



11237
2ej
UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO

HOSPITAL DEL NIÑO 247

"DR. RODOLFO NIETO PADRON"

INSTITUCION DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA E INVESTIGACION

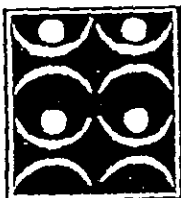
**FRECUENCIA Y TIPO DE MALFORMACIONES
CONGENITAS Y ENFERMEDADES GENETICAS
VISTAS EN EL SERVICIO DE GENETICA DEL
HOSPITAL DEL NIÑO DR. RODOLFO NIETO PADRON**

DURANTE 1997

TESIS

**QUE PARA OBTENER EL TITULO DE MEDICO
ESPECIALISTA EN PEDIATRIA MEDICA PRESENTA:**

DRA. MARIA ELENA SANTANA BORQUEZ



VILLAHERMOSA TAB.

1998.

**TESIS CON
FALLA DE ORIGEN**



Universidad Nacional
Autónoma de México



UNAM – Dirección General de Bibliotecas
Tesis Digitales
Restricciones de uso

DERECHOS RESERVADOS ©
PROHIBIDA SU REPRODUCCIÓN TOTAL O PARCIAL

Todo el material contenido en esta tesis esta protegido por la Ley Federal del Derecho de Autor (LFDA) de los Estados Unidos Mexicanos (México).

El uso de imágenes, fragmentos de videos, y demás material que sea objeto de protección de los derechos de autor, será exclusivamente para fines educativos e informativos y deberá citar la fuente donde la obtuvo mencionando el autor o autores. Cualquier uso distinto como el lucro, reproducción, edición o modificación, será perseguido y sancionado por el respectivo titular de los Derechos de Autor.

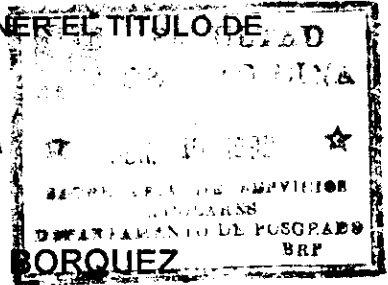
**HOSPITAL DEL NIÑO "DR. RODOLFO NIETO PADRON
INSTITUCION DE ASISTENCIA, ENSEÑANZA E INVESTIGACIÓN**

**FRECUENCIA DE MALFORMACIONES CONGENITAS Y ENFERMEDADES GENETICAS
VISTAS EN EL SERVICIO DE GENETICA DEL HOSPITAL DEL NIÑO" DR. RODOLFO NIETO
PADRON" DURANTE 1997**

**TESIS DE POSGRADO QUE PARA OBTENER EL TITULO DE
ESPECIALISTA EN
PEDIATRIA MEDICA**

PRESENTA

DRA. MARIA ELENA SANTANA BORQUEZ



DR. LUIS FELIPE GRAHAM ZAPATA
Director del Hospital del Niño y Prof.
Titular del Curso de Pediatría

DR. LUIS GÓMEZ VALENCIA
Médico Genetista
Asesor de Tesis

DR. GUSTAVO A. RODRIGUEZ LEON
Subdirector Médico y Prof. Asociado del
Curso de Pediatría



DR. DAVID BULNES MENDIZABAL
Jefe de Enseñanza e Investigación

DR. ROBERTO GAMBOA ALDECO
Subjefe de Investigación
Asesor de Tesis

Av. Crí. G. Méndez M. No. 2832
C. P. 86100 Villahermosa, Tab

250373

AGRADECIMIENTOS

A DIOS, porque a él debo la vida y con ella todos sus regalos.

A La Iglesia, porque el amor que nos une me motiva cada día a dar un paso más.

A los Dres. Manuel Logingo Alcántara y Mirian González, porque gracias a su apoyo he podido escalar un nivel más del escalafón.

A los niños mexicanos, porque en sus propias vidas como libro abierto, estaba esculpida la enseñanza que me impartieron día a día hasta legarme la profesión que hoy recibo.

Al Dr. David Bulnes Mendizábal, porque su confianza me ayudó a obtener esta meta.

A todos mis maestros, por los conocimientos y experiencias impartidos en esta carrera.

A todos mis compañeros, especialmente a Silvia Segura y Thelma Arias, por las experiencias compartidas durante tres años.

Al Dr. Luis Gómez Valencia, por su asesoría en la elaboración de esta tesis.

Al Dr Roberto Gamboa Aldeco, por su asesoría y apoyo desinteresado en la elaboración de esta tesis.

A la Dra. Andrea Piñón, por sus consejos y recomendaciones en la elaboración de esta tesis.

DEDICATORIAS

A mi madre Nereyda Borquez de Santana.

A mis hermanos: Luz, Johnny, Rafy, Manolo y Shiomara.

A Raysa, Danni y Joel.

Ellos constituyen para mi un apoyo en cada paso que doy.

A los niños dominicanos, porque por ellos voy en post de mi superación, con el único propósito de legarles salud y vida.

INDICE

Introducción	1
Marco teórico	5
Definición	5
Etiología y clasificación de la enfermedad	5
Genes mutantes únicos	8
Herencia autosómica dominante	8
Herencia autosómica recesiva	9
Herencia ligada a los cromosomas sexuales	9
Herencia multifactorial	11
Alteraciones de los cromosomas	11
Factores Ambientales	15
Diagnóstico	16
Diagnóstico prenatal de anomalías congénitas	17
Consejo genético	19
Planteamiento del problema	21
Objetivos	22
Justificación	23
Material y métodos	24
Resultados	29
Discusión	44
Conclusiones	48
Bibliografía	49

**FRECUENCIA DE MALFORMACIONES
CONGENITAS Y ENFERMEDADES
GENETICAS VISTAS EN LA
CONSULTA DE GENETICA DEL
HOSPITAL DEL NIÑO
"DR. RODOLFO NIETO PADRON"
EN EL AÑO 1997**

INTRODUCCION

Las malformaciones congénitas y enfermedades genéticas en general constituyen un número muy diverso y variado de entidades clínicas que contribuyen de manera considerable con la morbilidad, mortalidad e incapacidad en la población pediátrica. Las malformaciones congénitas constituyen una de las diez primeras causas de mortalidad infantil y en los países latinoamericanos ocupan del segundo al quinto lugar como causa de muerte en menores de un año. La frecuencia relativa de estas enfermedades ha ido aumentando y ha venido a constituir un problema de salud pública y un indicador del grado de desarrollo de las poblaciones. ¹

Las enfermedades genéticas constituyen la causa principal de morbilidad en 11-16% de los pacientes admitidos en unidades pediátricas y hospitales de enseñanza. El 1% de los recién nacidos tiene una malformación hereditaria y el 0.5% tiene un error innato del metabolismo o una alteración de los cromosomas sexuales que no causan alteración fenotípica y sólo detectable mediante pruebas específicas de laboratorio.

Aproximadamente el 3% de todos los Recién nacidos tiene una malformación congénita reconocible al nacimiento. Esta incidencia aún es mayor si se incluyen malformaciones detectadas en edades posteriores a la infancia como son algunas cardiopatías congénitas.² Otros reportes arrojan una incidencia con rango de 2-6% dependiendo de la población afectada.³

Un estudio realizado en Maracaibo, Venezuela en 1995 en un período de 6 años se reportó una incidencia de malformaciones congénitas de 17.56 por 1,000 nacidos vivos. Al discriminar la tasa tomando en cuenta sólo los malformados nacidos vivos se obtuvo una incidencia de 16.8 por 1,000 y al considerar los nacidos muertos fue de 28.94 por 1,000 nacidos muertos. Las tres malformaciones más frecuentes fueron: mamelón preauricular, polidactilia y síndrome de Down.¹ No hubo diferencia en la distribución por sexo. Ese mismo estudio da a conocer la incidencia de malformaciones congénitas en cuatro países de América Latina la cual citamos a continuación:

LUGAR	FECHA	TASA x 10,000 NV
México	1990	23.1
República Dominicana	1991	18.1
Chile	1991	29.2
Venezuela	1989	30.9
Venezuela	1992	23.4
Venezuela	1995	17.5

Tomado de Cedeño Rincón R. y col.1996.

Mutchinit en 1979, estableció que la incidencia de malformaciones congénitas en México es cerca del 2% del total de recién nacidos y en el año 1997 reitera este valor incidencial a nivel nacional y añade que en la mayoría de los países, la incidencia al nacimiento de malformaciones congénitas es de 2%.⁴ En 1981, el GEN (grupo de estudios del nacimiento), estimó que en México nacen 250,000 niños cada año con algún defecto al nacimiento, es decir que cada día nacen 700 niños con algún defecto congénito.⁵ Por otra parte, un estudio realizado en 4 hospitales de Guadalajara en 1994 arroja una prevalencia hospitalaria general de malformaciones congénitas de 22.3 por 1000 recién nacidos; en nacidos vivos 21.4 por 1000 y de 69.6 por 1000 en nacidos muertos. En este mismo estudio,

los diagnósticos mas importantes de malformaciones mayores por 10,000 recién nacidos fueron defectos de cierre del tubo neural con tasa de 26.5; la anencefalia con tasa de 12.8. Las anomalías cromosómicas tuvieron una tasa de 14.8, la malformación más frecuente fue el síndrome de Down con tasa de 12.1 . El pie equino varo tuvo una tasa de 12.5. la luxación congénita de cadera 12.1, el labio y paladar hendido 11.1 y la polidactilia 11.⁶

Los infantes con malformaciones congénitas tienen un riesgo de muerte mayor que la población general. Estudios realizados en el estado de New York reportan un riesgo de muerte en estos niños 6.5% mayor que en la población general para 1983, mismo que disminuye a 5.9 para 1988.⁷

Debido a la ausencia de casuística de malformaciones congénitas y otras enfermedades de origen genético no congénito en la institución estudiada describimos la frecuencia, tipo y clasificación de estas enfermedades en el año 1997.

MARCO TEORICO

DEFINICION. En la actualidad, defectos de nacimiento, malformaciones y anomalías congénitas son términos usados para describir los defectos del desarrollo encontrados al nacer: defectos estructurales, funcionales, metabólicos, conductuales o hereditarios. Los defectos de las funciones celulares, presentes desde el nacimiento, se consideran en la actualidad defectos al nacimiento, aunque los síntomas y los signos físicos anormales se manifiesten meses o años después del mismo.

ETIOLOGIA Y CLASIFICACION DE LA ENFERMEDAD

Las causas de anomalías congénitas suelen dividirse en factores genéticos y factores ambientales.⁸ Básicamente en el ser humano se conocen tres mecanismos capaces de producir una enfermedad genética los cuales citamos a continuación:

- 1-. El Gen mutante único (monogénicos)**
- 2-.Las alteraciones de los Cromosomas**
- 3-.Herencia multifactorial**

La patología genética en general podemos englobarla en estos tres grandes grupos de defectos genéticos que acabamos de mencionar arriba. Sin embargo cada vez hay más evidencia de que los trastornos genéticos se heredan a veces en formas que no siguen los patrones habituales de herencia autosómica.

Las malformaciones congénitas son defectos estructurales presente desde el nacimiento que resultan de una alteración en la morfogénesis. Pueden ser de origen genético o no, internas o externas, esporádicas o familiares, únicas o múltiples (conocido este último como síndrome polimalformativo según presenten afección a dos o más órganos diferentes). hereditarias o no hereditarias, y según su magnitud y significación clínica, mayores o menores. Se acepta que congénito significa "presente al nacimiento" y cabe aclarar que no todo lo congénito es hereditario ni todo lo hereditario congénito, así por ejemplo una malformación podría ser siempre congénita, pero no obligadamente hereditaria y a la inversa otras son hereditarias y no están presente desde el nacimiento.⁹

La causa de la mayoría de las malformaciones es multifactorial, por lo tanto son consecuencia de la interacción de factores genéticos y ambientales. Algunos autores estiman que el 25% de las malformaciones congénitas son de origen genético; 3% de origen ambiental, bien sea por agentes biológicos, químicos, físicos o mecánicos; y en 60-69% se desconoce la etiología. Otros autores reportan 50-60% de origen desconocido, una tercera parte de origen genético y cerca de 10% de origen ambiental.^(8,10) En la siguiente tabla se muestra la frecuencia de cada una de las causas malformaciones congénitas mayores reportadas por Paget James Lamcet.

CAUSAS	FRECUENCIA(%)
Anomalías cromosómicas	6-7
Genes mutantes	7-8
Herencia multifactorial	20-25
Factores ambientales	7-10
etiología desconocida	50-60

GENES MUTANTES UNICOS. Una mutación es todo cambio en el material genético.

Cada gen mutante presenta uno de los cuatro tipo de herencia mendeliana citado a continuación: autosómica recesiva, autosómica dominante, recesiva ligada al cromosoma X y dominante ligada al cromosoma X.

HERENCIA AUTOSOMICA DOMINANTE. Está determinada por genes localizados en los autosomas. Se manifiesta por la acción de sólo uno de los miembros de un par de genes alelos, es decir en el individuo heterocigoto. Afecta a varias generaciones por lo que se dice que la transmisión hereditaria es de tipo vertical. Habitualmente el padre o la madre del caso índice tiene el rasgo, carácter o el padecimiento y existe para cada embarazo un 50% de probabilidad de transmitir el gen mutado afectando hijos e hijas igualmente.^(11,12,13)

HERENCIA AUTOSOMICA RECESIVA. En este caso la enfermedad o la característica se expresa sólo cuando el individuo es homocigoto para un par de genes alelos. Los progenitores son heterocigotos sanos y se afectan igualmente hijos e hijas casi siempre de una sola generación. El hijo de dos padres heterocigoto sano tiene un riesgo de un 25% de ser homocigoto y por tanto afectado y 75% de ser sano, pero de este 75%, cada uno tiene 50% de probabilidad de ser heterocigoto sano y 25% de ser homocigoto también sano. Los hijos de un homocigoto se afectan sólo si el cónyuge es heterocigoto, lo cual es raro que ocurra. La consanguinidad aumenta el riesgo de que ocurran las enfermedades recesivas y presentan mayor frecuencia en personas que han tenido un hijo afectado que en la población general.^(11,12,13)

HERENCIA LIGADA A LOS CROMOSOMAS SEXUALES. Está determinada por genes que se encuentran en los cromosomas sexuales. Tiene ciertas características particulares que derivan de la diferente constitución gonosómica entre la mujer y el hombre.

Las peculiaridades de esta herencia depende de cual de los dos cromosomas sexuales, X o Y, contiene el gen mutado y de si la acción del gen es recesiva o dominante. ^(11,12,13)

HERENCIA RECESIVA LIGADA AL CROMOSOMA X. En este tipo de herencia la característica o rasgo se localiza en el cromosoma X. Las mujeres heterocigotas(portadoras del gen) son clínicamente sanas, pero el 50% de sus hijos varones tiene la probabilidad de recibir el gen mutado y por consiguiente ser afectado por la enfermedad. El padre no puede transmitir la enfermedad a sus hijos varones, ya que estos, el cromosoma que reciben del padre es el Y, en cambio hará portadoras heterocigotas sanas a todas sus hijas. ^(11,12,13)

HERENCIA DOMINANTE LIGADA AL CROMOSOMA. Las enfermedades que se transmiten con este tipo de herencia son poco frecuentes. Se afectan de igual manera hombres y mujeres, pero los varones están gravemente afectados de manera que son abortados espontáneamente, y por tanto en los árboles genealógicos sólo se observan mujeres afectadas. ^(11,12,13)

Los casos de herencia ligada al cromosoma Y son raros.

HERENCIA MULTIFACTORIAL. Los padecimientos de este tipo de herencia se originan como consecuencia de efectos aditivos o interacción de uno o más genes mutados y factores ambientales. La mayoría de las malformaciones habituales presentan este patrón hereditario, pero se ignora el número de genes afectados.¹⁴ Cuando una característica es dada por un par de alelos, en ausencia de genes dominantes o recesivos, producen tres fenotipos; Si es determinada por dos pares de alelos produce cinco fenotipos y con tres pares produce siete fenotipos diferentes. Estas características multifactoriales suelen ser continuas y el rasgo es determinado por un número variable de genes situados en diferente loci y cada uno de ellos con un efecto aditivo en interacción con factores ambientales. El riesgo de las familias donde hay un individuo afectado es mayor en la población general.^(11,13)

ALTERACIONES DE LOS CROMOSOMAS. Los cromosomas reciben este nombre por la propiedad que presentan de teñirse con algunos colorantes.

Se encuentran en el núcleo de las células eucariotas y están constituidos por ADN unido a proteínas principalmente histonas. Contienen la mayor parte de la información genética que se transmite de una generación a otra. La dotación cromosómica normal de un individuo es de 46 cromosomas (que es el número diploide), 44 autosomas y dos cromosomas sexuales, XX en la mujer y XY en el hombre. Los gametos (óvulos y espermatozoides) sin embargo contienen 23 cromosomas que es el número haploide.

Las mutaciones del material genético pueden ocurrir en un gen y no apreciarse sino a través del fenotipo del individuo o pueden afectar porciones de mayor tamaño en los cromosomas y hacerse visibles a través del microscopio de luz. Las alteraciones de los cromosomas pueden afectar el número o la estructura de los mismos, los autosomas o los cromosomas sexuales.

Las aberraciones numéricas suelen deberse a falta de disyunción, es decir, un error en la división celular en la que no se separa un par de cromosomas o dos cromátides de un

cromosoma durante la mitosis o la meiosis.

Las alteraciones en el número de cromosomas constituyen aneuploidía o poliploidía. La aneuploidía es una desviación del número diploide humano de 46 cromosomas. Es un número que no es múltiplo exacto del número haploide (23 cromosomas), por ejemplo las monosomías y trisomías, así como las alteraciones numéricas de los cromosomas sexuales (síndrome de Turner, síndrome de Down y síndrome de Klinefelter), en cambio las poliploidías son múltiplos del número haploide. La edad avanzada de los padres aumenta el riesgo de falta de disyunción de los cromosomas y esto a su vez aumenta la frecuencia de cromosopatías.

Las alteraciones estructurales de los cromosomas resultan de rotura de los mismos seguida de reconstrucción y combinación anormal de los segmentos cromosómicos rotos. Entre estas tenemos las siguientes:

TRANSLOCACION: Es la transferencia de un fragmento de cromosoma a un cromosoma no homólogo

ELIMINACION O DELECIÓN: Es la pérdida de un segmento roto de un cromosoma.

DUPLICACION. Es la duplicación de una porción de un cromosoma.

INVERSION: Aberración que consiste en la inversión de un segmento de un cromosoma.

ISOCROMOSOMAS. Se origina cuando el centrómero se divide de manera transversal y no longitudinal. Es un cromosoma en el cual se pierde un brazo y el otro se duplica.^(8,10,12)

CROMOSOMAS EN ANILLO: Consiste en una deleción en cada extremo del cromosoma cuyos extremos rotos se unen para formar el anillo.

INSERCIONES: Se produce cuando un fragmento de un cromosoma se rompe en dos puntos y se incorpora a una rotura en otro punto de un cromosoma.

HERENCIA MITOCONDRIAL: La mayoría de las enfermedades de origen genético se deben a anomalías de los genes que se encuentran en los cromosomas, sin embargo, cada vez hay más estudios que demuestran que algunas

enfermedades hereditarias son producidas por alteración de los genes que están en el DNA mitocondrial en el citoplasma de las células.

FACTORES AMBIENTALES. Los factores ambientales relacionados con malformaciones congénitas se incluyen bajo el título general de teratógenos. Cuando estos actúan en el período de diferenciación embrionario son mortales, capaces de producir malformaciones mayores si actúan posterior al período embrionario, son menos nocivos en período fetal excepto para el cerebro que no ha terminado su diferenciación, tienen sitios específicos de acción y tienden a actuar conjuntamente con los factores genéticos. A través de la historia, muchos factores ambientales han sido asociados a defectos congénitos. Entre los más citados tenemos las infecciones intrauterinas como rubéola, citomegalovirus, toxoplasmosis, y varicela; medicamentos u otros agentes químicos como son el ácido valproico, alcohol, andrógenos, dosis altas de progesterona, aminopterina, carbonato de litio, dietilestilbestrol, fenitoina, isotretinoína, metotrexato, talidomida, tetraciclina y warfarina; enfermedades maternas como diabetes mellitus y obesidad ; factores uterinos como compresión del útero por tumores intrínsecos, madres de baja

talla con productos macrosómicos, bridas amnióticas, polihidramnios y oligohidramnios; factores fetales como presentaciones y situaciones anómalas; y agentes físicos como las radiaciones^(10,14,15,16,17,18).

DIAGNOSTICO

El punto más importante de este primer momento, es la realización de una historia familiar detallada comenzando con los datos de los consultantes; la edad de los mismos, posible determinante de alteraciones cromosómicas; los factores profesionales y ambientales, por posible contacto con agentes fisico-químicos capaces de producir mutaciones en el material genético; los antecedentes familiares; la consanguinidad se debe buscar intencionadamente cuando se es sospechada por nosotros y desconocida por los padres. Se debe investigar si proceden de lugares cercanos o pueblos pequeños lo cual permite sospechar la reunión de genes alterados que conducen a la manifestación de la enfermedad. Una vez obtenidos todos estos datos de los familiares el equipo genético debe proceder a elaborar el árbol genealógico (lo ideal es que se reúna un mínimo de tres generaciones) realizar los estudios paraclínicos necesarios: estudio citogenético, pruebas metabólicas, enzimas

musculares, electromiografía, etc.) y confirmar el diagnóstico exacto de la enfermedad, pues sin él, o si este es equivocado, el riesgo de repetición o el consejo genético serán erróneos. Si el genetista no puede llegar al diagnóstico dada la diversidad genética de manifestaciones y similitud entre numerosos cuadros clínicos diferentes, debe solicitar la colaboración de varios especialistas.

DIAGNOSTICO PRENATAL DE LAS ANOMALIAS CONGENITAS

Es un conjunto de técnicas obstétricas y analíticas encaminadas a detectar anomalías congénitas fetales. Las técnicas más utilizadas son:

AMNIOCENTESIS. Es la técnica más utilizada en forma rutinaria. Consiste en la extracción de líquido amniótico mediante punción abdominal con fines de realizar cariotipo

BIOPSIA DE CORION. Consiste en la obtención de vellosidades coriales para la realización de cultivo celular y cariotipo

CORDOCENTESIS. Consiste en la punción del cordón umbilical bajo control ecográfico y extracción de sangre para realización de cariotipo.

BIOPSIA PREIMPLANTACIÓN. Con este método se trata de obtener el diagnóstico con estudios del tejido embrionario.

ECOGRAFIA. En la actualidad la mayoría de las malformaciones y anomalías congénitas mayores son diagnosticables por este método ¹⁹.

EMBRIOSCOPIA. En estados unidos se está usando la embrioscopia, que es una nueva técnica para el diagnóstico de las anomalías congénitas estructurales que consiste en introducir un fibroendoscopio transcervicalmente hasta la cavidad celómica e identificar la alteración.^{8,20}

Otros estudios son: estudio de núcleos interfásicos, estudios de células fetales en sangre periférica, y diagnóstico prenatal de enfermedades genéticas mediante técnicas moleculares.

CONSEJO GENETICO

La utilidad de la aplicación a la medicina de los conocimientos genéticos no tiene la finalidad tradicional que pretenden otras especialidades. La genética médica tiene un papel primordial en el conocimiento de las causas de la enfermedad, tratando de establecer la etiología específica, la puesta en marcha de los conocimientos que permiten el funcionamiento y desarrollo normal de los individuos. analiza los errores que impiden este desarrollo normal y al no poder corregir las alteraciones de las funciones, o del desarrollo, recurre a la prevención de la enfermedad evitando la aparición de la misma o impidiendo su evolución. Con estos principios preventivos nace el consejo genético.

El consejo genético, es por tanto, el proceso por el que los enfermos o familiares con riesgo de padecer una enfermedad hereditaria o una malformación congénita, son informados de la probabilidad de su aparición o de su repetición, del modo de transmisión o de las consecuencias de la misma, dando a conocer los medios que permiten prevenir o tratar "si esto fuere posible" dicha enfermedad. Cuando el equipo de genética médica ha llegado al diagnóstico y ha calculado el riesgo de

recurrencia de la enfermedad o de la malformación se le informa a los consultantes.

Esta información debe ser dada por el especialista capacitado para tal fin. La metódica llevada a cabo debe seguir tres pasos principales:

1.-Los padres deben recibir información sobre el tipo de enfermedad, su causa, su pronóstico, evolución y sus posibilidades terapéuticas si las hay.

2.-El segundo paso consiste en comunicarles de la manera más sencilla posible, los cálculos matemáticos de los riesgos de recurrencia.

3.-El tercer paso de esta reunión informativa es la ayuda psicológica a unos padres que reciben una información traumatizante.

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

PLANTEAMIENTO DEL PROBLEMA

Las malformaciones congénitas y enfermedades genéticas en general presentan elevada incidencia a nivel internacional y a nivel nacional las casuística reportadas corresponden a valores similares a las extranjeras. En el estado de Tabasco, hemos observado que con mucha frecuencia acuden niños con alteraciones morfológicas a las diferentes instituciones hospitalarias, sin embargo hasta la fecha no disponemos de una casuística de estas enfermedades, pero actualmente se están realizando estudios epidemiológicos en tres instituciones materno-infantiles de este estado. El hospital del niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón por ser la institución infantil que recibe pacientes de todo el Sureste de México acuden muy a menudo niños afectados por estas enfermedades, hecho que nos ha llevado a formularnos la siguiente interrogante: ¿Cual es la frecuencia de malformaciones congénitas y enfermedades genéticas en general en el hospital del niño Rodolfo Nieto Padrón en el año1997?.

OBJETIVO GENERAL

Determinar la frecuencia y tipo de malformaciones congénitas y enfermedades genéticas en el Hospital del Niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón en el año 1997.

OBJETIVOS ESPECIFICOS

1-.Clasificar el número de casos según el tipo de defecto responsable de la etiología en monogénicos, cromosómicos, multifactoriales, de etiología no determinada y ambientales.

2-.Clasificar los casos monogénicos según el patrón hereditario en autosómico dominante, autosómico recesivo, dominante ligado al cromosoma X y recesivo ligado al cromosoma X.

3-.Determinar la frecuencia de malformaciones congénitas y enfermedades genéticas por procedencia.

4-.Determinar la frecuencia de malformaciones congénitas y enfermedades genéticas por edad y sexo.

JUSTIFICACION

Las malformaciones congénitas y enfermedades genéticas en general son responsables de muchas muertes en la vida intrauterina y en la infancia temprana así, como del desarrollo de incapacidades de diversos grados en el individuo impidiéndole llevar a cabo una labor productiva en la sociedad en que viven, a la vez que genera un mayor consumo de recursos financieros en el afán por paliar los efectos de estas enfermedades y mejorar la calidad de vida de quienes la poseen. Todo esto repercute en la economía del estado, ya que en este último recae la responsabilidad de proveer los recursos necesarios al sector salud. La importancia de conocer la incidencia de estas enfermedades está basada en que pueda constituirse en el elemento motivador para la fomentación de programas especiales sobre consejo genético familiar y establecerlos como norma nacional de prevención primaria de estas enfermedades.

MATERIAL Y METODOS

Grupo de Estudio

El trabajo llevado a cabo es un estudio retrospectivo, transversal y descriptivo en el servicio de genética del hospital del niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón de Villahermosa durante un período de un año (Enero a diciembre del 1997).

Nuestro grupo de estudio está constituido por todos los pacientes de ambos sexos menores de 18 años asistidos por la consulta de genética en ese año. A cada paciente durante su visita se le realizó historia clínica genética, árbol genealógico, a algunos cariotipo y los estudios paraclínicos necesarios para llegar al diagnóstico. Obtuvimos la información de los expedientes clínicos de cada paciente. Los criterios de inclusión para el estudio son:

a) Presencia de algún defecto físico interno o externo presente desde el nacimiento, meses o años después, o la presencia de otras enfermedades de origen genético aun no presenten malformaciones.

b) Diagnóstico definitivo hecho por el servicio de genética. mediante la historia clínica genética, árbol genealógico, valoración por otras especialidades y confirmación del diagnóstico por el estudio específico para cada enfermedad, en caso necesario. Por ejemplo en las cromosomopatías: estudio citogenético; en el síndrome de San Filipo determinación de mucopolisacáridos específicos en orina; en las distrofias musculares: enzimas musculares, electromiografía, biopsia y criterios clínicos; en la amaurosis, el glaucoma congénito, el retinoblastoma, catarata congénita y el estrabismo: examen oftalmológico; en las cardiopatías congénitas: examen cardiológico y realización de ecocardiograma; en la hidrocefalia congénita: ultrasonido transfontanelar o TAC de cráneo; en la luxación congénita de cadera, pie equinovaro y *genus valgus*: examen y diagnóstico hechos por el servicio de ortopedia; en la sordera congénita diagnóstico hecho por audiometría; En las malformaciones anorectales y hernias diafragmáticas: examen y diagnóstico hechos por el servicio de cirugía pediátrica; en el retraso psicomotor y la epilepsia: evaluación por el servicio de neurología pediátrica, etc. En varias de las patologías estudiadas fue suficiente el examen para hacer el diagnóstico.

Variables en estudio

Las variables en estudio son las siguientes:

Independientes:

a) **Edad:** Aunque los defectos al nacimiento están presente en el momento de nacer, nos interesa la edad del paciente, ya que mientras más temprano se hace el diagnóstico es mejor la evolución de la enfermedad y la prevención de otros casos. Por otra parte en las malformaciones mayores a medida que aumenta la edad la frecuencia de casos es menor debido al fallecimiento temprano de los casos más grave.

b) **Sexo:** Es de interés en el estudio, ya que algunas enfermedades genéticas tienen patrón hereditario ligado al sexo

Dependientes:

a) **procedencia del paciente:** En algunas zonas geográficas son más frecuentes determinadas enfermedades hereditarias particularmente en las comunidades pequeñas debido a la práctica común de la endogamia, o en otros casos poblaciones

expuestas a sustancias mutagénicas de cualquier naturaleza.

b) Diagnóstico. Como variable nos interesa para determinar la frecuencia de cada patología y clasificarlas.

Localización de la lesión: Algunas malformaciones son externas y por tanto visibles, sin embargo otras se encuentran en órganos internos, no visibles. La localización nos es útil para la clasificación de las malformaciones en internas y externas.

Número de malformaciones: Nos es de utilidad para clasificarlas en únicas y múltiples.

ANALISIS DE LOS RESULTADOS

Se determinó el número de pacientes asistidos por el servicio de genética en el período estudiado, tomando en consideración la exclusión de los casos que presentaron visitas subsecuentes. Cuantificamos el número de patologías diagnosticadas y separamos las malformaciones congénitas de otras enfermedades de origen genético no congénito. Determinamos la frecuencia relativa para cada enfermedad, según la procedencia por cada municipio, por edad y sexo.

Creemos importante aclarar que los resultados no tienen un valor incidental hospitalario, ya que nuestro grupo está limitado al servicio de genética del hospital, a pesar de que encontramos estas patologías en todos los servicios de la institución, pero quedan excluidas del estudio, porque aun no cuentan con un diagnóstico dado por el servicio de genética.

El número de enfermedades fue clasificado en tres categorías de defectos genéticos: monogénicos, cromosómicos y multifactoriales, además de las enfermedades de etiología desconocida y los de etiología puramente ambiental. Los casos monogénicos a su vez fueron clasificados según su patrón hereditario en autosómico dominante, autosómico recesivo, dominante ligado al cromosoma X y recesivo ligado al cromosoma X.

RESULTADOS

En el período estudiado, desde enero a diciembre del 1997, encontramos 300 pacientes afectados por malformaciones congénitas y otras enfermedades genéticas no congénitas. Los pacientes fueron distribuidos en los dos grupo de enfermedades como se observa a continuación en la tabla número 1.

TABLA No 1.

DISTRIBUCION DE LOS CASOS ESTUDIADOS SEGUN LA NATURALEZA DE LA ENFERMEDAD

ENFERMEDAD	No DE PACIENTES	NUMERO DE DIAGNOSTICOS
MALFORMACIONES CONGENITAS	247	299
OTRAS ENF. GENETICAS	53	55
TOTAL	300	354

Determinamos una tasa de prevalencia de los dos grupos de enfermedades con relación al total de pacientes vistos en la consulta externa de pediatría general en el año 1997, los cuales fueron 19,885. La prevalencia se muestra en la siguiente tabla.

Tabla No 2**PREVALENCIA DE LA PATOLOGÍA GENÉTICA CON RELACIÓN A LOS PACIENTES VISTOS EN LA CONSULTA PEDIÁTRICA EN 1997 (19,885)**

ENFERMEDAD	No DE PACIENTES	PREVALENCIA (%)
MALFORMACIONES CONGENITAS	247	1.2
OTRAS ENFERMEDADES GENÉTICAS	53	0.26
TOTAL	300	1.7

En los 300 pacientes estudiados encontramos 354 diagnósticos, los cuales se muestran en la tabla número 3.

TABLA No 3

DIAGNOSTICOS ENCONTRADOS EN EL ESTUDIO

ENFERMEDAD	CASOS	FRECUENCIA (%)
CROMOSOMOPATIAS	66	18.7
Síndrome de Down	63	17.7
Síndrome de Turner	3	1

MONOGENICOS	75	21
--------------------	-----------	-----------

AUTOSOMICO DOMINANTES	31	8.7
Neurofibromatosis	6	1.7
Síndrome de Noonan	4	1
Polidactilia	3	0.8
Síndrome de Ehler Danlos	3	0.8
Síndrome de Robinow	3	0.8
Síndrome de Crowzón	2	0.6
Craneosinostosis	2	0.6
Exostosis múltiple	1	0.3
Hipocondroplasia	1	0.3
Síndrome de Marfán	1	0.3
Acrodriplasia	1	0.3
Síndrome de Prader Willi	1	0.3
Síndrome de Saethre Chotzen	1	0.3
Síndrome de Treacher Collins	1	0.3
Síndrome de Apert	1	0.3

AUTOSOMICO RECESIVOS	37	10.7
Sordera congénita	17	4.8
Displasia esquelética	5	1.4
Apéndice preauricular	2	0.6
Epidermolisis bulosa	2	0.6
Síndrome de Bardet Bield	2	0.6
Retinosis pigmentaria	2	0.6
Síndrome de Cornelia Delange	1	0.3
Amaurosis congénita	1	0.3
Albinismo oculocutáneo	1	0.3
Síndrome de Fanconi	1	0.3
Síndrome de San Filipo	1	0.3
Síndrome de Goldenhar	1	0.3
Síndrome de Laurence Moon Bield	1	0.3

RECESIVO LIGADO AL CROMOSOMA X	5	1
Distrofia Muscular de Duchene	5	1

DOMINANTE LIGADO AL CROMOSOMA X	2	0.6
Incontinencia Pigmenti	2	0.6

MULTIFACTORIALES	157	44
Labio y paladar hendido	42	11.9
Retraso psicomotor	15	4
Comunicación interventricular	12	3.4
Persistencia del Conducto Arterioso	7	2
Cardiopatías congénitas no identificadas	6	1.7
Microcefalia	6	1.7
Síndrome de Moebius	5	1.4
Epilepsia	5	1.4
Hipogonadiismo congénito	5	1.4
Luxación congénita de cadera	4	1
Malformación Anorectal	4	1
Hemihipertrofia izquierda	4	1
Glaucoma congénito	3	0.8
Genitales ambiguos	3	0.8
Atresia intestinal	2	0.6
Artrogriposis múltiple congénita	2	0.6

Mielomeningocele	2	0.6
Blefarofimosis congénita	2	0.6
Catarata congénita	2	0.6
Comunicación interauricular	2	0.6
Extrofia vesical	2	0.6
Agenesia de miembros superiores	1	0.3
Atresia tricuspídea	1	0.3
Artrogriposis de manos	1	0.3
Coenexión anómala de venas pulmonares	1	0.3
Displasia mitral y tricuspídea	1	0.3
Ectrodactilia	1	0.3
Enfermedad de Ebstein	1	0.3
Arota bivalva	1	0.3
Estrabismo bilateral	1	0.3
Gastrosquisis	1	0.3
Genus Valgus	1	0.3
Hemangioma cavernoso	1	0.3
Hernia de Morgagni	1	0.3
Hidrocefalia congénita	1	0.3
Hipocondroplasia	1	0.3
Hipospadia0.3	1	0.3
Microftalmía	1	0.3
Pie equinvaro	1	0.3
Retinoblastoma	1	0.3
Sindactilia	1	0.3
Síndrome de Pierre Robins	1	0.3
Síndrome de Poland-Moebius	1	0.3

AMBIENTALES	1	0.3
--------------------	---	-----

DE ETIOLOGÍA DESCONOCIDA	55	16
---------------------------------	----	----

TOTAL	354	100
--------------	------------	------------

De los diagnósticos encontrados, algunos pacientes tuvieron dos o más integrando 35 síndromes malformativos múltiples como muestra en la tabla número 4.

TABLA No 4

LISTA DE SINDROMES MALFORMATIVOS MULTIPLES

SINDROMES MALFORMATIVOS MULTIPLES	CASOS
Síndrome de Down-Comunicación Interventricular	7
Síndrome de Down-Persistencia del Conducto Arterioso	3
S. de Down-Persistencia del Conducto Arterioso-Atresia intestinal	1
<i>Síndrome de Down-Persistencia del Conducto Arterioso-Conexión anómala de venas pulmonares</i>	1
Síndrome de Down-Cardiopatía congénita no identificada	1
Síndrome de Down-Luxación congénita de cadera	1
Síndrome de Down-Estrabismo bilateral	1
Síndrome de Down-Aorta bivalva	1
Síndrome de Down-Luxación congénita de cadera-cardiopatía congénita no identificada	1
<i>Síndrome de Down-Malformación anorectal-Labio y paladar hendido</i>	1
Síndrome de Down-Atresia intestinal	1
Síndrome de Down-Malformación anorectal	1
Síndrome dismórfico-Comunicación Interventricular	2
Síndrome dismórfico-Paladar hendido	1
Síndrome dismórfico-extrofia vesical	1
Síndrome dismórfico-Cardiopatía no identificada	1
S. dismórfico-Persistencia del conducto arterioso-Paladar hendido	1
<i>Síndrome dismórfico-Microcefalia</i>	1
Síndrome dismórfico-Gastrosquisis-extrofia vesical	1

Síndrome de Goldenhar-Cardiopatía congénita no identificada	1
Síndrome de Turner-Comunicación interventricular	1
Síndrome de Noonan-Comunicación interventricular	1
Hemihipertrofia-Hipospadia	1
Luxación congénita de cadera-Hipogonadismo	1
Luxación congénita de cadera-Pie equinvaro	1
Síndrome de Poland-Moebius	1
TOTAL	35

De los pacientes estudiados, no hubo diferencia significativa con relación al sexo, como puede observarse en la tabla número 5.

TABLA No 5**CLASIFICACION DE LOS CASOS ESTUDIADOS SEGUN EL SEXO.**

SEXO	No DE CASOS	FRECUENCIA (%)
MASCULINO	168	56
FEMENINO	130	43
INDIFERENCIADO	2	1
TOTAL	300	100

Se encontró una marcada preponderancia de malformaciones congénitas externas como puede observarse en la siguiente tabla.

TABLA No 6**FRECUENCIA DE MALFORMACIONES CONGENITAS
SEGUN SU LOCALIZACION EN EL ORGANISMO.**

MALFORMACIONES	No DE CASOS	FRECUENCIA (%)
EXTERNAS	260	87
INTERNAS	39	13
TOTAL	299	100

De los pacientes estudiados encontramos 354 patologías. de las que un 16% se desconocía su etiología y un 84% ya había sido diagnosticada por el servicio de genética. Estas últimas fueron clasificadas según el tipo de defecto genético que le dio origen, como sigue en la tabla No 7.

TABLA No 7

**CLASIFICACION DE LAS ENFERMEDADES EN ESTUDIO
SEGUN SU ETIOLOGIA EN LOS DIFERENTES TIPOS DE
DEFECTOS GENETICOS.**

DEFECTO GENETICO	No DE CASOS	FRECUENCIA (%)
MULTIFACTORIALES	157	44
MONOGENICOS	75	21
CROMOSOMICOS	66	18.7
DE ETIOLOGIA DESCONOCIDA	55	16
AMBIENTALES	1	0.3
TOTAL	354	100

El total de patologías con origen monogénico fue clasificado de acuerdo al patrón de herencia mendeliana, de los que tuvieron mayor frecuencia los casos heredados con caracter autosómico recesivo. como puede obsrvase en la siguiente tabla.

TABLA No 8

CLASIFICACIÓN DE LOS CASOS MONOGENICOS SEGUN SU PATRON HEREDITARIO

PATRON HEREDITARIO	No DE CASOS	FRECUENCIA (%)
AUTOSOMICO RECESIVO	37	49
AUTOSOMICO DOMINANTE	31	41%
RECESIVO LIGADO AL CROMOSOMA X	5	7 %
DOMINANTE LIGADO AL CROMOSOMA X	2	3 %
TOTAL	75	100 %

La mayoría de los pacientes estudiados son procedentes del estado de tabasco lo cual se muestra en la tabla número 9.

TABLA No 9**DISTRIBUCIÓN DE LOS PACIENTES ESTUDIADOS SEGUN LUGAR DE PROCEDENCIA**

PROCEDENCIA	CASOS	PORCENTAJE
TABASCO	265	88
OTROS ESTADOS	35	22
TOTAL	300	100

Tabla No 10

**FRECUENCIA RELATIVA DE MALFORMACIONES
CONGENITAS Y ENFERMEDADES GENETICAS POR 10.000
HABITANTES MENORES DE 19 EN CADA MUNICIPIO.**

PROCEDENCIA	CASOS	FRECUENCIA x 10,000 habitantes
CENTRO	112	5.4
CARDENAS	28	2.6
COMALCALCO	19	2.3
MACUSPANA	15	2.4
NACAJUCA	13	3.7
HUIMANGUILLO	13	1.5
PARAISO	10	3.2
TEAPA	10	4.8
JALPA DE MENDEZ	10	3.0
JONUTA	7	5.5
CENTLA	6	1.5
CUNDUACAN	5	1.2
TACOTALPA	5	2.5
TENOSIQUE	4	1.4
JALAPA TABASCO	3	2.0
EMILIANO ZAPATA	3	2.5
BALANCAN	1	0.3
CHIAPAS	22	
VERACRUZ	10	
CAMPECHE	3	
TOTAL	300	

La mitad de los pacientes acudió a consulta genética en los primeros dos años de vida. Ver tabla número 11.

Tabla No 11

CLASIFICACION DE LOS CASOS ESTUDIADOS POR GRUPO DE EDADES

EDAD	No DE CASOS	FRECUENCIA (%)
0-1 año	145	48
2-5 años	78	26
6-9 años	43	14
10-13 años	23	8
14 años y más	11	4
TOTAL	300	100

DISCUSION

La incidencia de malformaciones congénitas y otras enfermedades de origen genético varía de acuerdo al tipo de estudio realizado. La mayoría de los estudios epidemiológicos consideran sólo la etapa de recién nacidos y la incidencia por tanto es menor; otros estudios incluyen edades posteriores y reportan mayor número de casos y casi todos tienen valor epidemiológico incidental hospitalario o nacional.^(1,6) Nuestro estudio no tiene tal valor incidental, ya que el grupo estudiado está limitado al servicio de genética de una institución. Por tal razón reportamos los resultados como frecuencias relativas basados en el total de casos estudiados, y no es correcto establecer comparaciones con datos epidemiológicos de otra naturaleza, no obstante nos permite tener una noción general del comportamiento epidemiológico de la enfermedad estudiada en la institución.

Nos llama la atención la diversidad de tipos de la patología genética que encontramos en nuestro estudio, y los mismos procedentes en un 88% del estado de Tabasco. Nosotros atribuimos tal variedad a factores geográficos existentes en este estado cuatro a cinco décadas atrás, ya que por la amplia

distribución de sus aguas, al principio hubo poca comunicación entre las comunidades, ocasionando esto un encerramiento poblacional que favoreció la endogamia y con esta la reunión de genes alterados. Estos genes al reunirse dan por resultado la aparición de fenotipos diferentes, en la misma proporción del número de genes.¹⁴

Con relación a los pacientes vistos en la consulta externa de pediatría en año 1997, establecimos una tasa de prevalencia de malformaciones congénitas, y la misma se encuentra por debajo de los valores observados en estudios tanto nacionales como internacionales. Una de las razones que explican esa baja prevalencia en nuestro estudio se debe a que el servicio de genética aún no ha logrado captar todos los casos de interés genético de la institución, lo cual está conduciendo a un subregistro de estos casos para el servicio..

Es importante señalar que de las malformaciones congénitas con etiología conocida, la mayoría correspondieron a los casos multifactoriales (dato congruente con lo ya encontrado en estudios anteriores^{1,8}), en un 44% de los casos estudiados, y de estos el más frecuente es el labio y paladar hendido, sin embargo aunque las alteraciones cromosómicas

ocuparon un segundo lugar, puesto que lo hacen a expensas de una alta frecuencia en el síndrome de Down, es esta última patología, la malformación más frecuente de nuestro estudio. La mayoría de los casos estuvieron asociados a la edad avanzada de la madre en el momento de la concepción, dato que fue observado durante la realización del estudio y al cual hacemos responsable del aumento de esta frecuencia, ya que especialmente la edad materna constituye un factor de riesgo importante en la etiología de las cromosomopatías, principalmente en poblaciones que continúan reproduciéndose en edad avanzada. En otros estudios, sin embargo, el síndrome de Down ocupa el tercer lugar.⁴

Estudios realizados en Guadalajara reportan los defectos del tubo neural en primer lugar en frecuencia, dato que fue confirmado a nivel nacional por el Dr. Osvaldo Mutchinit el pasado año, en el que estos defectos presentan muy elevada frecuencia en México⁴. En nuestro estudio en cambio, tuvimos muy baja frecuencia de estos defectos, lo cual también explicamos por el subregistro de estos casos en el servicio de genética.

Las cuatro primeras malformaciones son el Síndrome de

Down, Labio y paladar hendido, las cardiopatías congénitas de diferente tipos(asociadas la mayoría al síndrome de Down y otros síndromes), y las malformaciones del pabellón auricular asociados a sordera congénita. Estas representaron el 44% de las patologías encontradas en el estudio. El resto lo constituyen varios síndromes y enfermedades de origen genético no congénito todos con baja frecuencia. En contraste con otros estudios, la mayoría de las malformaciones encontradas, son malformaciones mayores, y esto se explica porque los niños no nacen en la institución, sino que acuden a ella motivados por las malformaciones de mayor significación clínica.

Nosotros sugerimos que todo niño con malformaciones congénitas, aún de poca significación clínica y cualquier tipo de enfermedad de origen genético en la institución sea canalizado al servicio de genética, donde se realice una adecuada historia genética con fines tanto diagnósticos, así como para la identificación de otros casos familiares, determinación de agentes causales, y lo más importante llevar a esa generación de casos afectados el consejo genético necesario para detener la evolución de la enfermedad y la prevención de nuevos casos.

CONCLUSIONES

Se llevó a cabo un estudio retrospectivo de los pacientes que acudieron a la consulta de genética del hospital del niño Dr. Rodolfo Nieto Padrón en el año 1997. Encontramos 300 pacientes afectados por malformaciones congénitas y otras enfermedades de origen genético, en total 354 enfermedades, de estas 299 son malformaciones congénitas y 55 otras enfermedades de origen genético no congénito. Obtuvimos las siguientes conclusiones:

- 1-La patología más frecuente del estudio fue el síndrome de Down
- 2-El municipio con mayor frecuencia de la enfermedad en estudio fue Jonuta con frecuencia relativa de $5.5 \times 10,000$ habitantes menores de 19 años.
- 3-El tipo de defecto genético con mayor frecuencia de las enfermedades en estudio fue el multifactorial
- 4-De los defectos monogénicos el patrón hereditario más frecuente fue la herencia autosómica recesiva.

BIBLIOGRAFIA

**ESTA TESIS NO DEBE
CALIR DE LA BIBLIOTECA**

- 1-.Cedeño R R, León A y Romero R. Epidemiología de las malformaciones congénitas externas en una Maternidad de Venezuela. Bol. méd. HosP. InfanT.de Méx. 1996; 53: 117-122.
- 2-.Larri J. Shapiro. Prenatal factor in diseases of children. En: Nelson W. E. Textbook of pediatrics 15TH Edition U.S.A. Edit. Interamericana, 1996; 337-376
- 3-.Pietrzyk J J. Multifactorial dependence of congenital malformations, Folia -Med-Cracov.1993; 1193(1-4):97-103.
- 4-.Mutchinick O. Epedemiología de las malformaciones congénitas, Gac Med Mex 1996; 132(2): 152-160.
- 5-.Grupo de estudio del nacimiento A.C. (GEN),(1981). Prevención de los defectos al nacimiento, México, octubre 1981; 3.

6-.Alfaro A.N, Prado A.C , López Z.M del C, García Del A. J. E.-García. Cabrera R. H, Angulo C.E, Pérez M.J. DE J, Arce I Malformaciones congénitas en 75,788 nacimientos consecutivos en cuatro hospitales de Guadalajara, México. (Abril-Junio 1994); 8: 91-100.

7-.Druschel C, Hughes JP, Olsen C. Mortality among infants with congenital malformations Public.Health Rep. New York State. 1996 Jul-Aug; 111(4): 359-365

8-Paget James Lancet 2: 1017, 1982. Defectos de nacimiento en el humano. En Moore P. Embriología clínica 5ta Edición Edit. Interamericana McGRAW-hill, Winnipeg, Manitoba,Canada. Julio 1996; 8: 152-180.

9-.Salvador A. R.L. Malformaciones congénitas. Introducción a la genética humana, 1a Edición en español Edit. El Manual Moderno S.A. de C. V. México, D.F. (1994); 116-120.

10-.Fitzgerald M. J T. Fitzgerald M. Malformaciones congénitas. Embriología humana, 1a Edición Edit. El Manual Moderno S.A. de C.V. México, 1997; 5-7.

11.-Salvador A. R.L. Herencia mendeliana simple o monogénica. Introducción a la genética humana, 1a Edición en español Edit. Manual Moderno México, D.F. (1994); 5: 69-105.

12.-Larri S. Patrones de herencia En Nelson W.E., M. D. Tratado de Pediatría 15Va Edición Edit. McGraw-Hill Interamericana, U.S.A. 1997: 387-408.

13.-Ayuso G.C, Ramos C.C, Ibáñez O.A, Benitez O.J. y Sánchez C. A. Las enfermedades genéticas. Tratado de medicina práctica MEDICINE tercera Edición, México,1992; 48: 3108- 3115.

14.- Prentice-A; Golberg-G. Maternal obesity increases congenital malformations. Nutr-Rev United States. 1996 May; 54(5): 146-150

15.-Towner-D, Kjos SL, Leung B, Montoro MM, Xiang A, Mestman-JH; Buchanan TA. Congenital malformations in pregnancies complicated by NIDDM. Diabetes Care.Los Angeles, California, USA, 1995; Nov; 18(11) 1446-51.

16-.Li DK, Mueller BA; Hickok DE Daling J R, Fantel AG Checkomay-H; Weis-NS.(1996). Maternal smoking during pregnancy and the risk of congenital urinary tract anomalies,USA. *Am-J-Public-Health*. United State USA 1996 Feb; 86(2) :249-253.

17-.Gaxiola Castro-R, Gamboa R, Fajardo Duenas S, Castellanos Gonzalez JA, Gaona Flores R. Polidramnios and its relationship with congenital malformations: ultrasonographic diagnosis fetal *Ginecol-Obstet-Mex*. 1995 Dec; 63 505-558.

18-.Robinson M.J, Robertson D.M. Defectos al nacimiento. En *Pediatría práctica*, 1a Edición Edit. El Manual Moderno S.A. de C.V. México D.F., 1996; 27-35.

19-.Reece-EA. Embrioscopia and early prenatal diagnosis United States. *Obstet-Ginecol-Clin-North-Am*. 1997 Mar; 24(1): 111-21.

20-.Ayuso G.C, Ramos C.C, Ibáñez O.A., J. Benitez O.J.y Sánchez C.A. Avances en el diagnóstico prenatal. Tratado de medicopractica:MEDICINE, tercera edición. Edit. Manual Moderno, México,D.F., 1992; 48: 3120-3121.