

TERATOGENIA ASOCIADA CON LA DINAMICA EMBRIONARIA. PRESENTACION DE SEIS CASOS

TERATOGENICITY ASSOCIATED WITH EMBRYONIC DINAMIC. SIX CLINICAL CASES REPORT

Luis Emilio Cervantes Parra ¹, Tulio Diaz Pertuz ² y Ricardo Gutiérrez De Aguas ³

¹. Universidad del Quindío (Armenia, Colombia). E-mail: luis cervera7@gmail.com

². Dpto. de Ciencias Básicas, Sociales y Humanas; Universidad Simón Bolívar (Barranquilla, Colombia), E-mail: tdiaz@unisimonbolivar.edu.co

³. Dpto. de Química y Biología, Universidad del Norte (Barranquilla, Colombia), E-mail: rgutierr@uninorte.edu.co

Recibido: Octubre 10 de 2015

Aceptado: Octubre 20 de 2015

*Correspondencia del autor: mvmontero@uqvirtual.edu.co

RESUMEN

La dinámica embrionaria en la escala animal, y particularmente en los vertebrados, obedece a un programa genético que sólo ha comenzado a comprenderse en los últimos años. Esta dinámica requiere la ejecución de un complejo programa de desarrollo, mediante el cual genes específicos se activan en una secuencia temporal precisa, en la que un error de carácter genético (sustitución de bases, anomalías en el arreglo o en el número de genes, etc.) o exógeno relacionado con el medio ambiente (disruptores endocrinos, consumo de alcohol o sustancias producidas a nivel industrial), son capaces de inducir mutaciones y alteraciones en el proceso de constitución de un organismo. En este trabajo se presentan seis casos relacionados con la teratogenia o dismorfogénesis, asociados con la dinámica embrionaria, principalmente en el periodo de la gastrulación, considerado como uno de los más sensibles del desarrollo.

Palabras claves: Teratogenia, Malformaciones congénitas, Gastrulación, Dinámica embrionaria

ABSTRACT

The embryonic dynamics in the animal scale, particularly in vertebrates, occurs due to a genetic program that has just begun to be understood in the recent years. This dynamic requires the activity of a complex development program through which specific genes are activated in a precise temporal sequence in which a genetic error (nucleotide substitution, anomalies in the arrangement of genes, etc.) or exogenous related with environment (endocrine disruptors, alcohol or substances produced at industrial scale), are capable of inducing mutations and alterations in the process of an organism development. This study presents six cases related to teratogenesis or dysmorphogenesis associated with embryonic dynamics, particularly on gastrulation, which is sensitive to developmental disruptions.

Keywords: Teratogenesis, Congenital malformations, Gastrulation, Embryonic dynamic

INTRODUCCION

La dinámica embrionaria en la escala animal, y particularmente en los vertebrados, obedece a un plan genético, que sólo ha comenzado a comprenderse en los últimos años. Esta dinámica requiere la ejecución de un complejo programa del desarrollo, mediante el cual genes específicos se activan en una secuencia temporal precisa. Un error en esta secuencia temporal de carácter genético, por ejemplo: sustitución de bases, corrimiento del marco de lectura, anomalías en el arreglo de genes, inversión, translocación, anomalías en el número de genes (eliminación o duplicación); o exógena, como las medio-ambientales: disruptores endocrinos, consumo de alcohol o sustancias producidas por la industria y difundidas en el medio ambiente, son capaces de inducir mutaciones con el objeto de provocar sus efectos sobre la población humana o animal.

En épocas recientes, los embriólogos han realizado grandes avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares que controlan este proceso, otrora misterioso. Gracias a las poderosas técnicas de la biología molecular que han permitido aislar y caracterizar genes particulares que intervienen en algunas de las decisiones relativas al establecimiento del esquema corporal embrionario, cuya clave reside en una familia de genes conocidos como genes con homeobox (caja homeótica), que subdividen al embrión temprano en campos celulares dotados de la capacidad de transformarse en tejidos y órganos específicos. Estudios en una rana sudafricana, *Xenopus laevis* (1), *Bufo arenarum*, en Argentina (2, 3, 4), *Bufo marinus*, en Colombia (5, 6), constituyen ejemplos de cómo adquiere su forma característica un vertebrado durante su formación y posterior desarrollo.

Teratogenia asociada con la dinámica embrionaria.

En la escala de los cordados, el comienzo de la gastrulación es un periodo crítico y sensible a las agresiones teratógenas, tanto internas como externas, y que en el humano equivale al comienzo de la tercera semana del desarrollo (7), momento en el que se puede trazar “el mapa del destino final” de los diferentes sistemas del organismo: formación del sistema nervioso, muscular, etc., cuyas poblaciones celulares pueden ser dañadas por sustancias teratógenas, por ejemplo, cantidades excesivas de alcohol (el consumo de más de 80 g. diarios), destruyen las células de la línea media anterior del epiblasto y por ende con compromiso de las estructuras craneofaciales y provocar, por ejemplo, holoprosencefalia.

La disgenesia caudal (Sirenomelia), en la que no se forma suficiente mesodermo en la región más caudal del embrión, conlleva a la aparición de anomalías de estas estructuras (8, 9, 10). Los teratomas sacro-coccígeos, el epignato (teratoma congénito del paladar duro, localizado en la Bolsa de Rathke, amputaciones por bridas amnióticas, etc., son algunos de los tantos casos que ocurren por la teratogénesis o dismorfogénesis, asociados con la perturbación de la dinámica embrionaria.

MALFORMACIONES CONGÉNITAS Y APORTE DE CASOS

Presentación del caso 1. Teratoma de la línea media.

Los teratomas son los tumores de células germinales extra-gonadales más comunes en la infancia, llegan a afectar a 1/40.000 nacidos vivos. Estos tumores están bien circunscritos y contienen una diversidad de tejido maduro e inmaduro, entre los que se identifican: epitelio escamoso, respiratorio, glandular y gastrointestinal, tejido de la glándula tiroidea, del páncreas e hígado, tejido nervioso, cartílago, hueso, músculo etc.

En Armenia (Quindío, Colombia) se reportó un caso excepcional, producto de una multigestante de 28 años, remitida al servicio de gineco-obstetricia del HUSD, que se correspondía con un teratoma de la línea media craneal (figura 1), diagnosticado prenatalmente mediante ultrasonido junto con la confirmación y correlación anatomopatológica y el análisis embriogenético (11).



Figura 1. Monstruosidad fetal por teratoma de la línea media. Se observa destrucción de las fosas nasales y cavidad oral, con marcado hipertelorismo, sinofthalmia, deformidad de la órbita y glóbulos oculares. Original: Nieto MA, Meneses MA y Cervantes LE. HUSD, Armenia, Quindío, 1997.

La órbita izquierda se observa invadida por una gran masa redondeada y lobulada (10x10 cm), la cual desplaza a el globo ocular y el pabellón auricular izquierdo; globo ocular aumentado con formaciones anormales, lesión hiperecoica sugestiva de catarata. La revisión de la literatura confirma la rareza de estos tumores, aunque han sido descritos en algunos casos (12, 13, 14, 15, 16).

Presentación del caso 2. Gemelos unidos toracopagos. Una de las más interesantes malformaciones congénitas son los gemelos unidos, también denominada gemelaridad imperfecta o siameses, objeto de estudio de perinatólogos, cirujanos y genetistas, principalmente. El hallazgo de fetos gemelos unidos es una eventualidad rara que ocurre entre 1/50.000 a 1/100.000 nacimientos, según distintas series, y en 1/400 gemelos monocigóticos. Los gemelos unidos resultan de la detención de la división de las masas celulares (blastómeros), que ocurre en los gemelos monocigóticos, aproximadamente, al 14 día de la fecundación (17), con predilección por el sexo femenino en un 75-90% de los casos, siendo la mayoría prematuros y mortinatos.

Aún no existe acuerdo sobre su clasificación y la embriogénesis de esta malformación, pero la teoría más aceptada es la propuesta por Spencer (citado por 18) quien concluyó después de la revisión de más de 1.800 casos que esta alteración resulta de la unión secundaria de dos discos embrionarios separados originalmente.



Figura 2. Gemelos toracopagos, de siete meses, nacidos en la Ciudad de Valledupar (Cesar, Colombia). Varones con un solo cordón umbilical, perímetro abdominal conjunto, unidos desde el mentón hasta la parte media abdominal. Foto original del caso, Sr. Gabriel Romero Durango.

Para estos investigadores (18), es una condición rara con predominio del sexo femenino, gemelos monocigóticos, y aunque no existen factores conocidos que predispongan su presentación, señalan algunos como: defectos propios de la línea primitiva, envejecimiento del óvulo, teoría de la “fisión”, la cual sugiere que la separación incompleta de los dos primeros blastómeros es la que daría lugar a los siameses, o a la incompleta separación del disco embrionario, cerca del final de la segunda semana del desarrollo (figura 2).

Presentación del caso 3. Extrofia cloacal por bridas amnióticas. El Síndrome de Bridas amnióticas (SBA) abarca un amplio espectro de alteraciones congénitas, que se caracterizan por anillos de constricción, pseudosindactilia, amputaciones y, menos frecuente, múltiples defectos craneofaciales, viscerales y alteraciones en la pared abdomino-torácica (19). Su incidencia varía entre 1/12.000 a 1/15.000 recién nacidos vivos, y en abortos espontáneos puede llegar a ser de 178/10.000. Afecta a ambos sexos por igual. Su presentación tiene un carácter esporádico.

En 1974, Herman y Opitz (20) propusieron el término ADAM para referirse a esta entidad conocida también como Síndrome de bridas amnióticas o constricciones anulares y amputaciones congénitas. El acrónimo describe la combinación más importante de anomalías en este trastorno: amniótica, deformidades, adhesiones y mutilaciones. En el Departamento del Quindío se reportó un caso de extrofia por bridas amnióticas (21) con compromiso de la musculatura perianal (figura 3) y otro con compromiso de la musculatura abdomino-pélvica (figura 4). De igual manera, se han reportado otros casos de amputaciones por bridas amnióticas, con anillo de constricción, linfedema distal, hipoplasia del hallux y pie equinovaro (22).



Figura 3. Feto de sexo femenino. Se observa cabello de color negro de implantación normal, pabellones auriculares de implantación baja. A nivel abdominal presenta bridas amnióticas en hemiabdomen derecho y defecto de cierre de pared abdominal y perineal, con exposición de estómago y asas intestinales. Original: Cervantes LE, Ruiz O, Nieto MA, Rengifo RL, Meza OF. HUSD, Armenia, Quindío, 1994.



Figura 4. Feto de sexo masculino. Se observa cabello de implantación normal, con defecto de cierre de la pared abdominal, con exposición de estómago y transposición visceral. También se observan múltiples alteraciones a nivel de miembros inferiores (sindactilia). Original: Nieto MA, Meneses MA, Cervantes LE. HUSD, Armenia, Quindío, 1991.

Presentación del caso 4. Feto acardio en gestación gemelar a término. La secuencia TRAP (secuencia de perfusión arterial reversa) es una serie de complicaciones de los embarazos gemelares monocoriales donde el gemelo afectado (feto acardio) es perfundido de forma reversa por el gemelo “bomba” a través de una gran anastomosis arterio-arterial (A-A) y veno-venosa (V-V) (23). El gemelo acardio presenta malformaciones severas, ausencia o anormal desarrollo (24). En el 50% de los casos, el gemelo normal fallece debido a insuficiencia cardíaca y a prematuridad extrema. La incidencia se estima en 1/35.000 embarazos y puede presentarse en el 1% de los embarazos gemelares monocoriales. Se han postulado varias teorías (23) para explicar la etiopatogenia de la secuencia TRAP, siendo la más aceptada la teoría que consiste en el dominio del gemelo bombador sobre el futuro feto acardio por las anastomosis vasculares. A través de las anastomosis A-A y V-V se deriva sangre desde el gemelo bomba hacia el gemelo acardio o perfundido. La sangre poco oxigenada y pobre en nutrientes del gemelo bomba que se dirige hacia la placenta a través de sus arterias umbilicales, mediante la anastomosis A-A, transita de forma retrograda por las arterias umbilicales del feto transfundido (figura 5).



Figura 5. Feto acardio acefálico en gestación gemelar a término, obtenido de un parto en el HUSD. Original: Cervantes LE, Nieto MA. HUSD, Armenia, Quindío, 1989.

Presentación del caso 5. Iniencefalia. La Iniencefalia es un defecto poco común del tubo neural que combina una retroflexión extrema de la cabeza (que se dobla hacia atrás) con defectos graves de la espina dorsal. El diagnóstico se puede realizar inmediatamente después del nacimiento porque la cabeza presenta una retroflexión tan seria que la cara mira hacia arriba (24). La piel de la cara está conectada directamente a la piel del pecho y el cuero cabelludo está conectado directamente a la piel de la espalda. Generalmente, el cuello está ausente. La mayoría de los individuos con Iniencefalia presentan otras anomalías asociadas, tales como anencefalia (defecto del tubo neural, que ocurre cuando la cabeza no logra cerrarse), cefalocoele (un trastorno en el cual parte del contenido craneal sobresale del cráneo), hidrocefalia, ciclopiya, ausencia de la mandíbula, labio leporino, trastornos cardiovasculares, hernias del diafragma y malformaciones gastrointestinales. El trastorno es más común en niñas. Los recién nacidos con Iniencefalia muy pocas veces viven más de unas horas.

Desde las descripciones de Saint-Hilarie en 1836, de Lewis en 1887 y de Ballantyan en 1904, en la literatura científica se han documentado alrededor de 200 casos

(25). Para tratar de explicar las anomalías presentes en otros órganos se propone la embriopatogénesis, un defecto de campo del desarrollo que afecta los derivados mesodérmicos de la línea media y selectivamente a órganos ubicados en la misma región corporal (26).

Nuestro grupo reporta un caso de Iniencefalia, ocurrido en 1993 en el HUSD de la ciudad de Armenia, de madre primigestante de 20 años, con control prenatal, por consulta de una ultrasonografía obstétrica, la que reportó en el feto la presencia de probable malformación de columna (24). Se le practicó cesárea (31 semanas de gestación), de sexo femenino, con abdomen sin alteraciones aparentes. La autopsia reportó como diagnóstico: Iniencefalia con retroflexión acentuada de la cabeza, acortamiento del cuello, agenesia del occipital y tejido nervioso con masa vascular (figura 6).



Figura 6. Paciente obtenido por Cesárea, con defecto del tubo neural “Iniencefalia”, con exteriorización del tejido cerebral. HUSD, Programa de Embriogenética. Original: Cervantes LE, Rengifo RL, Ramos L, Meza OF, Meneses MA. Armenia, Quindío, 1993.

Presentación del caso 6. Sirenomelia Apus. La Sirenomelia es una malformación congénita letal de etiología desconocida, sin un patrón hereditario o base genética demostrada. Se produce una alteración temprana en el desarrollo vascular, y el grado de defectos depende del momento en que se produce el daño vascular durante la embriogénesis. Se caracteriza por fusión de los miembros inferiores asociada con malformaciones viscerales que pueden ser incompatibles con la vida. La Sirenomelia ha sido también llamada simpodia, simelia, o feto sirenoide (10), por la fusión de sus miembros inferiores, similares a la cola de un pez. Esta anomalía ha llamado la atención desde la antigüedad.

Su etiología, hasta el día de hoy, es desconocida, pero se informa de una incidencia entre 1 y 2/100.000 nacimientos, y parece ocurrir más en embarazos gemelares que en embarazos simples, y generalmente uno de los gemelos está afectado, mientras que el otro es normal (28). La etiología de esta anomalía es muy discutida y compleja debido a que en la mayoría de los casos se desconocen los antecedentes clínicos de la madre (29). Aunque algunos investigadores señalan que esta malformación está asociada a diabetes materna (30, 31), a dosis excesiva de vitamina A (32), o a la exposición a la cocaína (33); mientras que otros manifiestan la asociación entre el uso de anticonvulsivantes y el riesgo de malformaciones congénitas (34). Sin embargo, estos mismos investigadores aclaran que la literatura no establece una asociación entre tipos de medicamentos y alteraciones cromosómicas, no pudiéndose establecer una relación causal, aunque han descrito un caso de Sirenomelia con isocromosoma 18Q en mosaico.

El caso que se reporta es el de un recién nacido con Sirenomelia, producto de embarazo en madre de 24 años, con dos hijos anteriores, con 36 semanas de gestación. La madre, según reporte periodístico (35), ingresó al Hospital Juan Domínguez Romero del Municipio de Soledad (Atlántico), con actividades uterinas normales de parto, manifestó no tener antecedentes de control prenatal. El recién nacido con Sirenomelia Apus (figura 7) presentó ano imperforado, agenesia genital, alteraciones visibles en cuanto a la unión de sus miembros inferiores, cardiopatía (soplo) y sexo indeterminado.



Figura 7. Niño con Sirenomelia Apus (Foster, 1865). Agosto 13 de 2009. Original: Hospital Juan Domínguez Romero (Soledad, Atlántico); Diario La Libertad (Barranquilla, Atlántico); Cervantes Parra LE, Pertuz Díaz T, Gutiérrez De Aguas R. 2012.

DISCUSION

Los recientes avances en el conocimiento de los mecanismos moleculares que controlan la dinámica embrionaria aportan nuevas luces sobre cuestiones cruciales de la biología del desarrollo, y que durante el siglo XX fueron planteadas por investigadores como Spemann en 1935, Seidel en 1952, Chang en 1954, Dalc en 1967, y His en 1984 (36). El desarrollo de la proteína verde fluorescente, (GFP, por su sigla en inglés), como un marcador para observar la expresión de los genes, es un avance científico que ha sido ampliamente utilizado en el campo de la biología del desarrollo y las ciencias biomédicas en general (37, 38, 39). Los estudios de la genética clásica y molecular han permitido descubrir muchos genes que participan en los bien regulados programas del desarrollo y que dan origen a organismos tan complejos como animales o plantas (40). Así que la comprensión de la base molecular del funcionamiento de estos genes es una de las metas más perseguidas por la biología tanto en el pasado siglo como en el presente.

Los genes Hox, descubiertos en la mosca de la fruta, *Drosophila melanogaster*, constituyen una familia de genes que codifican factores de transcripción que regulan muchos procesos del desarrollo, a menudo de una manera combinatoria (41). Una vez formada la línea primitiva, el gen NODAL regula a los genes responsables de la formación del mesodermo ventral y dorsal de las estructuras de la cola y la cabeza. De manera semejante, HNF-3B (Factor Nuclear Hepático) mantiene el nódulo primitivo y más tarde induce la especificidad regional en las áreas del prosencéfalo y del mesencéfalo, de allí que embriones sin HNF-3B no consiguen gastrular adecuadamente careciendo de estructuras prosencefálicas y mesencefálicas de importancia para la formación del SNC (7).

Con respecto a la región central y caudal del embrión, la formación del mesodermo dorsal está regulada por el gen Brachyury (T), que se expresa en el **nódulo**, células precursoras de la notocorda. Este gen es importante para la migración de las células a través de la línea primitiva. Por otro lado, mutaciones en humanos y en ratones confirman que el gen Pax6 (42) juega un rol crítico en la formación del ojo, y que la haploinsuficiencia para Pax6 en humanos causa Aniridia (hipoplasia del iris y de la fovea, acompañada de cataratas, opacidad corneal y glaucoma progresivo). Para los biólogos del desarrollo, uno de los aspectos más fascinantes es entender los mecanismos de la dinámica embrionaria por los cuales

un organismo llega a diferenciar sus capas embrionarias (ecto, endo y mesodermo), el destino de los diferentes tipos celulares y su regulación a nivel molecular.

Con relación a los casos presentados, la revisión de la literatura confirma la rareza de estos y otros tipos de dismorfogénesis. En México se describió un caso de un teratoma orofaríngeo (43) y se reporta una incidencia de 1/35.000 a 1/200.000 nacidos vivos. Estos teratomas surgen de la base del cráneo o de la parte posterior de la faringe y se extienden interiormente causando alteración parcial o completa del tracto aéreo, digestivo, y obstrucción nasal, como lo ocurrido en nuestros casos, por lo que es importante desde el punto de vista clínico el manejo adecuado e inmediato de la paciente en estado de gestación. En la ciudad de La Paz (Bolivia) se ha descrito también un caso de un teratoma maduro craneal facial derecho (16), patología, según estos investigadores, poco frecuente ya que en la literatura se describen con mayor frecuencia los teratomas de la región sacro-coccígea. Según algunos autores, el teratoma orofaríngeo es considerado como un teratoma congénito del paladar duro, localizado en la Bolsa de Rathke, el cual también provoca obstrucción de la vía aérea (44).

Con respecto al Síndrome de Bridas Amnióticas, en Brasil se identificaron 270 casos, con algunas evidencias sobre pie de constricción, defecto sugestivo de secuencia ADAM (45), similar a los reportados en las ciudades de Pereira y Armenia (22). Asimismo, en Chile, se reportaron tres casos clínicos de pacientes masculinos recién nacidos vivos con SBA (46). Las principales características de SBA son: Bridas amnióticas; Adherencias intrauterinas, que condicionan la llamada "sábana amniótica"; y Tabiques uterinos secundarios con anomalías mullerianas (47). En la ciudad de Barranquilla se reportó un caso de SBA por exposición a misoprostol (48). El reporte corresponde a un paciente masculino de dos meses de edad, con amputaciones y oligodactilia a nivel de MS y MI, con anillo de constricción. En México, se reportó el caso de una adolescente de 17 años de edad con SBA, que requirió tratamiento odontológico extensivo, la cual presentaba hundimiento parietal, exoftalmia, hipertelorismo, implantación baja de los pabellones auriculares y con obstrucción parcial de las narinas (49). Las corrientes etiológicas del SBA apoyan, por un lado, las malformaciones debido a efectos citogenéticos (50) y, por otra parte, los productos pretérmino como: la ruptura temprana de membranas corioamnióticas, incompetencia cervical, amniocentesis y gestación múltiple. La secuencia TRAP es una complicación severa de

los embarazos gemelares monocoriales (23). Los siameses, o gemelos unidos, es un evento raro que ocurre entre 1/50.000 a 1/100.000 (17), con predilección por el sexo femenino en un 75-90% de los casos, siendo la mayoría prematuros y mortinatos, algunos con una vida de larga duración como los nacidos en Inglaterra en 1900, los cuales vivieron 34 años con un sólo par de extremidades superiores e inferiores, un solo recto y una sola vagina. En Colombia, se han divulgado varios casos de este tipo a través de la prensa. Vale la pena mencionar el publicado en El Heraldo (19 de Julio de 2009) sobre una joven de 16 años, de San Marco (Sucre), quien dio a luz a siameses unidos por la parte baja del abdomen, genitales, parte ósea a través de las cade-

ras y con ano imperforado. Un caso similar reportó El Tiempo (22 de Abril de 2004). Según algunas estadísticas reportadas por El Heraldo (28 de Agosto de 2007), Sucre (seis en diez años) es el Departamento en el que se han reportado más casos de siameses en Colombia.

Por último, la Sirenomelia es una malformación congénita letal de etiología desconocida, sin un patrón hereditario ni base genética demostrada, al igual que la Iniencefalia, en que se produce una alteración en el desarrollo vascular, para la primera, y una alteración en el cierre del tubo neural, para la segunda, el grado de defectos depende del momento en que se produce el daño durante la embriogénesis del mesodermo y del ectodermo, respectivamente (29, 30, 31, 32, 33, 34).

BIBLIOGRAFÍA

1. De Robertis EM, Oliver G, Wright CV. Genes con homeobox y el plan corporal de los vertebrados. Rev. TEMAS, Investigación y Ciencia: construcción de un ser vivo 1998; 92-94.
2. Bostuoabad O, Pisanó A. A explant of the first four micromeres of *Bufo arenarum* eggs. Rev. Acta Embryologiae Experimentalis 1971; 225-237.
3. Bostuoabad O, Pisanó A. Explante de los primeros cuatro macrómeros en huevos de *Bufo arenarum*. Rev. Acta Embryologiae Experimentalis 1974; 1: 77-86.
4. Bostuoabad O, Pisanó A. Diferenciación de áreas blastulares explantadas de *Bufo arenarum*. Rev. Acta Embryologiae Experimentalis 1974; 1: 67-75.
5. Falco P, Restrepo S. Desarrollo embrionario de *Bufo marinus* (Amphibia Anura): Tabla de desarrollo normal. Rev. Anuario Científico Universidad del Norte 1983; 109-119.
6. Cervantes LE, Falco P. Tabla de desarrollo larvario normal de *Bufo marinus* (Amphibia Anura). Rev. Anuario Científico Universidad del Norte 1984; 153-165.
7. Sadler TW. Tercera semana del Desarrollo, Embriología Médica, 11a edición, Baltimore, Williams & Wilkins 2010; 61-63.
8. Lugones B, Pichis G, Ramírez B, Miyar P. Sirenomelia. Rev. Cubana Med. Gen. Integr. 2006; 22 (2): 37.
9. Rodríguez MA, Carmona ML, Chacin PB, Tovitto G, Colina A, Moreno F. Sirenomelia. Rev. Obst. Ginecol. 2007; 67 (3):1-11.
10. Solano AF, Saldarriaga W, Isaza C, Mastroiacovo P, Castilla E. Foco epidémico de Sirenomelia en Cali, Colombia. Informe de 4 casos en el Hospital Universitario del Valle en 54 días. Rev. Colombia Médica 2006; 37 (3):1-18.
11. Nieto MA, Meneses MA, Cervantes LE. Teratoma de la Línea Media Craneal. Reporte de un Caso. Rev. Universidad del Quindío (Quindío, Colombia) 2004; 10: 79-85.
12. Saiga T, Osasa H, Hatamaya H, Miyamoto T, Ono H, Mikami T. The origen of extragonadal, Case Report of an immature teratoma occurring in a prenatal brain. Rev. Pediatr. Pathol. 1991; 11 (5): 759-70.
13. Shere DM, Abramowics JS, Eggers PC, Metlay LA, Sinkin RA, Woods JR. Prenatal ultrasonographic diagnosis of intracranial teratoma and massive craniomegaly with associated higr-out put cardiac failure. Rev. Am. J Obstet. Gynecd. 1993; 168 (1): 97-9.

14. Digiovanni LM, Sheik Z. Prenatal diagnosis clinical significance and management of fetal intracranial teratoma: a case report and literature review. *Rev. Am. J. Perinatol.* 1994; 11 (69): 420-2.
15. Kuller JA, Laifer SA, Marti JG, MacPherson TA, Hill LM. Unusual presentations of fetal teratoma. *Rev. J. Perinatal* 1991; 113: 294-6.
16. Brun SJ, Portugal GO, Tamayo ML, Fernandez HR, Moreno LB. Teratoma maduro cráneo facial derecho. Presentación de un caso clínico inusual. *Rev. Cuaderno Hospital de Clínicas de la Paz-Bolivia* 2007; 52 (1): 54-68.
17. Echavarría O, Salinas JC, Ibarra C, Gorostiga J, Galerse L, Amondarin A et al. Siameses Toracoonfalópagos. *Rev. Esp. Obst. Ginecol.* 1989; 187-192.
18. López MA, Hernández AV, Padilla MA. Gemelos unidos toracopagos. Estudio post- mortem y revisión de literatura. *Rev. Med Hospital Gen.* 2003; 66 (1): 37-42.
19. Pedersen TK, Thomsen SG. Spontaneous resolution of amniotic bands. *Ultrasound Obstet Gynecol* 2001; 18: 673-4.
20. Herman J, Optiz JM. Naming and nomenclature of síndromes. In: *Birth Defects, Original Article Series. The National Fundation March of dimes* 1974; 7: 82.
21. Cervantes LE, Ruiz O, Nieto MA, Rengifo RL, Meza OF. Extrofia Cloacal por bridas amnióticas. Reporte de un caso en el Departamento del Quindío. Algunas consideraciones embriológicas. *Rev. Inv. Universidad del Quindío* 1994; 5: 17-26.
22. Rengifo RL, Ochoa LM, Meza OF, Cervantes LE, Castaño JJ. Amputaciones congénitas por bridas amnióticas. Presentación de siete casos. *Revista Española de Pediatría* 1991; 47 (5): 441-446.
23. Gutierrez Velez MC, Monte Mercado JC, Ferrero Viñas A, García Fernández ME, Guedea Murillo D, Silva Tapiador A, et al. Feto acardio en gestación gemelar a término. *Rev. Progresos de Obstetricia y Ginecología* 2011; 54 (11): 581-4.
24. Cervantes Parra LE. Teratogénesis. Embriología un enfoque por sistemas. Edit. Universidad del Quindío 1996; 144.
25. Tejerizo Garcia A, Marino M, Belloso M, Villalba A, González Rodríguez SP, Ruiz MA, et al. Iniencefalia. *Rev. Clín. Inv. Ginecol. Obstet.* 2006; 33 (4): 130-9.
26. Romero de Fasolino M, Hernández-Rodríguez ML, Fasolino C, Morales de Machín A, Faria C. Iniencefalia y anomalías asociadas. Análisis embriopatológico reporte de un caso. *Revista MedULA* 2011; 19 (2): 121-126.
27. Rodríguez MA, Carmona de Usategui ML, Chacin PB, Tovito G, Colina A, Moreno F. Sirenomelia. *Rev. Obstet. Ginecol.* 2007; 67 (3): 1-11.
28. Davies J, Chazen E, Nance WE. Symelia in one monozygotic twins. *Teratology* 1971; 4: 367-378.
29. Young ID, O'Reilly KM, Kendall Ch. Etiological heterogeneity in Sirenomelia. *Pediatr. Pathol.* 1986; 5: 31-43.
30. Gukaran B, Karaasian E, Balci S. Sirenomelia in an infant of a diabetic mother. A case report. *Turk. J. Peditr.* 1996; 38: 393-397.
31. Lynch SA, Wright C. Sirenomelia: limb reduction defects cardiovascular malformation, renal agenesis in an infant born to a diabetic mother. *Clín. Dysmorphol.* 1997; 6: 75-80.
32. Vonlennep E, Elhkazen A, Depierreux G. A case of partial Sirenomelia and possible vitamin A teratogenesis. *Prenatal Diagnosis* 1985; 5: 35-40.
33. Sarpong S, Heading V. Sirenomelia accompanying exposure of the embryo to cocaine. *South Med. J.* 1992; 85: 545-547.
34. Estay A, Benítez H, Parra R. Un caso de Sirenomelia con cariotipo Isocromosoma 18Q en mosaico. *Biological Reserch* 2007; 40, (Supl. A): R-198.

35. Diario La Libertad: Crónica Judicial. Agosto 14 de 2007; p. 8D.
36. Pisanó A. Tópicos de Embriología. FECC Editores, Buenos Aires 1977.
37. Chalfie M, Tu Y, Euskirchen G, Ward WW, Prasher DC. Green fluorescent protein as a marker for gene expression. *Science* 1994; 263: 802-805.
38. Shaner NC, Patterson GH, Davidson MW. Advances in fluorescent protein technology. *Journal of cell science* 2007; 120 (24): 4247-4260.
39. Yeh E, Gustafson K, Boulianne G. Green fluorescent protein as a vital marker and reporter expression in *Drosophila*. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 1995; 92: 7036-7040.
40. Lodish H, Berk A, Zipursky SL, Matsudira P, Baltimore D, Darnell J. *Biología Celular y Molecular*. 4a ed. Editorial Médica Panamericana, Buenos Aires, 2002.
41. Capdevilla J, Rodríguez EC, Izpisúa Belmonte JC. *Arquitectura Molecular de la Extremidad de los Vertebrados*. *Investigación y Ciencia* 1998; 26-37.
42. Wawersik S, Maas RL. Vertebrate eye developmental as modeled in *Drosophila melanogaster*. *Human Molecular Genetics* 2000; 9 (6): 917-925.
43. Flórez CC, Villagomez GE, Soria JA, Asombriz R, Iglesias JL. Teratoma Orofaringeo. Comunicación de un caso. *Rev. Med. Univ.* 2009; 11 (43):129-33.
44. Witters I, Moerman P, Louwagie D, Van Assche FA, et.al. Second Trimester prenatal diagnosis of epignatus teratoma in ring X chromosome. *Rev. Ann. Genet.* 2001; 44: 179-82.
45. Orioli IM, Ribeiro MG, Costilla EE. Clinical and epidemiological studies of amniotic deformity adhesion and mutilation (ADAM) sequence in a South American (ECLAMC) population. *Rev. Am. J. Med. Genet.* 2003; 118-135.
46. Da Silva G, Cammarata SF, Gonzalez CM, La Cruz MA. Síndrome de Bridas Amnióticas, a propósito de tres casos clínicos. *Rev. Chil. Pediatr.* 2008; 79 (2): 172-80.
47. Pons GA, Sáenz AR, Sepúlveda LW. Bridas amnióticas, sinequia uterina y tabique mulleriano. Etiopatología, diagnóstico diferencial y pronóstico. *Rev. Chil. Ultrasonog.* 2005; 8: 51-8.
48. Hernández E, Silvera LA, Garavito P, Rolong G, Ordoñez J, Barrios R, Silvera-Redondo C. Síndrome de bridas amnióticas por exposición a misoprostol. Presentación de un caso clínico. *Rev. Asoc. Col. Cienc. Biol.* 2010; 22 (Supl. 1): 163-164.
49. Reyes-Aveleyra M, Borunda Valenzuela D, Whizar-Lugo VM, Anzorena-Vallarino J. Síndrome de Bridas Congénitas. Consideraciones Anestésicas. *Rev. Anestesia* 2008; 20 (3): 157-161.
50. Philipp T, Philipp K, Reiner A, Beer F, Kalousek DK. Embryoscopic and cytogenetic analysis of 233 missed abortions: factors involved in the pathogenesis of developmental defects of early failed pregnancies. *Human Reproduction.* 2003; 18: 1724-1732.