obstante, el papel de los factores genéticos en el desarrollo de esta condición es ampliamente aceptado.¹²

La escoliosis es más frecuentemente diagnosticada en las mujeres. En algunos casos existe desde el nacimiento debido a una anomalía congénita vertebral. En otras ocasiones el desarrollo de la escoliosis durante la adolescencia no se debe a una anomalía subyacente, como una médula espinal anclada, sino se insiste en la presencia de una anomalía congénita que puede ser agravada por la postura; sin embargo, más a menudo la causa es desconocida o idiopática, y la entidad clínica ha sido heredada a través de múltiples factores, incluido el genético. La escoliosis se presenta a menudo por sí sola, o empeora durante el estirón en la adolescencia.¹⁷

Factores de riesgo

- Edad: infancia, desde las 4-6 semanas de gestación a los 3 años; juvenil, desde los 4 hasta los 10 años de edad; adolescencia, de 11 a 17 años.
- Miembros de la familia que hayan tenido escoliosis, pues es una enfermedad hereditaria.
- Pubertad adelantada.

La espina bífida es una malformación congénita del tubo neural, que se caracteriza porque uno o varios arcos vertebrales posteriores no han fusionado correctamente durante la gestación, de manera que la médula espinal queda sin protección ósea. La principal causa de la espina bífida es la deficiencia de ácido fólico en la madre durante los meses previos al embarazo y en los 3 meses siguientes, aunque en 5 % de los casos la causa es desconocida.^{3,12,17}

Ya hoy en día se ha comprobado que la espina bífida no posee un componente hereditario, pues lo que se heredaría sería la dificultad de la madre para procesar el ácido fólico, que ocurre en muy pocos casos. También se comprobó que una persona con espina bífida no tendrá necesariamente hijos con la misma discapacidad. Así, básicamente existen 2 tipos de espina bífida: la espina bífida oculta y la espina bífida abierta o quística.

Esqueleto apendicular

- Amelia

La amelia (del griego *a* = sin, y *melos* = miembro) es una malformación congénita que se determina por la falta de uno o más miembros, sean superiores o inferiores. Generalmente es originada en la cuarta semana de gestación embrionaria.

- Focomelia

Es una enfermedad que se manifiesta por una malformación de origen teratogénico, consistente en la ausencia de elementos óseos y musculares en el miembro superior o inferior, que queda reducido a un muñón o prominencia que sale del hombro o de la cintura y se asemeja a las aletas de la foca. Puede afectar a un solo miembro o a varios.¹²

Con el uso de la talidomida se observaron numerosos casos de focomelia, amelia y dismelia, las deformidades observadas por la talidomida, variaban desde hipoplasia de uno o más dígitos a la ausencia total de todas las extremidades. Un ejemplo de la embriopatía por talidomida es la focomelia, en la cual las estructuras de las manos y los pies pueden verse reducidas a solo un dígito, o pueden tener un aspecto totalmente normal, pero salen del tronco. Este descubrimiento desencadenó un interés mundial por la teratología clínica.¹⁷

La teratología moderna ha descubierto muchos factores que producen defectos congénitos; algunos pueden ser detectados en la consulta preconcepcional y otros de forma posnatal. Por supuesto, hay mucho camino que recorrer para poder explicar la gran mayoría de defectos congénitos, pero lo más importante es su prevención.^{3,15}

En 2009, investigadores del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, y de las universidades de Cantabria (España) y de Harvard (Estados Unidos), descubrieron nuevas claves sobre el origen de la focomelia, que permiten comprender mejor cómo ocurren las malformaciones en las extremidades. Los doctores han producido focomelia con rayos X en embriones de pollo y han llevado

a cabo un análisis molecular y de linaje celular para ver cómo se produce la enfermedad. Hasta el momento se creía que esta se originaba según el modelo de la "zona de progreso": al reducirse el tamaño de la extremidad debido a la pérdida de células (en este caso por la muerte a causa de la irradiación), y que las células supervivientes permanecerían más tiempo en la zona de progreso, con la adquisición de destinos cada vez más distales.^{12,15}

- Meromelia

Es la falta parcial de una o más extremidades.

- Polidactilia

La polidactilia es un trastorno genético donde un humano o animal nace con más dedos en la mano o en el pie de los que le corresponden (por lo regular un dedo más).^{12,15}

Este trastorno puede ser causado por una aberración cromosómica, como el síndrome de Patau (trisomía del par 13), pero también puede presentarse naturalmente por un solo gen. Es recomendable realizar al menos un examen físico para buscar otras alteraciones que hagan sospechar la existencia de algún trastorno genético.^{12,15}

- Bandas amnióticas

Pueden causar constricciones anulares de los miembros o de los dedos y amputaciones. No se ha aclarado el origen de estas bandas.

- Luxación congénita de la cadera

Es una anomalía en la cual intervienen la falta de desarrollo del acetábulo y de la cabeza del fémur; es bastante común y se presenta sobre todo en mujeres.^{3,15}

Entre los teratógenos que más afectan al desarrollo del soma se encuentra el citomegalovirus (CMV), que es una forma de herpesvirus; en humanos es conocido como herpesvirus humano 5. Perteneció a la subfamilia *Betaherpesvirinae* de la familia *Herpesviridae*. Su nombre alude al aumento de tamaño que se observa en las células infectadas como consecuencia del debilitamiento del citoesqueleto. El CMV principalmente ataca a las glándulas salivares y puede ser una enfermedad grave o fatal para los fetos. De igual modo, la infección por CMV también puede poner en peligro la vida de los pacientes que padecen inmunodeficiencia (paciente con el virus de inmunodeficiencia humana o trasplante de órganos recientes). Los virus del CMV se hallan en muchas especies de mamíferos.^{3,17}

Según estudios recientes, el virus ha sido encontrado en forma masiva en determinados tumores cerebrales denominados glioblastomas multiformes (GBM), pero hasta la fecha no se ha podido determinar si el virus crea el tumor o el tumor resulta un campo propicio para el desarrollo del microorganismo patógeno; no obstante, se han obtenido muy buenos resultados al incluir un antiviral (Valcyte®) en el tratamiento de los pacientes con GBM. Algunos de los daños más comunes que suele provocar en el feto son: microcefalia, ceguera, retardo mental y muerte.

Por otra parte, la peste cristal o varicela es una enfermedad contagiosa causada por el virus de varicela-zóster, de la familia de los herpesvirus, que también es el causante del herpes zóster. Es una de las entidades clínicas clásicas durante la infancia; etapa en que suele ser leve, pues en la adolescencia y la adultez conlleva mayor riesgo de complicaciones.¹⁷

De mayor preocupación es la posibilidad de teratogénesis debido a la exposición a los medicamentos anticonvulsivantes. Por lo general, suelen causar algunos patrones teratogénicos específicos de defectos congénitos, como defectos del tubo neural y anomalías cardíacas, craneofaciales y de las extremidades.^{18,19}

Con referencia a lo anterior, en la provincia de Santiago de Cuba resultan las malformaciones más diagnosticadas y que conducen a un mayor número de interrupciones de embarazos, aunque se ha observado un predominio del acráneo y la secuencia de espina bífida (Departamento Provincial de Estadísticas. Dirección Provincial de Salud Pública. Anuario Estadístico 2008–2012. Santiago de Cuba, 2013).

CONCLUSIONES

Los genes de la caja homeótica, los factores de crecimiento fibroblástico, sus receptores y los agentes teratógenos, son determinantes en el desarrollo del sistema osteomioarticular, pues pueden interferir en este y desviarlo hacia defectos congénitos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Valdés Valdes A, Pérez Núñez HM, García Rodríguez RE, López Gutiérrez A. Embriología Humana. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2010. p. 87-102.
2. Langman TW Sadler. Embriología Médica. 10 ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2007.
3. Companioni Landín FA, Pérez Ruiz A, Bachá Rigal Y, Picó Bergantiños T. Morfofisiología del aparato locomotor. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2014. p. 1-28.
4. Delgado Díaz OL, Lantigua A, Cruz Martínez G, Díaz Fuentes C, Berdasquera Corcho D, Rodríguez Pérez S. Prevalencia de defectos congénitos en recién nacidos. Rev Cubana Med Gen Integr. 2007 [citado 17 Mar 2015]; 23(3).
5. Vázquez Martínez VR, Torres González C, Díaz Dueñas AL, Torres Vázquez G, Díaz Díaz D, de la Rosa López R. Malformaciones congénitas en recién nacidos vivos. MediSur. 2014 [citado 17 Mar 2015]; 12(1).
6. Lantigua Cruz A, Hernández Fernández R, Quintana Aguilar J, Morales Peralta E, Barrios García B, Rojas Betancourt I, et al. Introducción a la Genética Médica. 2 ed. La Habana: Editorial Ciencias Médicas; 2011. p. 307-25.
7. Anthony S, Buitendijk SE, Dorrepaal CA, Lindner K, Braat DD, den Ouden AL. Congenital malformations in 4224 children conceived after IVF. Hum Reprod. 2002; 17(8): 2089-95.
8. Lagman TW Sadler. Sistema esquelético. En: Embriología médica con orientación clínica. 10 ed. Buenos Aires: Editorial Médica Panamericana; 2007. p. 129-46.
9. Callen PW. Ecografía en Obstetricia y Ginecología. 5 ed. Madrid: Elsevier Masson; 2009.
10. Montes Zamora C, Parra Pérez Y, Balcindes Sánchez MA, Reza Torres Y. Características generales de la atención a recién nacidos con malformaciones

- congénitas en un hospital infantil. MEDISAN. 2010 [citado 28 Mar 2015]; 14(9).
11. Wolfe A, Bucky L. Facial osteotomies. En: Giorgiades G, Riefkohl R, Levin S. Plastic, maxilofacial and reconstructive surgery. Pennsylvania: Williams and Wilkins; 1997. p. 297-337.
 12. Gómez García ML, Rosales del Pino AM, Cruz Hernández I, Licourt Otero D. La embriología en los defectos congénitos de las extremidades: un enfoque genético. MorfoVirtual 2012: Actas del Primer Congreso Virtual de Ciencias Morfológicas; 2012 Nov; La Habana, Cuba. La Habana: CENCOMED; 2012 [citado 4 May 2015].
 13. Wieczorek D, Pawlik B, Li Y, Akarsu NA, Caliebe A, May KJ, et al. A specific mutation in the distant sonic hedgehog (SHH) cis-regulator (ZRS) causes Werner mesomelic syndrome (WMS) while complete ZRS duplications underlie Haas type polysyndactyly and preaxial polydactyly (PPD) with or without triphalangeal thumb. Hum Mutat. 2010; 31(1): 81-9.
 14. Ambay RS, Mount DL. Craneofacial Anomalies I: Cephalometrics and Orthognathic Surgery. Select Read Plast Surg. 2007 [citado 4 May 2015]; 10(17).
 15. Zarante I, Franco L, López C, Fernández N. Frecuencia de malformaciones congénitas: evaluación y pronóstico de 52 744 nacimientos en tres ciudades colombianas. Biomédica. 2010; 30: 65-71.
 16. Cuba. Ministerio de Salud Pública. Anuario Estadístico de Salud 2011. La Habana: MINSAP; 2012 [citado 4 May 2015].
 17. Pérez Mateo MT, Fuentes Smith LE. Experiencia de Veinte Años del Registro Cubano de Malformaciones Congénitas. Rev Cubana Genet Comunit. 2007 [citado 4 May 2015]; 1(2).
 18. Menéndez García R. El valor del ácido fólico en la prevención primaria de defectos congénitos y otras enfermedades del ser humano. Rev Cubana Genet Comunit. 2008 [citado 4 May 2015]; 2(1).
 19. Marcheco Teruel B. La ultrasonografía y su valor para el diagnóstico prenatal de los defectos congénitos en Cuba. Rev Cubana Genét Comunit. 2010 [citado 4 May 2015]; 4(2).

Recibido: 1 de junio de 2015.

Aprobado: 29 de octubre de 2015.

Alexi Domínguez Fabars. Facultad No. 1 de Medicina, avenida de las Américas, entre calles I y E, reparto Sueño, Santiago de Cuba, Cuba. Correo electrónico: adominguez@sierra.scu.sld.cu