

Etiología de las malformaciones congénitas. 40 años después.

M. BUENO SANCHEZ*

INTRODUCCION

Hace 40 años el Profesor Arce¹ decía en su discurso de apertura del curso académico 1951-1952 de la Universidad de Salamanca que «es difícil definir y separar el concepto de *malformación* del de *anomalía y monstruosidad*. Así como del de enfermedad embrionaria o fetal ya que, en el último análisis, la malformación puede ser una consecuencia o secuela de una enfermedad sufrida por el embrión o el feto».

Por aquella época, anomalía se consideraba a toda irregularidad o estado contrario al orden natural que presentara un ser comparado con la mayoría de los individuos de su especie. El término malformación correspondía a toda desviación del desarrollo corporal revelable en el momento del nacimiento. Finalmente, monstruosidad comprendía toda producción contra el orden regular de la naturaleza o el feto, persona o animal de conformación insólita, total o parcial. El mismo Arce concluía que las diferencias entre estas definiciones no eran reales sino más bien «*cuestión de costumbre en el lenguaje y de interpretación personal*».

Las malformaciones congénitas se conciben en el momento actual como alteraciones estructurales que están presentes en el mismo instante del nacimiento.

IMPORTANCIA PEDIATRICA

La incidencia general de los defectos estructurales congénitos se estima entre

el 0,5 y el 1 % de los nacimientos; si se utilizan los diagnósticos de alta de un hospital, esta frecuencia asciende al 2-4 % y, si se vigila durante varios años el desarrollo de los niños, la frecuencia total puede alcanzar hasta el 10 %. En nuestro Departamento de Pediatría, sobre un total de 8.093 nacimientos consecutivos, se ha encontrado una incidencia de malformaciones congénitas del 1,73 % (Tabla I) (15).

TABLA I

HOSPITAL CLINICO UNIVERSITARIO DE ZARAGOZA DPTO. PEDIATRIA. SERVICIO DE NEONATOLOGIA.			
Malformaciones congénitas (Abril 1975/Mayo 1984)			
		% Patológicos	% Total RN
Número total de RN	8.093		
RN Patológicos	2.366		
Intrahospitalarios	2.181		26,95
Extrahospitalarios	185		
RN con malformaciones	170	7,18	
Intrahospitalarios	140		1,73
Extrahospitalarios	30		

RN: Recién Nacidos.

El riesgo de recurrencia de malformaciones congénitas, la posibilidad de su diagnóstico prenatal (16) e, incluso, su tratamiento, han originado en los últimos años notables controversias (M. Bueno) (4,5). El caso del «bebé anónimo» inició una nueva etapa médica en los Estados Unidos a partir de 1982. Se trataba de un recién nacido afecto de un síndrome de Down con malforma-

* Catedrático de Pediatría. Facultad de Medicina. Universidad de Zaragoza.

* Conferencia pronunciada en el IV Memorial Profesor «Guillermo Arce».

ciones digestivas asociadas que falleció sin haberse intervenido quirúrgicamente por decisión paterna. Ello fue seguido por numerosas estipulaciones legales y actualmente en más del 70 % de los hospitales americanos existen comités de ética que tratan y asesoran sobre los diferentes dilemas éticos que plantea la asistencia de los neonatos defectuosos.

Las malformaciones congénitas, por otro lado, constituyen la principal causa de mortalidad en niños, alcanzando tasas del 22 % de todos los fallecimientos. Un importante número de supervivientes pueden presentar inferioridad funcional (daño neurológico o trastornos conductuales, principalmente) o presencia de un lugar de menor resistencia sobre el que inciden patologías sobreañadidas con diferente repercusión clínica.

Un dato estadístico interesante es el denominado «años de pérdida de vida futura», que se expone en la Tabla II, según datos del National Center for Health Statistic (1985)(3).

DEFINICIONES

La confusión en cuanto a terminología y conceptos en morfogénesis y sus desviaciones ha sido la regla hasta la Conferencia sobre «Birth Defects Meeting» de Nueva York (1980), posteriormente completada en la publicación de Spranger, Opitz, Smith et al. (1982). Actualmente se precisan las siguientes definiciones.

Malformación. Defecto morfológico de un órgano, parte de un órgano o una región más extensa del cuerpo, que resulta de un proceso de desarrollo intrínsecamente anormal (por ejemplo, labio leporino). El término intrínseco alude a que el potencial del desarrollo es anormal desde su comienzo.

Disrupción. Defecto morfológico de un órgano, parte de un órgano o de una región más extensa del cuerpo, que resulta de un fallo de origen extrínseco a un proceso del desarrollo originariamente normal (por ejemplo, síndrome de las bridas amnióticas).

TABLA II
AÑOS CALCULADOS DE VIDA POSIBLE PERDIDOS ANTES DE LOS 65 AÑOS DE EDAD
SEGUN CAUSA DE MUERTE (Estados Unidos, 1984)

Causa de muerte (9. ^a revisión de ICD†)	Años perdidos de vida posible al fallecer en 1984*	Mortalidad con especificidad de causa (x 100.000 sujetos)**
Todas las causas	11.761.000	866,7
Lesiones no intencionales	2.308.000	40,1
Neoplasias malignas	1.803.000	191,6
Cardiopatías	1.563.000	324,4
Suicidio, homicidio	1.247.000	20,6
<i>Anomalías congénitas</i>	<i>648.000</i>	<i>5,6</i>
Prematuridad	470.000	3,5
Síndrome de muerte súbita	314.000	2,4
Enfermedades cerebrovasculares	266.000	65,6
Hepatopatías crónicas y cirrosis	233.000	11,3
Neumonitis e influenza	163.000	25,0
Neumopatías obstructivas crónicas	123.000	29,8
Diabetes mellitus	119.000	15,6

* El cálculo se realizó con base en el número de muertes en cada categoría de edad, multiplicando por la diferencia entre 65 años y la edad en el punto medio de cada categoría (National Center for Health Statistic, MVSR, volumen 33, n.º 13, 23 septiembre, 1985).

** Índices de mortalidad con especificidad de causas señaladas en MVSR reunidos de una muestra del 10 % de todas las muertes.

† International Classification of Diseases.

Deformidad. Es una forma, configuración o posición anormal de una parte del cuerpo originada por factores mecánicos no disruptivos (por ejemplo, tortícolis congénita).

Displasia. Organización anormal celular en los tejidos con resultados morfológicos consiguientes (por ejemplo, acondroplasia, síndrome de Zellweger o síndrome hepato-cerebro-renal).

Defecto de campo de desarrollo. Patrón de anomalías derivadas de la alteración de un campo de desarrollo (por ejemplo, complejo malformativo de la holoprosencefalia).

Secuencia. Patrón de anomalías múltiples derivado de un primer trastorno conocido (por ejemplo, mielomeningocele con anomalías secundarias del tipo de parálisis de extremidades inferiores, atrofias musculares e infección urinaria; secuencia de deformación de aquinesia fetal (FADS), con contracturas múltiples, retraso de crecimiento, anomalías faciales, hipoplasia pulmonar, cordón umbilical corto y piel redundante).

Síndrome. Patrón de anomalías múltiples con relaciones patogénicas entre sí, excluida una secuencia (por ejemplo, síndrome de Down).

Asociación. Aparición no debida al azar, en dos o más pacientes, de anomalías múltiples no encuadrables en síndrome o secuencia, pero susceptibles de reclasificación (por ejemplo, asociación de tumor de Wilms, aniridia y hemihipertrofia; asociación VATER, con defectos vertebrales, ano imperforado, atresia esofágica, fístula traqueoesofágica, defectos cardíacos y displasia radial y renal; asociación CHARGE, con coloboma, cardiopatía, atresia de coanas y retraso de crecimiento y desarrollo).

ETIOLOGIA GENERAL

Desde un punto de vista general, las malformaciones congénitas pueden

obedecer a dos grandes categorías etiológicas: factores genéticos o endógenos y factores ambientales o exógenos. Entre ambos grupos se sitúa un amplio apartado en el que es precisa la interacción entre factores hereditarios y ambientales, (herencia multifactorial) (8, 9).

Esta clásica sistemática fue también propuesta por Arce (1), que distinguía entre factores genéticos y hereditarios y factores ambientales externos (Tabla III).

TABLA III
MALFORMACIONES CONGENITAS.
CLASIFICACION ETIOLOGICA DE ARCE.

A. FACTORES GENETICOS Y HEREDITARIOS.

B. FACTORES AMBIENTALES EXTERNOS.

1. Actínicos.
2. Nutricionales.
3. Infecciosos y parasitarios.
4. Químicos y térmicos.
5. Endocrinos.
6. Nerviosos.
7. Mecánicos.

Actualmente puede ser precisada la etiología de las malformaciones congénitas en un 60 % de los casos, pero permanece el restante 40 % sin etiología conocida. Los grandes progresos en genética humana y en teratología, no han conseguido superar este último capítulo, al menos por el momento.

Recientemente, Nelson y Holmes (1989) (14) en una serie de 69.227 recién nacidos establecen una frecuencia global de malformaciones congénitas de 2,2 %. El 10 % son de origen genético (anomalías cromosómicas, enfermedades monogénicas, casos familiares) el 23 % obedecen a herencia multifactorial, el 3,2 % están originadas por teratógenos, el 2,5 % son debidas a factores uterinos, el 0,4 % se asocia a gemelaridad y el 43,2 % restante son aún etiología desconocida (Fig. 1).

1. Factores genéticos. Las enfermedades de origen genético se han clasificado tradicionalmente en tres importantes grupos: enfermedades monogénicas, desórdenes multifactoriales y desórdenes cromosómicos (6). Recientemente se ha incorporado el nuevo capítulo de mutaciones celulares somáticas, que permite explicar la estrecha relación entre malformación y cáncer.

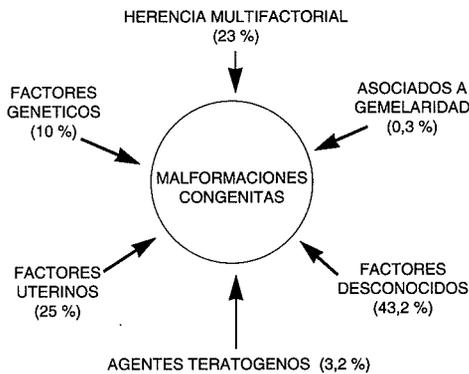


FIG. 1.

Las anomalías cromosómicas representan una importante categoría de causa de muerte en seres humanos. Se estima que en abortos surgidos en las dos primeras semanas del desarrollo, la presencia de anomalías cromosómicas alcanza el 78,3 %, cifra que desciende al 62,1 % para los abortos producidos una vez superado aquel período, pero antes de alcanzar la 20ª semana de desarrollo. En mortinatos, el 5,8 % presentan defecto cromosómico, cifra similar a la existente en recién nacidos vivos. Los defectos cromosómicos se asocian a malformaciones congénitas múltiples tanto más graves cuanto mayor sea el imbalance genético (aneuploidías, triploidías, etc...). El accidente de la no disyunción da lugar a los síndromes de trisomía, que son las anomalías mejor conocidas dentro de este importante capítulo. Según surja durante la gametogénesis o durante las primeras divisio-

nes mitóticas del cigoto, se expresarán como trisomías regulares o mosaicismos. Se conocen diferentes factores ambientales que pueden influir en el accidente cromosómico de la no-disyunción, pero de todos ellos el único bien documentado es el factor de edad materna avanzada (7).

La incorporación de las modernas técnicas de alta resolución cromosómica han permitido en los últimos años identificar un gran número de anomalías, dentro de las que destacan los denominados síndromes de microdelección (9q asociado a tumor de Wilms, hemihipertrofia y aniridia congénita; 15q asociado a síndrome de Prader-Willi o al síndrome de Angelman).

La patología molecular, con la incorporación de la tecnología DNA recombinante permite en la actualidad explicar fenómenos tales como los clásicos conceptos de penetrancia y expresividad, o argumentar el porqué aparentemente una misma microdelección puede originar dos síndromes tan distintos clínicamente como el Prader-Willi y el Angelman. Estos síndromes que se acompañan de deficiencia mental, pero con fenotipos diferentes, se asocian con delección 15q 11-13 de origen materno en el síndrome de Angelman y paterno en el Prader-Willi. En los casos que no muestran la microdelección, se han heredado los dos cromosomas 15 de la madre (Prader-Willi) o del padre (Angelman), como consecuencia del mecanismo cromosómico conocido como disomía uniparental.

En casos esporádicos del síndrome de Wiedeman-Beckwith (gigantismo-macroglosia-exonfalocele) se ha descrito disomía uniparental de origen paterno en el cromosoma 11.

Todos estos hallazgos sugieren que la expresión de muchos genes depende de su origen parental («imprinting» genómico).

La patología monogénica se origina a partir de la mutación de un gen único. La última revisión del catálogo de McKusick (1988) (12) recoge un total de 1.443 enfermedades debidas a herencia autosómica dominante y 626 a herencia autosómica recesiva y 139 secundarias a herencia ligada al cromosoma X. Puede admitirse que más de 3.000 enfermedades son de origen genético. Las anomalías metabólicas congénitas o errores innatos del metabolismo son un grupo muy importante dentro de este capítulo de genopatías; muy diversos síndromes con malformaciones congénitas pueden englobarse también aquí. Recientemente, McKusick (12) se ocupa de los aspectos médicos de la «nueva genética». Los clásicos conceptos de recesivo y dominante significaban únicamente que un defecto genético se expresaba en homocigotos y heterocigotos respectivamente. Actualmente, estas dos categorías se corresponden con dos clases

de proteínas: enzimáticas y estructurales. Con las primeras el organismo parece utilizar un único gen normal que en heterocigotos sólo origina escasos efectos en el fenotipo. En el caso de las proteínas estructurales, incluso un único gen anómalo puede producir problemas. La herencia multifactorial constituye un factor etiológico de malformaciones congénitas de gran interés. En la Tabla IV se exponen algunas de las malformaciones congénitas más frecuentes con su prevalencia y riesgo de recurrencia.

2. Factores ambientales. Desde que Cregg demostró en 1941 que la infección materna por el virus de la rubeola podía causar malformaciones en el producto de la gestación, se hizo evidente que el embrión está sujeto a una variedad de influencias ambientales, capaces de inducir efectos deletéreos en su desarrollo, al mismo tiempo que se limitaron a su justo término los factores

TABLA IV
MALFORMACIONES ATRIBUIDAS A HERENCIA MULTIFACTORIAL

MALFORMACION	RAZA/NACIONALIDAD	PREVALENCIA en RN (%)	RIESGO DE RECURRENCIA	
			Hermanos afectados Padres normales	Un padre afectado Hermanos sanos
Anencefalia, espina bífida	Caucásica	0,1 - 0,2	2-3%	0-3 %
Fisura palatina	Caucásica	0,03	4,3	
	Negra	0,01		
	Japoneses	0,05	2,3	
Pie equino varo	Caucásica	0,08	2,9	1,4
	Japoneses	0,08		
	Polinesios	0,8		
Hipospadias	Caucásicos	0,08	7,0	7,0
Agangliososis intestinal	Caucásicos	0,02		
	- segmento corto		2,6 si es hermano 1,0 si es hermana	
	- segmento largo		7,9 si es hermano 7,0 si es hermana	
Defecto septal ventricular	Caucásica	0,2	1,5-4,2	6-10; madre afectada 2; padre afectado

genéticos, considerados hasta entonces como únicos en la génesis de las malformaciones congénitas. La década de los 60 realiza nuevas aportaciones en este campo con la tragedia de la talidomida. A partir de 1987 se crean en los Estados Unidos los Servicios de Información Teratogénica (HANSON, 1987) (10). El auténtico potencial teratogénico de la mayoría de las sustancias sigue siendo desconocido, debido a los problemas que rodean su estudio en el ser humano (difícil extrapolación de datos obtenidos en animales de experimentación, errores epidemiológicos, variabilidad de la expresión y escaso conocimiento de la patogenia de los agentes teratógenos).

Se define como *agente teratogénico*, aquel factor que origina anomalías de la forma o función en el feto expuesto (defectos de nacimiento) (10).

Las anomalías de la forma dan lugar a malformaciones mayores o menores; las anomalías de la función originan

alteraciones funcionales de los distintos sistemas orgánicos, que incluyen el SNC (rendimiento intelectual).

Los teratógenos actúan patológicamente de forma limitada, produciendo muerte celular, alteración del crecimiento tisular o desviación del proceso de morfogénesis normal. Existen distintos indicadores de teratogenicidad potencial, entre los que se incluyen: infertilidad o pérdidas fetales previas, deficiencia de crecimiento de comienzo prenatal, alteraciones de la morfogénesis y alteraciones funcionales de sistemas orgánicos (SNC especialmente).

La variabilidad de la expresión clínica del teratogénico depende de circunstancias tales como: dosis del agente, tiempo de exposición, susceptibilidad del huésped e interacciones con otros agentes ambientales. La Figura 2 recoge un esquema inspirado en MOORE, modificado por nosotros, sobre los períodos críticos del desarrollo (tiempo de exposición). La mayoría de los defectos

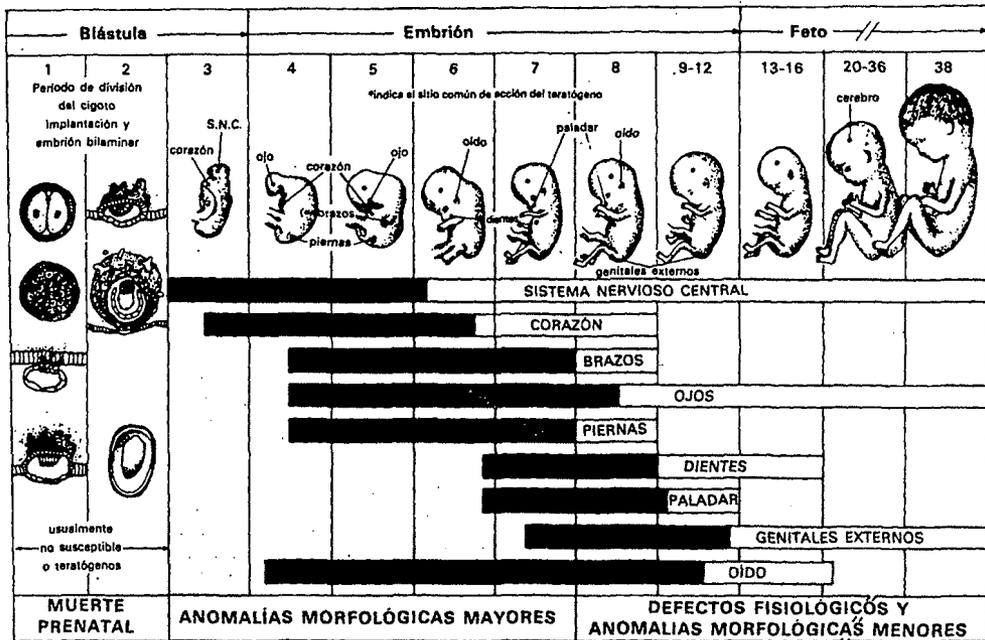


FIG. 2.

estructurales se originan si el agente teratógeno actúa durante el período crítico del desarrollo. Durante la etapa de preimplantación del cigoto los agentes ambientales matan al germen, pero no se ha demostrado que produzcan malformaciones. La Figura 3 explica los factores que influyen la dosis embrionaria teratógena. Se ha demostrado que 50 mg de talidomida administrados en el período crítico afectan a la mayoría de embriones de una camada, mientras que 0,5 mg del fármaco no producen ningún efecto.

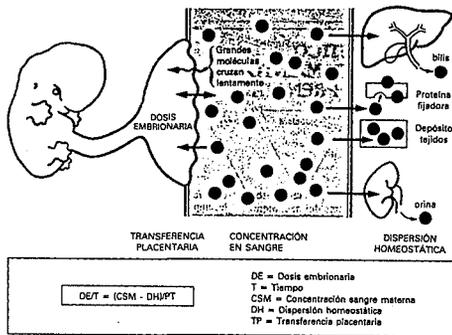


FIG. 3.

Actualmente los agentes teratógenos se clasifican en los siguientes grupos:

- a) Infecciosos;
- b) Físicos;
- c) Drogas y agentes químicos;
- d) Factores metabólicos y genéticos maternos (Fig. 4).



Fig. 4.

La reciente revisión de HANSON (10) (1990) es una excelente exposición de los teratógenos humanos. En las Tablas V y VI se incluye un conjunto de los mismos y en la Tabla VII algunos ejemplos de agentes químicos teratógenos y sus principales cuadros clínicos.

TABLA V

AGENTES TERATOGÉNICOS EN EL HUMANO

Radiación
 Terapéutica
 Radioyodo
 Atómicas

Infecciones
 Virus rubeola
 Citomegalovirus
 Herpes simplex I y II
 Toxoplasmosis
 Virus encefalitis equina venezolana
 Sífilis
 Virus del SIDA

Imbalance metabólico materno

Cretinismo endémico
 Diabetes
 Fenilcetonuria
 Tumores virilizantes y condiciones metabólicas
 Alcoholismo
 Hipertermia
 Enfermedad reumática y cardiopatía congénita

Drogas y Químicos ambientales

Hormonas androgénicas
 Aminopterina y metilaminopterina
 Ciclofosfamida
 Talidomida
 Mercuriales orgánicos
 Clorobifenoles
 Dietilestilbestrol
 Difenilhidantoína
 Trimetadiona y parametadiona
 Anticoagulantes cumarínicos
 Penicilamina (posiblemente)
 Acido valproico
 Bociógenos y drogas antitiroideas
 Tetraciclinas
 13-cis-ácido retinoico
 Litio
 Metimazol

Dentro del grupo de agentes físicos, la exposición prenatal a la radiación ionizante, expone gravemente al feto a efectos teratógenos, mutágenos y carcinogénicos. La hipertermia y las fuerzas

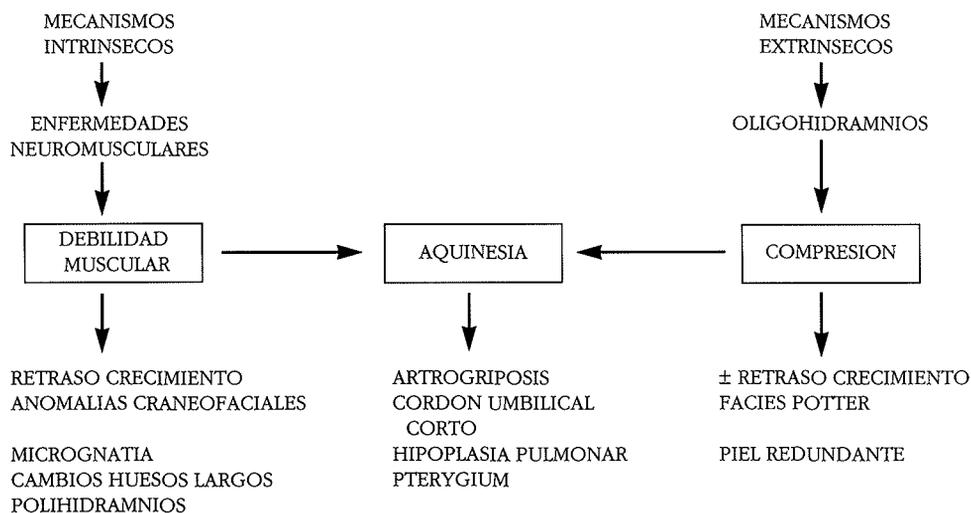
TABLA VI

POSIBLES Y POCO PROBABLES TERATOGENOS
<i>Posibles</i>
Cigarrillos
Diazepán
Deficiencia de zinc
Ingesta elevada de vitamina A
Infección por virus varicela y parvovirus B ₁₉
Bebidas alcohólicas
Solventes orgánicos (trabajadores de laboratorio)
<i>Poco probables</i>
Aspirina
Píldoras anovulatorias
Ultrasonidos
Espemicidas
Drogas antinauseosas (Bendectin)
Drogas ilegales (marihuana, LSD, cocaína)
Terminales de vídeo
Aspartato
Anestésicos
Vacuna rubeólica
Metronidazol
Agente orange y dioxina

TABLA VII

AGENTES QUIMICOS TERATOGENICOS	
Agente	Cuadro clínico
<i>Toxicidad directa</i>	
Talidomida	Focomelia y defectos asociados
Mercuriales orgánicos	Parálisis cerebral (enfermedad de Minamata)
Tetraciclinas	Hipoplasia y tinción de esmalte dentario
Bifenoles organoclorados	Niños de color «cola» y otros defectos
Estreptomicina	Sordera de percepción
Agentes alquilantes	Anomalías digitales (?)
Plomo	Parálisis cerebral
Warfarina	Condrodisplasia punctata
Anfetamina	Anomalías cardíacas, atresia biliar (?)
<i>Interferencia del metabolismo del ácido fólico</i>	
Antifólicos	Malformaciones craneofaciales
Anticonvulsivantes	Hendiduras faciales, otros (?)
<i>Interferencia del metabolismo endocrino</i>	
Andrógenos	Masculinización de fetos hembra
Progestágenos sintéticos	Masculinización de fetos hembra
Estrógenos sintéticos	Masculinización de fetos hembra
Antitiroides	Bocio congénito

FISIOPATOLOGIA DE LA SECUENCIA DE DEFORMACION DE AQUINESIA FETAL (FADS) Y SECUENCIA DE OLIGOHIDRAMNIOS (OS)



Fuente: Rodríguez J. L., Palacios J., Am J Med Genet 1991; 40: 284-289.

Fig. 5.

mecánicas (constricción intrauterina) son productoras de malformaciones, disrupciones y deformaciones, especialmente estas últimas.

En el grupo de factores metabólicos y genéticos maternos cabe destacar a la diabetes tipo 1 materna y a los hijos de madres fenilcetonúricas.

3. *Factores uterinos.* Condicionan este grupo de factores distintos grados de constricción intrauterina del feto, que se hacen patentes en la última mitad de la gestación, originando deformación o secuencias de deformación. Así como por ejemplo, la secuencia de oligohidramnios (SO) da lugar a compresión fetal y secundariamente retraso de crecimiento, facies Potter, piel redundante y artrogriposis. Esta secuencia de oligohidramnios se suele asociar a la secuencia de deformación de aquinesia fetal que incluye entidades tales como: síndrome de Pena-Sokohier tipos I y II, secuencia de restricción cutánea, síndrome del pterygium múltiple letal y síndrome de Smith-Lemli-Opitz.

Recientemente RODRIGUEZ y PALACIOS (17) (1991) proponen un mecanismo fisiopatológico para estas secuencias de aquinesia fetal y oligohidramnios (Figura 5).

Otros factores mecánicos que actúan durante la fase precoz del desarrollo originan el complejo de disrupción embriofetal. Este sería el caso de la ruptura precoz del amnios que origina defectos severos de la pared corporal con extrusión de vísceras y ausencia de miembros, ipsilateral o contralateral, defectos del tubo neural con escoliosis, deformaciones posturales, deficiencia de crecimiento y cordón umbilical corto. La ruptura tardía de amnios origina el denominado complejo ADAN que incluye deformidades amnióticas, adhesiones y mutilaciones con la aparición de disrupciones cráneo-faciales, amplia separación de ojos, exencefalocelos y amputación de extremidades. También dentro de este grupo se incluyen disrupciones isquémicas y vasculares que originan anomalías del tipo acardia-acefalia o disrupciones de gemelos con distintas expresiones clínicas.

APROXIMACION AL DIAGNOSTICO DEL NIÑO CON DEFECTOS ESTRUCTURALES

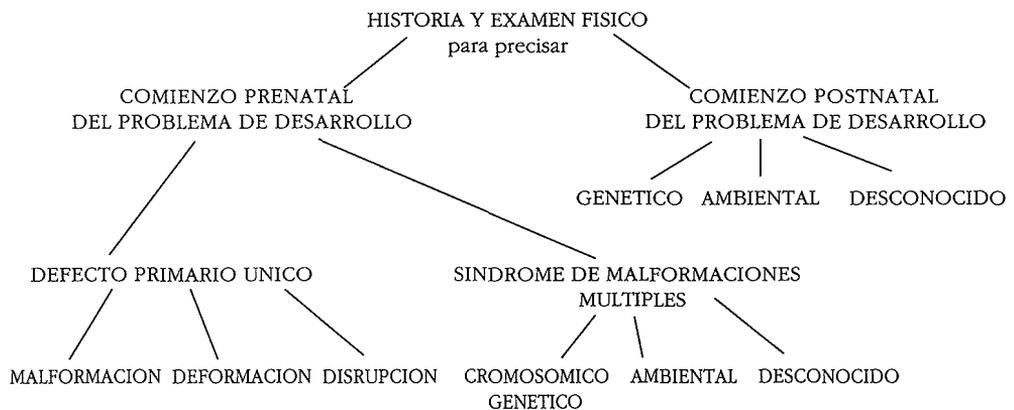


Fig. 6.

La secuencia Potter es un ejemplo de secuencia de oligohidramnios que es secundaria a agenesia renal, obstrucción uretral o pérdida crónica de líquido amniótico que, secundariamente, originan un fenotipo con amnios nodoso, compresión fetal (facies característica, posición anómala de manos y pies, presentación de nalgas) e hipoplasia pulmonar que conduce a insuficiencia respiratoria y muerte.

APROXIMACION AL DIAGNOSTICO DEL NIÑO CON DEFECTOS ESTRUCTURALES

Como en cualquier acto médico, una historia clínica cuidadosa que incluya anamnesis completa y examen físico minucioso debe presidir el enfoque diagnóstico de las malformaciones congénitas y, en su sentido más amplio, la patología prenatal.

A partir de dicho proceso pueden distinguirse defectos estructurales de comienzo prenatal o postnatal. Estos últimos interesan fundamentalmente al grupo de los errores innatos del metabolismo, algunas abiotrofias y a retrasos de crecimiento postnatal (incluidas displasias óseas no visibles en el momento del nacimiento).

Mayor interés en relación con las malformaciones congénitas mayores tienen las anomalías estructurales presen-

tes en el momento del nacimiento y, por tanto, de origen prenatal. Tiene gran interés práctico distinguir entre malformación congénita única o múltiple. En la Figura 6 se incluye un algoritmo inspirado en JONES y JONES (11).

El diagnóstico prenatal precoz ha hecho posible la detección de las anomalías cromosómicas y desórdenes metabólicos, así como de diversas malformaciones. El diagnóstico prenatal post-implantación mediante las técnicas de amniocentesis (11-12 semana), biopsias de vellosidad corial (6-10 semana) y determinaciones en suero materno de alfafetoproteína (defectos de cierre del tubo neural) y gonadotropina coriónica (síndrome de Down), ha hecho posible la toma de decisiones y, secundariamente, el surgimiento de importantes dilemas éticos.

Durante la última década se han desarrollado tres tecnologías:

1. Fertilización «in vitro»;
2. Micromanipulación de gametos y embriones;
3. Métodos ultramicrobioquímicos para análisis de mutaciones génicas.

Todas estas nuevas técnicas han hecho posible el diagnóstico prenatal preimplantación, una dimensión nueva en la prevención de los defectos de nacimiento.

BIBLIOGRAFIA

1. ARCE, G.: *Etiología de las malformaciones congénitas*. Discurso de apertura del curso académico 1951-52. Universidad de Salamanca, 1951.
2. BECKMAN, DA., BRENT RL. *Mecanismo de teratógenos ambientales conocidos: fármacos y sustancias químicas*. Clin. Perinatol 1986; 3: 649-688.
3. BUENO, M. *Patología prenatal. Etiología general*. En Cruz M., Tratado de Pediatría 6ª ed. Vol I, pp 225-233, Espaxs, Barcelona, 1988.
4. BUENO, M. *Transformaciones de la Pediatría en los últimos 25 años*. Discurso de Recepción. Real Academia de Medicina. Zaragoza, 15 marzo, 1990.
5. BUENO, M. *Bioética y Pediatría*. An Esp. Pediatr, 1991; 34: 409-417.
6. BUENO, M., BUENO I. *Malformaciones congénitas de origen genético*. MDP. Monografías de Pediatría. 1985; 26:21-31.
7. BUENO, M., TAMPARILLAS M., BUENO I., RAMOS F. *Mecanismos etiopatogénicos de las anomalías*

- cromosómicas*. En: Delgado A. Avances en Pediatría, pp. 83-89. Idepsa, Madrid, 1988.
8. DELGADO, A. *Embriopatías y fetopatías*. *Medicine* 1987; 79:21-40.
 9. GILBERT-BARNES, S. E., OPITZ, J. M., BARNES, S. L. A. *The Pathologist's Perspective of Genetic Disease. Malformations and Dysmorphology*. *Ped. Clin North Am.* 1989; 36: 163-187.
 10. HANSON, J. W. Teratogenic agents. In: *Emery AEH, Rimoin DL. Principles and Practice of Medical Genetics*. 2th ed. Vol I, pp. 183-213. Churchill Livingstone. Edimburgo, 1990.
 11. JONES, K. L., JONES, M. C. *A clinical approach to the dysmorphic child*. In Emery AEH, Rimoin DL. *Principles and Practice of Medical Genetics* 2th ed. Vol I, pp. 215-224. Churchill Livingstone. Edimburgo, 1990.
 12. MCKUSICK, V. A. *Mendelian inheritance in man*. 8th ed. University Press. Baltimore, 1988.
 13. MOORE, K. L. *The Developing Human*. 2th ed. Saunders. Philadelphia, 1977.
 14. NELSON, K., HOLMES, L. *Malformations due to presumed spontaneous mutations in newborn infant*. *New Engl J Med.* 1989; 320: 19-25.
 15. PEREZ-GONZALEZ, J. M., VENTURA, M. P., SAMPER, MP ET AL. *Malformaciones congénitas: incidencia, clasificación y factores etiológicos reconocidos*. MDP. Monografías de Pediatría. 1985; 26: 13-20.
 16. PEREZ-GONZALEZ, J. M., VENTURA, M. P., BUENO, M. *Diagnóstico prenatal*. *Medicine*. 1991; 79: 15-27.
 17. RODRIGUEZ, J. I., PALACIOS, J. *Pathogenetic mechanisms of Fetal Akinesia Deformation Sequence and Oligohydramnios sequence*. *Am J Med Genet*. 1991; 40: 284-289.
 18. SANCHEZ-VILLARES, E., ALONSO, M., BLANCO A. *Aproximación a la terminología de las morfo-displasias e histodisplasias*. *Medicine* 1987; 79: 13-18.
 19. SPRANGER, J. W., OPITZ, J. M., SMITH, D. W. ET AL. *Errors of morphogenesis: Concepts and terms. Recommendations of an international working group*. *J. Pediatr.* 1982; 100:160-167.
 20. WILSON, J. G. *Teratogenic effects of environment chemicals*. *Fed Proc.* 1977; 36: 1698-1703