

Defectos de Nacimiento en Humanos

Capítulo 8

11 de abril, 2002

Defectos de nacimiento en Humanos:

Son las causas principales de mortalidad de lactantes y pueden ser funcionales, estructurales, metabólicos, conductuales o hereditarios.

Anomalías Congénitas:

Anormalidad estructural de cualquier tipo. Hay 4 tipos de anomalías Congénitas:

- **Malformaciones:** Es un defecto morfológico de un órgano, parte de este o región mayor del cuerpo que resulta de un proceso de desarrollo intrínsecamente anormal.
- **Desorganización o disrupción:** defecto morfológico que resulta de una alteración extrínseca o interferencia de un proceso del desarrollo normal.
- **Deformación:** Forma, posición o aspecto anormal de una parte del cuerpo que resulta de fuerzas mecánicas.
- **Displasia:** Organización anormal de células dentro de los tejidos.

Teratología:

Rama de la ciencia que estudia las causas, mecanismos y patrones del desarrollo anormal. Las causas de las anomalías congénitas suelen dividirse en:

- Factores genéticos, como anormalidades cromosómicas
- Factores ambientales como fármacos

Cuando estas actúan juntas se denomina herencia multifactorial.

Anormalidades Causadas por Factores genéticos:

Son los más importantes numéricamente y representan 1/3 de los defectos del nacimiento y el 85 % de las causas conocidas. Pueden ser causadas por procesos malos de mitosis y meiosis, aberraciones cromosómicas (6 – 7% de los cigotos).

En los complementos cromosómicos ocurren dos tipos de alteraciones numéricas y estructurales y pueden afectar cromosomas sexuales o cromosomas autosómicos.

Anormalidades Cromosómicas Numéricas:

Suelen deberse a falta de no-disyunción, que es un error en la división celular donde no se separaron un par de cromosomas durante la meiosis o mitosis.

Síndrome de Turner:

Tiene una incidencia de una de 8000 nacidos vivos. Tiene fenotipo femenino y en el 90% de los niños afectados no se desarrollan las características sexuales secundarias. Corresponde al 18 % de todos los abortos por anomalías cromosómicas.

Trisomias de autosomas:

Ocurre cuando hay 3 cromosomas en vez de 2. Son los más comunes en cuanto a defectos por número de cromosomas. Las trisomias de autosomas se acompañan de tres síndromes principales.

- Trisomía 21 o Síndrome de Down
- Trisomía 18 o Síndrome de Edwards.
- Trisomía 13 o Síndrome de Patau.

Las Trisomías 13 y 18 presentan malformaciones graves, retraso mental y suelen morir en la infancia. La trisomía 21 ocurre 1 en cada 1400 nacimientos en madres de 20 a 24 años y 1 de cada 25 nacimientos en madres de más de 45 años.

Trisomía de los Cromosomas Sexuales:

Son comunes pero se detectan hasta la adolescencia porque en los lactantes y en los niños estos trastornos no suelen detectarse características físicas distintivas. Hoy en día se puede diagnosticar por el análisis cromosómico. Entre ellos está el de trisomía 47 XXY o Klinefelter.

Mosaicismo:

Cuando una persona tiene cuando menos 2 líneas celulares con 2 o más genotipos diferentes. Suelen resultar de la falta de disyunción durante la segmentación.

Triploidia:

Es el tipo más común de poliploidia. Los fetos triploides tienen retraso de crecimiento intrauterino grave con tronco desproporcionadamente pequeño. Puede deberse a falta de separación del segundo cuerpo polar del oocito durante la segunda división meiótica, pero es más factible que resulte de la fecundación de un óvulo por dos espermatozoos (dispermia).

La triploidia ocurre en alrededor de 2% de los embriones, pero la mayoría se aborta de manera espontánea. Los fetos triploides constituyen alrededor del 20% de los abortos espontáneos cromosómicamente anormales. Aunque nacen vivos fetos triploides, es excepcional.

Todos estos niños mueren en el transcurso de unos días, por múltiples anomalías y bajo peso al nacer.

Tetraploidia:

Con probabilidad, la duplicación del número diploide de cromosomas a 92 (tetraploidia) ocurre durante la primera división de segmentación.

De manera posterior, la división de este cigoto anormal origina un embrión con células que contienen 92 cromosomas. Los embriones tetraploides se abortan muy temprano y con frecuencia solo se recupera un saco coriónico vacío; suele denominarse embrión marchito.

Anomalías Cromosómicas Estructurales:

Casi todas las aberraciones de la estructura cromosomica resultan de la ruptura de un cromosoma seguido de la reconstitución, en una combinación anormal.

Las roturas cromosomicas pueden inducirse por diversos factores ambientales, por Ej. : radiación, fármacos, sustancias químicas y virus.

Con probabilidad, las dos únicas aberraciones de la estructura cromosomica que se transmiten de padres a hijos son los reordenamientos estructurales, como inversión y traslocacion.

Traslocacion:

Es la transferencia de una pieza de un cromosoma a un cromosoma no homologo. Si dos cromosomas no homólogos intercambian piezas se llama Traslocacion Reciproca.

La traslocacion no causa necesariamente anormalidades del desarrollo, con una traslocacion entre los cromosomas 21 y 14 es fenotipicamente normal. Estas personas se denominan Portadores de Traslocacion Equilibrada.

Delecion:

Cuando se rompe un cromosoma puede perderse parte del mismo.

Una delecion terminal parcial del brazo corto del cromosoma 5 causa Síndrome del maullido de gato. Los niños afectados tienen un llanto débil, microcefalia, retraso mental grave y cardiopatía congénita. Un cromosoma anular es un tipo de delecion cromosomica en la cual se pierden ambos extremos y las partes rotas se unen para formar un cromosoma en anillo. Estos cromosomas anormales se encuentran en personas con Síndrome de Turner, trisomia 18 y otras anormalidades.

Microdeleciones y Microduplicaciones:

En varios trastornos, las técnicas de bandeo de alta resolución permitieron detectar eliminaciones intersticiales y terminales muy pequeñas.

Como las delecciones abarcan varios genes contiguos, estos trastornos, y también en los que hay microduplicaciones, se denominan Síndromes de Gen Contiguo.

–Síndrome de Prader–Willi (SPW): Trastorno esporádico, con estatura corta, retraso

Mental leve, obesidad, hiperfagia e hipogonadismo.

–Síndrome de Angelman (SA): Se caracteriza por retraso mental leve, microcefalia,

braquicefalia, convulsiones y movimientos ataxicos de miembros y tronco.

Ambos suelen relacionarse con delecion visible de la banda q12 del cromosoma 15. El fenotipo clínico se determina por el origen paterno del cromosoma 15 eliminado. Si la delecion proviene de la madre, ocurrirá el Síndrome de Angelman; si es del padre, el niño tendrá el fenotipo de Prader–Willi. Ello sugiere el fenómeno de impresión genética, por el cual la expresión diferencial del material genético depende del sexo del padre que lo transmite.

Duplicación:

Esta anomalía se presenta por una porción duplicada de un cromosoma, dentro de un cromosoma, que se une con un cromosoma, o como fragmento separado. Las duplicaciones son más comunes que las deleciones y menos perjudiciales, debido a que no se pierde material genético. La duplicación incluye parte de un gen, genes completos o serie de genes.

Inversión:

Es una aberración cromosómica en la cual se invierte un segmento de un cromosoma. La inversión Paracentrica se limita a un brazo del cromosoma; mientras que la inversión Pericentrica incluye ambos y el centrómero. Los portadores de inversiones pericentricas tienen el riesgo de tener descendencia con anomalías, como resultado de crecimiento desigual y segregación defectuosa en la meiosis.

Isocromosomas:

La anomalía que origina estos cromosomas ocurre cuando el centrómero se divide de manera transversal y no en sentido longitudinal.

Un isocromosoma es un cromosoma en el cual se pierde un brazo y el otro se duplica. Al parecer es la anomalía estructural del cromosoma X más común. Los pacientes con esta anomalía cromosómica suelen tener estatura baja y otros estigmas del Síndrome de Turner. Estas características se relacionan con pérdida de un brazo de un cromosoma.

Anomalías por Genes Mutantes:

Siete u ocho por ciento de las anomalías congénitas se debe a defecto de genes. Una mutación suele incluir pérdida o cambio de la función de un gen y es cualquier cambio heredable permanente en la secuencia del ADN geonómico.

Casi todas las mutaciones son perjudiciales y algunas mortales. El índice de mutaciones puede aumentar por el número de agentes ambientales, por Ej. : grandes dosis de radiaciones y algunas sustancias químicas, en especial los carcinógenos.

Las anomalías que resultan de mutaciones de genes se heredan según las leyes mendelianas. Un ejemplo de anomalía congénita con herencia dominante es la Acondroplasia.

Anomalías congénitas se atribuyen a herencia autosómica recesiva, por ejemplo: Hiperplasia suprarrenal congénita y microcefalia.

El Síndrome de X Frágil:

Es la causa más común de herencia de retraso mental moderado y es la segunda después del Síndrome de Down. Entre todas las causas de retraso mental moderado en varones 1 de 500 varones nacidos explica la gran parte del exceso de varones en la población de retrasados mentales.

Se ha confirmado que varios trastornos genéticos se deben a expansión de trinucleótidos en genes específicos. Otros ejemplos incluyen distrofia, Corea de Huntington, atrofia espinobulbar (enfermedad de Kennedy), Ataxia de Friedreich y otros. Los genes recesivos ligados a X suelen manifestarse en varones afectados y en mujeres portadoras.

Impresión Geonómica:

Es un proceso epigenético por el cual la línea marginal femenina y masculina confiere una marca específica

de sexo en una subregion del cromosoma, de manera que solo el alelo paterno o materno de un gen es activo en la descendencia. En otras palabras el sexo del padre que lo transmite influirá en la expresión o falta de expresión de ciertos genes en la descendencia. La alteración surge de un fenómeno denominado Disomia Uniparental.

El Síndrome de Prader Willi ocurre cuando los dos cromosomas 15 derivan de la madre y el Síndrome Angelman se presenta cuando ambos provienen del padre.

Los Genes Homeocajas:

Son un grupo de genes que se encuentran en todos los vertebrados. Tienen secuencia y orden altamente conservados. Participan con el desarrollo embrionario y temprano y la identidad específica y reordenamiento espaciales de segmentos corporales.

Los productos proteínicos de estos genes se unen al ADN y forman factores transcripcionales que regulan la expresión del gen.

Anomalías causadas por factores ambientales:

Aunque el embrión humano se protege bien en el útero, ciertos agentes ambientales, que se llaman teratogenos, causan alteraciones del desarrollo consecutivos a la exposición materna a los mismos.

Un teratogeno es cualquier agente que produce una anomalía congénita o aumenta la frecuencia de una anomalía en la población. Los factores ambientales como infecciones y fármacos, pueden simular trastornos genéticos por Ej. : cuando se afecta dos o más niños de padres normales. En este caso el principio importante es no todo lo que es familiar es genético . Los órganos y partes de un embrión son más sensibles a los teratogenos durante la diferenciación rápida.

Los factores ambientales causan 7 a 10% de las anomalías congénitas. Como la diferenciación bioquímica es anterior a la morfológica, con frecuencia el periodo durante el cual son sensibles las estructuras o interferencias por teratogenos precede en unos días a la etapa de su desarrollo visible.

Muchos estudios demostraron que ciertas influencias hereditarias y ambientales pueden afectar de manera adversa el desarrollo del embrión, que alteran procesos tan fundamentales como comportamiento intracelular, superficie de la célula matriz extracelular y ambiente fetal; pero hasta la fecha, se carece de una hipótesis fundamental que explique los mecanismos subyacentes.

Se sugirió la posibilidad de que la respuesta celular inicial tome mas de una forma (genética, molecular, bioquímica, biofísica), queda por resultado diferentes secuencias de alteraciones celulares (muerte de célula, inducción e interacción celular defectuosa, reducción de biosíntesis de sustratos, deterioros de movimientos morfogeneticos y desorganización mecánica.

Estos tipos diferentes de lesión patológica pueden originar defecto final (muerte intrauterina, anomalías de desarrollo, retraso de crecimiento o trastornos funcionales) a través de una vía común.

En el embrión es un misterio mas de la naturaleza humana y se plantearon mas de 20 hipótesis para la explicación de cómo se desarrolla, los estudios de esta materia han llegado a la conclusión que ciertas influencias hereditarias alteraron el desarrollo ambiental afectando al embrión.

Entre los que afectaron al embrión pueden ser cambios biofísicos o bioquímicos, y se encuentran:

–alteraciones celulares

- muerte de células
- inducción e interacción celular defectuosa
- reducción de biosíntesis
- deterioro de movimientos morfogenicos
- desorganización mecánica

Estos provocan muerte intrauterina, anomalías de desarrollo, retrasos de crecimiento o trastornos funcionales.

Principios Básicos de la Teratogenesis

Existen tres principios fundamentales

- Periodo Critico de Desarrollo
- Dosis de fármacos o sustancias químicas
- Genotipo: (Constitución genética) del embrión

Periodo Critico del Desarrollo:

El periodo mas critico del desarrollo, es cuando se encuentra al máximo la división y diferenciación celulares y la morfogénesis.- El periodo mas critico para el desarrollo del cerebro es de 3 a 16 semanas, aunque posteriormente puede alterarse su desarrollo debido a que este se desarrolla y crece con rapidez al nacer y al cabo de los 2 primeros años de vida. Los teratogenos producen retraso mental durante los periodos embrionarios y fetal

Por ejemplo el alcohol

Durante las dos primeras semanas después de la fecundación, las alteraciones ambientales pueden causar muerte temprana y aborto espontáneo.

Cada parte tejido u órgano de un embrión tiene un periodo critico durante el cual pueden producirse alteraciones en su desarrollo. El tipo de anomalía congénita que se produce depende de partes, tejido y órganos más susceptibles al momento de actuar el teratogeno.

Como por ejemplo:

- Los valores altos de radiación producen anomalías en el sistema nervioso central y ojos además de retraso mental.
- El virus de la rubéola causa efectos oculares auditivos y anomalías cardiacas.
- La talidomida produce defectos en miembros sobre todo los superiores.

Dosis de Fármaco o sustancias Químicas:

Estudios en animales demostraron que existe relación dosis – respuesta para los teratogenos, en cuanto mayor sea la exposición durante la gestación más grave será el efecto fenotipico.

Genotipo del embrión:

El genotipo del embrión determina si un agente teratogenico alterara su desarrollo. Saber que ciertos agentes pueden alterar el desarrollo prenatal del humano brinda la oportunidad de evitar algunas anomalías congénitas, por ejemplo:

Drogas, como el alcohol, y sustancias químicas ambientales. Para esto existen pruebas de teratogenisidad de fármacos, sustancias químicas, pesticidas, etc.

Fármacos como Teratogenos:

La teratogenisidad de los fármacos varia mucho, durante la gestación el uso de medicamentos es sorprendentemente alto en las madres embarazadas.

Por lo menos el 2 % de las anomalías congénitos depende de drogas y fármacos, y de estos del 7 al 10 % de las anomalías es causado por teratogenos reconocibles; tomaremos en consideración algunos de ellos:

-Tabaquismo Materno:

Causa el retraso intrauterino, y provoca bajo peso al nacer.

-La Nicotina: Contrae el vaso sanguíneo, lo que reduce el flujo a nivel del útero con la subsiguiente reducción de nutrientes y oxígeno.

-Cafeína: Esta sustancia y la más popular de todas ellas, debido a que se encuentra en una gran variedad de Bebidas.

-El Alcohol: Provoca deficiencias, Retraso mental, también microcefalia, hendiduras palpebrales cortas, pliegues epicantales, pliegues palmares anormales y cardiopatía congénita.

- Andrógenos y Prostagenos: Pueden producir lo que conocemos como Síndrome Vacterl, que se refiere a anolamias vertebrales, anales, cardiacas, traqueoesofagicas, renales y de los miembros.

- Dietilestilbestrol: Agentes teratogenicos que provocan malformaciones congénitas macroscopicamente y microscópicos

Antibióticos:

- Tetraciclinas: tomadas durante el tercer trimestre de el embarazo provocan un descoloramiento de los dientes.

- Penicilinas: Se ha utilizado con seguridad tanto en la madre como con el producto sin grandes complicaciones.

- Anticoagulantes: existen variable importantes como que la Heparina NO es teratogena, en cambio la Warfarina Si lo es, y puede provocarnos retraso mental, atrofia de nervios ópticos, microcefalia.

- Anticonvulsivos: como por ejemplo la trimetadona que nos provoca Retrasos en el desarrollo de las cejas, orejas de implantación baja, paladar y labios hendidos y defectos cardiacos entre otros.

-Fentoina: Teratogeno que provoca retraso mental, sutura metopica, reborde de pliegues epicantales internos, trastornos en puente nasal, falanges distales.

-Ácido Valporico: Provoca defectos en corazón y tubo neural.

Tranquilizantes:

Talidomida: La talidomida es un teratogeno potente. La epidemia por Talidomida se inicio en 1959. Se estima que casi 12,000 niños nacieron con defectos por talidomida. La característica distintiva del síndrome por talomida es meromelia, focamelia o miembros similares a una foca. También la Talodomida causo anomalías de otros órganos, Por ejemplo: La ausencia de oídos externos e internos, hemangioma en la frente, defectos cardiacos y anomalías de aparato urinario y digestivo. La talidomida esta absolutamente contraindicada den mujeres en edad de procrear.

Litio: Es el fármaco de elección en el tratamiento de pacientes con psicosis maniaco-depresiva; no obstante, causo anomalías congénitas del corazón y grandes vaso en niños de madres que recibieron este medicamento al inicio de la gestación.

Drogas Ilícitas: .

En la actualidad, varias drogas populares se utilizan por sus propiedades alucinógenas. Long reviso la literatura en 161 niños nacidos de mujeres que ingirieron LSD antes de la concepción, durante el embarazo o en ambos. Cinco niños tuvieron defectos en los miembros similares a los defectos ocurridos por el uso de la talamida. Pero se carecen pruebas firmes que el LSD sea teratogeno.

No se comprobó que la marihuana sea teratogena en humanos; sin embargo, algunas pruebas indican que su uso durante los primeros dos meses de gestación afecta la longitud fetal y el peso al nacer. Además, se alteraron los patrones de sueño y el EEG en recién nacidos expuestos de manera prenatal a la marihuana. Por esto las mujeres embarazadas no deben utilizarlo durante la gestación.

La cocaína es una de las drogas de mas abuso en los Estados Unidos. Hay muchos informes sobre los efectos prenatales de la cocaína, que incluyen el aborto espontáneo, premadurez, retraso de conocimiento intrauterino, microcefalia, infarto cerebral. Anomalías urogenitales y alteraciones neuroconductuales.

Sustancias Químicas Ambientales como Teratogenos:

En los últimos anos hay cada vez mayor preocupación sobre la posible teratogenicidad de sustancia químicas ambientales, que incluyen contaminantes industriales y sustancia químicas agrícolas, y aditivos de alimentos. No obstante, es evidente que la mayor parte de estas sustancias químicas no es teratogena en Humanos.

Mercurio Orgánico: Los niños de madres cuyas dietas durante el embarazo consiste en pescado con valores anormalmente altos de mercurio orgánico adquieren la enfermedad de Minamata fetal y presentan alteraciones neurológicas y conductuales que semejan la parálisis cerebral.

En algunos casos se encuentra un dono cerebral grave, retraso mental y ceguera en niños de madres que recibieron metil mercurio en el alimento. Se considera que el metil mercurio es un teratogeno que causa atrofia cerebral, epasticidad, convulsiones y retraso mental.

Plomo: Este elemento es abundante en sitios de trabajo y en el ambiente, pasa atraves de la membrana placentaria y se acumula en los tejido fetales. Este aumenta el numero de abortos, anormalidades fetales, retraso de crecimiento intrauterino y déficit funcionales.

Bifeniles Policlorados (BPC): Son sustancias químicas teratogenas que producen retraso de conocimiento intrauterino y cambio de coloración de la piel.

Agentes Infecciosos como Teratogenos:

Durante toda la vida prenatal, el embrión y el feto son amenazados por microorganismos. En casi todos los casos resisten la agresión, en algunos ocurre el aborto u óbito y en otros los niños nacen con un retraso, anomalías congénitas o enfermedades neonatales. Los microorganismos cruzan la membrana placentaria y penetran el torrente sanguíneo fetal.

Rubéola: Este virus es un teratogeno infeccioso. El virus de la rubéola cruza la membrana placentaria e infecta al feto o embrión. Las características usuales del Síndrome de Rubéola Congénita (SRC) son cataratas, defectos cardiacos y ceguera. Cuanto más temprano ocurre en la gestación la infección materna con rubéola, mayor es el peligro de malformaciones del embrión.

Citomegalovirus (CMV): Es la causa de infección viral más común en el feto. Es mortal cuando afecta al embrión. Pero si la infección es durante el periodo fetal temprano no suelen presentar signos clínicos y se identifican por programas de selección. En el final de la gestación, la infección CMV causa RCIU. Microftalmia, coriorretinitis, ceguera, microcefalia, calcificación cerebral, retraso mental, etc.

Virus de Herpes Simple (HSV): Aumenta triple la frecuencia de abortos y después de 20 semanas cause un elevado índice de premadurez. Las anomalías congénitas que se observaron en la descendencia incluyen lesiones cutáneas típicas, microcefalia, microftalmia, displasia retiniana y retraso mental.

Varicela: La infección materna por varicela durante los primeros 4 meses de gestación causan anomalías congénitas. (Cicatrices cutáneas, atrofia muscular, hipoplasia de miembros, daño ocular y del cerebro) Después de 20 semanas de gestación aparentemente no hay ningún riesgo teratogenico comprobado.

Virus de Inmunodeficiencia humana (VIH): Este retrovirus causa síndrome de inmunodeficiencia adquirida (SIDA. Algunas de las anomalías congénitas que señalan incluyen, la falta de crecimiento, microcefalia y características craneofaciales específicas. Es probable que la mayor parte de los casos de transmisión del virus de la madre al feto ocurra alrededor de la época de parto.

Taxoplasmosis: Taxoplasmosis gondii, un parásito intracelular, se encuentra ampliamente difundido. Se llama así por el gondi, un roedor del norte de África en el que se detecto por primera vez el microorganismo. El parásito se encuentra en el torrente sanguíneo, tejidos o células epiteliales. La infección materna suele adquirirse por:

- Ingestión de carne cruda o mal cocida que contienen quiste de taxoplasma.
- Contacto cercano con animales domésticos infectados (por lo general gatos) o del suelo.

El taxoplasma gondii cruza la membrana placentaria e infecta al feto, lo que origina alteraciones destructivas en cerebro y ojos que causan deficiencia mental. Puede ocurrir la muerte fetal por la infección.

Sífilis Congénita: Treponema pallidum, la espiroqueta causal del sífilis, cruza con rapidez la membrana placentario tan temprano como a las 9 a 10 semanas de gestación.

- *Infecciones primarias:* (se adquieren durante el embarazo) casi siempre causan infección fetal y anomalías congénitas importante; sin embargo, el tratamiento adecuado de la madre destruye el microorganismo, lo que evita que cruce la membrana placentaria e infecte al feto.
- *Infecciones Secundarias:* (se adquieren antes del embarazo) rara vez causan enfermedad y anomalías.

Radiación como Teratogeno:

La exposición a **valores altos de radiación ionizante** lesiona las células embrionarias, lo que origina la muerte celular, retraso del desarrollo mental y crecimiento físico. Con anterioridad de manera inadvertida se administraron grandes dosis de radiación ionizante en embriones y fetos de mujeres embarazadas con cáncer de

cuello uterino. En todos los casos el embrión tuvo malformaciones graves o murieron.

Observaciones en supervivientes japoneses de la bomba atómica y sus hijos sugieren que el periodo de mayor sensibilidad al daño por radiación del cerebro que origina el retraso mental grave es de 8 a 16 semanas después de la fecundación. Pero aun no se comprueba en forma concluyente que los valores de radiación para diagnostico causan anomalías congénitas en humanos.

Campos Electromagnéticos: No se a comprobado que hay problemas por la exposición a campos electromagneticos de frecuencia baja.

Ondas Ultrasónicas: Se usa el ultrasonido durante el embarazo para el diagnostico fetal. Las investigaciones señalan que los beneficios de los ultrasonidos son más importantes que los riesgos, si es que hay, pero existe cierta inquietud acerca de algunos problemas que podrían haber por exámenes repetitivos al feto.

Factores Maternos como Teratogenos:

En ocasiones, enfermedades maternas originan un riesgo mayor de anormalidades en la descendencia. La diabetes mellitus mal controlado con la hiperglucemia y cetosis persistentes, en particular durante la embriogenesis, aumenta de 2 a 3 veces la frecuencia de defectos del nacimiento.

Factores Mecánicos Teratogenos:

Suele aceptarse que las malformaciones congénitas por lesiones externas de la madre son excepcionales pero sí posibles.