

11237  
39  
39

**UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO**

**FACULTAD DE MEDICINA**

**DIVISION DE ESTUDIOS DE POSTGRADO**

**Hospital General "Dr. Manuel Gea Gonzalez"**

**SECRETARIA DE SALUD**

**MALFORMACIONES CONGENITAS EN EL RECIEN NACIDO**

**VIVO Y MUERTO**

**T E S I S**

**QUE PARA OBTENER EL TITULO EN LA ESPECIALIDAD DE:**

**P E D I A T R I A  
M E D I C A**

**PRESENTA.**

**DRA. JOSEFINA EDITH COCA GONZALEZ**

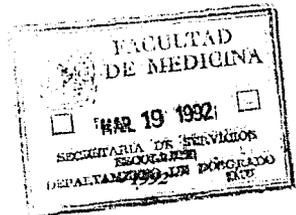
**TESIS CON  
FALLA DE ORIGEN**

**ASESORES**

**DR. ERNESTO ESCOBEDO CHAVEZ**

**DR. OSVALDO MUTCHNIK**

**Mexico D.F.**



1992



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 está 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.

# **INDICE.**



<b>I. INDICE.....</b>	<b>1</b>
<b>II. MATERIAL Y METODOS.....</b>	<b>6</b>
<b>III. RESULTADOS.....</b>	<b>11</b>
<b>IV. DISCUSION.....</b>	<b>13</b>
<b>V. TABLAS.....</b>	<b>16</b>
<b>VI. BIBLIOGRAFIA.....</b>	<b>23</b>

## ANTECEDENTES :

Se consideran malformaciones congénitas a aquellos defectos estructurales presentes al nacimiento.

Las malformaciones congénitas se conocen desde los albores de la humanidad, tal como lo muestran los grabados y figurillas, testigos de pasadas generaciones, encontrados en diversas partes del mundo.

El nacimiento de un niño malformado siempre ha causado consternación, pero la explicación que a este fenómeno se le ha dado ha variado en las diferentes épocas, de acuerdo a los conceptos mágicos religiosos o filosóficos prevalentes. Así en algunas culturas un niño malformado era considerado como un ser impuro que no debía vivir y entonces, ser destruido; mientras que en otras, por el contrario era teificado y adorado. En algunas religiones se consideraba como el fruto del pecado y por lo tanto castigo divino, mientras que en otras presagio de futuros acontecimientos o producto de desavenencia entre los dioses o de guerras cósmicas. (1)

A mediados del siglo XIX nace la teratología como la ciencia que trata acerca de las monstruosidades y en la última década se ha acuñado el término de "DISMORFOLOGIA" para referirse a la ciencia que estudia las malformaciones congénitas (2).

En aquellos países que han logrado controlar las enfermedades más frecuentes en la infancia, en particular las de origen infeccioso y nutricional, las malformaciones congénitas constituyen en la actualidad la tercera causa más frecuente de morbilidad infantil (3-4). Además, la mayor proporción de camas pediátricas suelen ocuparse para la reparación quirúrgica de defectos morfológicos congénitos, evidentes al momento de nacimiento o que se manifiestan durante los primeros años de vida.

En nuestro país, ya se observa el mismo fenómeno, aunque todavía limitado a hospitales de pediatría de tercer nivel de atención (5).

Es difícil estimar con exactitud la frecuencia global de malformaciones congénitas, ya que esta ha variado en las diversas series de los diferentes investigadores. Esta variación puede estar relacionada a las diferencias étnicas de los grupos humanos, así como a las características geográficas propias de los diferentes países. Sin embargo, la mayor variabilidad en la frecuencia está dada por el método seguido en la recolección de los datos y en la forma mediante la cual se realizan las estadísticas.

En promedio la frecuencia de malformaciones congénitas " mayores " presentes al nacimiento, es de aproximadamente 3%, considerando solo recién nacidos vivos (3). Esta frecuencia aumenta si se toman en cuenta los obitos y los abortos (7-8).

En la mayoría de las poblaciones estudiadas aproximadamente el 2% de los recién nacidos y el 10% de los muertos, presentan una o más malformaciones congénitas externas, menores y/o mayores (9-10-11-12- =).

Variaciones en torno a estas prevalencias, son en general debidas a aspectos metodológicos que incluyen: la población estudiada, la cobertura de la misma, el solar y su diagnóstico, el sistema de detección, el sistema de comunicación etc. Por su etiología las malformaciones congénitas se agrupan en:

1.- De causa genética, que incluyen las de transmisión hereditaria meiotogénica y las debidas a anomalías cromosómicas.

2.- Las de causa ambiental.

3.- Aquellas que resultan de la interacción de una predisposición genética generalmente poligénica con factores diversos factores ambientales. La mayoría de las diversas malformaciones congénitas aisladas y una buena proporción de malformaciones múltiples corresponden a esta última clasificación multifactorial.

La dificultad en poder correlacionar causa - efecto en la mayoría de estos defectos, ha condicionado desde hace tiempo, diversos enfoques en el estudio de este tipo de patología, algunos de estos son investigaciones del tipo epidemiológico con el propósito de estudiar los factores de riesgo asociados a las mismas y del monitoreo de teratogenos ambientales (13-14-15).

Estos últimos, en especial se han generalizado a partir de la "epiema" de anomalías en reducción de miembros "focomelia" y otros efectos asociados, como consecuencia del efecto teratogenico de la talidomida (16-17).

A continuación, se presentan los aspectos metodológicos del programa mexicano de Registro y Vigilancia Epidemiológica de las Malformaciones congénitas Externas (R.Y.V.E.M.C.E.) del cual forma parte este protocolo de estudio,

El RYVEMCE es un estudio colaborativo, creado con el propósito de investigar con un enfoque epidemiológico diversos aspectos de las malformaciones congénitas en una muestra de la población mexicana.

El programa se inició el 1o. de Septiembre de 1977, habiendo participado hasta el presente 25 hospitales del D.F., y varios estados del país (tabla 1). La incorporación de los mismos fue gradual dependiendo fundamentalmente de la presencia en dichos hospitales de médicos interesados en investigación en el área de malformación congénitas.

Desde Octubre de 1984, el RYVEMCE es Centro Nacional de Referencia de Malformaciones Congénitas de la Secretaría de Salud.

## CARACTERISTICAS GENERALES

El RYVEMCE es un estudio de tipo multicentrico de casos de controles, basado en el examen clinico sistematico de todos los nacimientos vivos y muertos, para la deteccion de malformaciones congenitas y obtencion de informacion relacionada a productos malformados y sus respectivos controles.

El programa esta orientado fundamentalmente al estudio de malformaciones congenitas externas mayores y menores, se incluyen tambien algunas internas de facil exploracion diagnostica como la atresia o estenosis de esofago, el paladar hendido, la atresia o estenosis de ano y recto y la subluxacion congenita de cadera.

De cada recien nacido malformado y su correspondiente control se llena un formulario especialmente disenado para este estudio, el cual incluye preguntas sobre diversos aspectos clinicos, reproductivos, geneticos y ambientales de la poblacion encuestada.

Es por tanto, objetivo del presente procolo conocer la incidencia de malformaciones congenitas en el recien nacido vivo o muerto, mayores y menores, ocurridos en el Hospital General Dr. Manuel Gea Gonzalez, de la Secretaria de Salud como parte colaborativa del RYVEMCE.

## MATERIAL Y METODOS

### 1.- Organizacion

El funcionamiento del programa esta fundamentado en la integracion de un equipo de trabajo:

1) El medico responsable del estudio dentro del hospital participante.

2) Un grupo coordinador a nivel central.

1.1.- Medico responsable : es el responsable de revisar a todos los recién nacidos vivos o muertos ocurridos en el hospital Dr. M. Gea Gonzalez, diagnosticar y describir correctamente la malformacion congenita presentes, seleccionar los controles respectivos, obtener la informacion requerida en el cuestionario, obtener las cifras del nacimientos del mes y enviar este material mensualmente al grupo encargado de la coordinacion del programa.

1.2.- Grupo coordinador: integrado por dos medicos genetistas y un analista de sistemas del departamento Genetica Instituto Nacional de la Nutricion Salvador Zubiran

### 2.- Poblacion es estudio

Esta esta representada por todos los recién nacidos vivos o muertos consecutivos que ocurren en el hospital. Se define como recién nacido muerto al producto con un peso y/o duracion de la gestion minima de quinientos gramos o 20 semanas.

2.1.- Recien nacido malformados: se considera como tal o todo recién nacido vivo o muerto que presente anomalias estructurales durante el tiempo de permanencia del producto en el hospital, incluyendo tambien las malformaciones internas previamente mencionadas y tambien otras, pero en este ultimo caso solo los malformados multiples.

2.2.- Recien nacido control: se define como tal al producto del nacimiento siguiente al del malformado, del mismo sexo, no malformado, pero no necesariamente sano, constituyendose en el caso de los recién nacidos vivos un grupo control pareado por sexo, lugar y momento del nacimiento. Para los recién nacidos muertos no se obtuvieron controles, utilizandose en los analisis comparativos controles nacidos vivos pareados, acordes con los parametros mencionados.

### 3.- Informacion obtenida:

El cuestionario se llena por duplicado con el proposito de que cada uno de los establecimientos tenga su propio archivo y para evitar perdidas ocasionadas por el extravio en el envio mensual de los formularios la coordinacion del programa. Los datos que se obtienen del examen del recién nacido, de la historia obstetrica y por interrogatorio de la madre. A continuacion se detallan las variables que figuran en el cuestionario.

3.1.- Informacion general: 1) nombre del hospital, 2) nombre del medico que llena el formulario, 3) nombre del recién nacido o su madre y numero de expediente de este, 4) fecha de nacimiento, 5) sexo, 6) nacido vivo o muerto y en caso de fallecimiento a las cuantas horas o dias que ocurrio el mismo.

3.2.- Datos antropometricos: 1) mal formado o control, 2) peso, b) perimetro cefalico, c) talla.

3.3.- Diagnosticos: 1) malformado o control, 2) descripcion detallada de la o las malformaciones de acuerdo a las especificaciones del Manual Operacional, 3) metodos diagnosticos utilizados, clinicos, radiologicos, quirurgicos, anatomopatologicos, citogeneticos u otros, 4) certeza diagnostica: buena o dudosa de acuerdo a criterio del medico que examino al malformado.

-8-

3.4.- Datos prenatales y perinatales: 1) fecha de ultima regla, 2) antecedentes de la madre durante el embarazo: enfermedades agudas, cronicas, inmunizaciones, exposicion a agentes fisicos o quimicos mtrorragia, anticonceptivos durante el embarazo, 3) tabaquismo y alcoholismo, 4) presentacion fetal, 5) tipo de parto, 6) gemelaridad, 7) numero de vasos del cordon.

3.5.- Exposicion laboral: 1) trabajo actual y anterior de la madre, 2) trabajo anterior y actual del padre.

3.6.- Datos previos a la concepcion: 1) uso de anticonceptivos orales, inyectables, DIU, tiempo y tipo.

3.7.- Datos familiares:

a) de los padres: 1) nombre y apellidos, 2) edad, 3) lugar de nacimientos, 4) grado educacion, 5) ocupacion, 6) fecha matrimonio o comienzo de convivencia, 7) dificultad para concebir, estudios y tratamientos, 8) consanguineidad.

b) producto de los embarazos previos de la madre: 1) recien nacido vivo, 2) nacido muerto, 3) aborto espontaneo, 4) sexo de cada uno, 5) fecha en que ocurrieron.

c) Pais de nacimiento de los abuelos y origen etnico.

d) Otros familiares afectados de malformaciones congenitas.

De obtenerse respuesta positiva a los antecedentes de consanguineidad de los padres y/o la existencia de otros malformados en la familia, se elabora una genealogia lo mas completa posible.

4.- Manual operacional:

Con el proposito de unir al maximo posible la informacion recogida, se elaboro un manual operacional el cual da a cada uno de los medicos el grupo coordinador.

Este manual es una guia detallada de las características clinicas apropiadas de los diferentes defectos congenitos.

El manual consta de diferentes partes categorizadas bajo los siguientes encabezamientos:

- 1) modo operacional
- 2) situaciones especiales
- 3) definicion operativa de malformacion
- 4) descripcion de lasd malformaciones
- 5) instrucciones para el llenado del formulario
- 6) instrucciones para la realizacion del arbol genealogico
- 7) apendices relacionados con las modificaciones realizadas en el cuestionario.

**RECURSOS:**

**A) HUMANOS:**

Un pediatra, investigador principal, un investigador asociado y otro coordinador, ambos genetistas.

**B) MATERIALES:**

Lo fueron basicamente la papeleria adecuada para la recoleccion de datos, analisis e impresion de los mismos, y la computadora del hospital para procesamiento de datos.

**C) FINANCIEROS:**

No requirio, ya que la papeleria la proporciono la unidad coordinadora del Instituto Nacional de la Nutricion.

**CRONOGRAMA:**

Las actividades referidas se llevaron a cabo en las siguientes fechas:

- a) Estructuración del protocolo y revisión, siendo aprobado en Octubre de 1986.
- b) Recopilación de datos de Octubre de 1986 a Abril de 1988.
- c) Análisis y presentación de resultados en Diciembre de 1991.

**CONSIDERACIONES ETICAS:**

Todos los procedimientos estuvieron de acuerdo con lo estipulado en el reglamento de la Ley General de Salud en materia de investigación para la salud, título segundo, capítulo primero, artículo 17, sección I: investigación sin riesgo.

**RESULTADOS:**

Se estudiaron 4626 productos de los cuales 4499 (97.2%) lo fueron vivos y 127 (2.8%) obitos (T. 1).

De los recién nacidos vivos 2345 (52.12%) fueron del sexo masculino y 2154 (48.8%) femeninos. De los obitos un 69.2% (88) fueron del sexo masculino y 40.8% (39) femeninos (T 2-3).

De dicho total presentaron en forma general, malformaciones congénitas un 6.7% de los obitos y un 2.5% de los recién vivos (T 1).

En el caso de los obitos 12 casos, las malformaciones ocurrieron en igual proporción entre ambos sexos: en los del sexo masculino (6 casos) existieron principalmente defectos del cierre del tubo neural, 5 casos de anencefalia y solo un caso asociado a otras malformaciones: mielomeningocele pie equino varo/luxación congénita de cadera. En relación a los obitos del sexo femenino (6 casos) cuatro lo fueron también como malformación simple con defecto de cierre del tubo neural (uno de encefalocele y 4 con anencefalia) y solo 2 casos del tipo de malformado múltiple (anastomosis aorta pulmonar dilatación auricular y otro con anencefalia-mielomeningocele-espina bifida), tablas IV, V, VI.

Del grupo de recién nacidos vivos, del 2.5% que presentaron malformaciones, el 17.5% de ellos lo fueron múltiples: 8 del sexo masculino y 2 del femenino, siendo los defectos de cierre del tubo neural y las alteraciones craneofaciales las más frecuentes, asociados a alteraciones del tipo de microtia, paladar ojival, luxación congénita de cadera, polidactilia, displasia pabeción auricular, (T IX).

El restante 82.5% de los malformados vivos, presentaron alteraciones simples o menores con predominio del sexo femenino (29/47) encontrándose la presencia de labio paladar hendido (10), polidactilia (9), poliotia (4), gastrosquisis, luxacion congenita de cadera, microtia, S. Down, (3 de cada uno), pie quino varo (2), docomela (2) y otras solo esporadicamente, (T-VII,VIII).

DISCUSION:

La frecuencia global de malformaciones congénitas fue de 9.2% en este estudio, similar a la encontrada por otros investigadores, en poblaciones mexicanas, como en el caso de lo reportado por Canun S. y Saavedra M.D., sin embargo su distribución en las diferentes etapas del desarrollo uterino es de llamar la atención, ya que las del tipo de alteraciones cromosómicas, incompatibles con la vida, generalmente se presentan en productos abortados, de menos de 500grs. de peso o con gestación menor de 20 sems.

En el presente estudio, donde solo fueron considerados a los recién nacidos vivos y los obitos, la frecuencia más alta correspondió a estos últimos (6.7%) cifra intermedia entre los abortos y los recién nacidos vivos, referido por otros autores (18), correspondiendo en su mayoría a defectos graves del cierre neural, generalmente incompatibles con la vida.

En los recién nacidos vivos el 2.5% que presentaron malformaciones, el 0.43% de ellos lo fueron del tipo múltiples y 2.06% restante, simples, datos similares a los de otras poblaciones mexicanas donde se encontró hasta un 3.3% de los recién nacidos vivos presentaban malformaciones congénitas externas (RYVEMCE) y en un 2% según otras series (19).

En términos generales, en diferentes países, dicha frecuencia fluctúa de 0.83% a 4.5% y esta dada básicamente por los métodos de detección, muestras y criterios diagnósticos (19).

Dadas las variaciones de las malformaciones congénitas a factores ambientales, cada país realiza estudios epidemiológicos propios, y a su vez, varias instituciones cuentan con los suyos, por ejemplo, en el Instituto Nacional de Perinatología donde se estudiaron 3283 recién nacidos consecutivos, encontrándose, con criterios diagnósticos estandarizados y exploración física minuciosa una mayor incidencia (3.3%).

Se ha observado, que en ocasiones existe cierta predisposición en cuanto al sexo, estando en algunos casos más frecuentemente afectados los varones, mientras que para otras malformaciones lo están las mujeres, en nuestro reporte en particular existió un mayor porcentaje para el sexo masculino (52.12%) en los recién nacidos vivos y hasta 69.2% de los óbitos, con defectos de cierre del tubo neural predominantemente.

El análisis de frecuencia relativa de las alteraciones encontradas en diversas etapas de la gestación, se puede señalar que en cada una de ellas existe una patología representativa; así, en los óbitos reportamos más frecuentes las alteraciones del cierre del tubo neural, principalmente del tipo de la anencefalia, mientras que en los recién nacidos vivos lo fueron aquellas que afectaron las extremidades (18 casos), aunque en menor proporción, también defectos del cierre del tubo neural y el labio paladar hendidos.

Para evaluar en forma integral la influencia de las malformaciones congénitas en la morbimortalidad del evento reproductivo, se requiere estudiar a todos los productos de la gestación, no solo con el objeto de establecer programas de prevención mediante asesoría genética, sino el evitar la repercusión psicosocial sobre el paciente y sus familiares al través de un tratamiento oportuno y eficaz. Dadas ya las características étnicas y de desarrollo de nuestro país, hace posible que el conocimiento tanto de la incidencia así como del tipo de malformaciones más

frecuentes permita mejorar el nivel de atención a nivel médico sin representar un gasto elevado en la realización de una detección oportuna y eficaz dentro de las instituciones de salud y con ello abatiendo la morbimortalidad.

**TABLA 1****MALFORMACIONES CONGENITAS EN DIFERENTES ETAPAS DEL DESARROLLO**

<b>TIPO DE PRODUCTO</b>	<b>OBITOS</b>	<b>R.N. VIVOS</b>	<b>TOTAL</b>
<b>SIN MALFORMACION</b>	115	4442	4517
<b>CON MALFORMACION</b>	12	57	69
<b>TOTAL</b>	127	4499	4626
	(6.7%)	(2.5%)	(100%)

TABLA II

RECEN NACIDOS VIVOS

SEXO	TOTAL	%
MASCULINOS	2345	52.12
FEMENINO	2154	48.88

**TABLA III**

**RECIEN NACIDOS MUERTOS**

<b>SEXO</b>	<b>TOTAL</b>	<b>%</b>
<b>MASCULINOS</b>	<b>88</b>	<b>69.2</b>
<b>FEMENINO</b>	<b>39</b>	<b>40.08</b>

**TABLA IV**

**MALFORMACIONES SIMPLES EN RECIEN NACIDOS, MUERTOS**

<b>TIPO</b>	<b>SEXO</b>		<b>TOTAL</b>
	<b>MASC.</b>	<b>FEM.</b>	
<b>ENCEFALOCELE</b>	<b>0</b>	<b>1</b>	<b>1</b>
<b>ANENCEFALIA</b>	<b>5</b>	<b>3</b>	<b>8</b>
<b>TOTAL</b>	<b>5</b>	<b>4</b>	<b>9</b>

**MALFORMACIONES MULTIPLES EN RECIEN NACIDOS, MUERTOS**

TIPO	SEXO		TOTAL
	MASC.	FEM.	
MIELOMENINGOCELE-PIE QUINO VAROLUXACION CONGENITA CADERA	1	0	1
ANASTOMOSIS AORTO PULMONAR-DILATACION AURICULAR	0	1	1
ANENCEFALIA-MIELOMENIN- GOCELE-ESPINA BIFIDA.	0	1	1

**TABLA VI**

**MALFORMACIONES CONGENITAS EN OBITOS**

TIPO MALFORMACION	SEXO		TOTAL
	MASC.	FEM.	
DEFECTOS CIERRE TUBO NEURAL (ANACEFALIA-MIELOMMENINGOCELE	6	5	11
OTRAS MALFORMACIONES	0	1	1
TOTAL	6	6	12

TABLA VII

MALFORMACIONES CONGENITAS EN RECIEN NACIDO VIVO

R.N.	SEXO		TOTAL	%
	MASC.	FEM.		
-Con malformaciones	3	7	10	17.5
-Sin malformaciones	18	29	47	82.5
<b>TOTAL</b>	<b>21</b>	<b>36</b>	<b>57</b>	<b>100</b>

TABLA VIII

TIPOS MALFORMACIONES SIMPLES EN RECIEN NACIDOS VIVOS

MALFORMACION	SEXO		TOTAL
	MASC.	FEM.	
Gastrosquisis	2	1	3
Polidactilia	7	2	9
S.Down	2	1	3
Labio paladar hendido	6	4	10
Pie equino varo	1	1	2
Microtia	2	1	3
Luxacion congenita de cadera	1	2	3
Agnesia rotula	1	0	1
Polotia	3	1	4
Hernia Bockdale	0	1	1
Mielocle	1	0	1
Implantacion baja auricular	1	0	1
Focomelia	0	2	2
Hidrocele congenito	1	0	1
Apendice preauricular	0	1	1
Pie Talo varo	1	0	1
Atresia esofago	1	0	1
<b>TOTAL</b>	<b>30</b>	<b>17</b>	<b>47</b>

**TABLA IX**  
**MALFORMACIONES MULTIPLES EN RECIEN NACIDO VIVOS**

MALFORMACION	SEXO		TOTAL
	MASC.	FEM.	
DEXTROCARDIA, ASPLENIA, MALROTACION INTESTINAL, HIGADO CENTRAL	0	1	1
AGENESIA DUODENAL, MALROTACION INTESTINAL	0	1	1
POLIDACTILIA SINDACTILIA	1	0	1
POLIOTIA, DESPLASIA PABELLON AURICULAR APENDICE POSTAXIAL	1	0	1
HERNIA BOCKDALEC-ATRESIA ESOFAGO	1	0	1
FRENILLO CORTO-HIPOPLASIA MAXILAR	1	0	1
POLIOTIA-MICROTIA-POLIDACTILIA	1	0	1
BLEFAROFIMOSIS-RETROGNATIA, PALADAR	1	0	1
MIELOMENINGOCELE-PIE EQUINO VARO/LUXACION CONGENITA DE CADERA	1	0	1
<b>TOTAL</b>	<b>8</b>	<b>2</b>	<b>10</b>

## BIBLIOGRAFIA:

- 1.- Wukany, J.: Birth defects through the ages; in Fishbein, M. (ed) Birth defects J.B. Lippencott Co., Philadelphia 1963, pp 18.
- 2.- Smith, D.W.: Recognizable patterns of Human Malformation. W.B. Saunders, Co, Philadelphia, 2do. Edition 1976 pp 1.
- 3.- Legator, M.S.: Environmental causes of Genetic Abnormalities. Simposio sobre malformaciones congenitas. Mexico, marzo 1979.
- 4.- Stevenson, A.C.; Johnston, H.A.; Stewart, M.P.I.; Golding, D.R.: Congenital Malformation. Birth defects, original article series: A report of varies of consecutive births in 24 centers. Bull WHO 34, supl:1-127, 1966.
- 5.- Kennedy, W.P. Epidemiologic aspects of the problem of congenital malformations. Birth defects, original article series 3(2):1-18, 1967.
- 6.- Carnevale, A.; Hernandez, M.; Reyes R.; Paz F.; Sosa C. The frequency and economic burden of genetic diseases in a pediatric hospital in Mexico City. Am J Med Genet, 20:665-675, 1985.
- 7.- Nishimura, H.; Okamoto, N.: Secuential Atlas of Human Congenital Malformations. University Park press, Igaku Shoin Ltd. Tokio 1976 pp 294.
- 8.- Yarkany, J.: Congenital Malformations, Years Book Medical Publishers Inc. Chicago 1975 p3.
- 9.- Chavez, R.; Estrada V.; Villarreal L.; Torres B.; Chavez B.; Fragoso G.: frecuencia de malformaciones congenitas en 65,540 recién nacidos vivos. rev Mex Ped 3:86-92, 1969.
- 10.- Castilla E.; Mutchinick O.; Paz J.; Muñoz E.: estudio latinoamericano sobre malformaciones congenitas. Gac Med Mex 1980:177-180.
- 11.- Mutchinick O.; Lisker R.: Estudios sobre mutagenesis ambiental. Registro de malformaciones congenitas Gac Med ; ex 1980 :177-180.
- 12.- Mutchinick O. Epidemiologia de las malformaciones congenitas. Tem selec Ped clin 1980;2:105-112.
- 13.- Lisker R.; Mutchinick O.; Perez B.; Gomez H.; Saavedra M.D.: Distribution of ABO blood groups and other genetic markers in mothers of infants with congenital malformations. Hum hered 1982:166-169.
- 14.- Mutchinick O.; Lisker R.; Babinsky V.; Saavedra M.D.: Fetal mortality in sibships with one or more defects member with oral clefts. Am J Med Genet 1985;20:317-323.
- 15.- Kallen B.; Bertolini R.; Castilla E.; Mutchinick O.A. Joint international study on the epidemiology of hipospadias. Acta Odontol Scand, spl 324 1985 1-52.

16.- Lenz W. Knappk:Die thalidomid embriopathie. Deutsche Med Wchs 1962:87 1232.

17.- A communication from international Clearinhouse for Birth Defects Monitoring Systems. Int J. Epidem 1981:10;245.

18.- Canun S. Saavedra M.D. Chavira S. Andrade F. Malformaciones congenitas en diferentes etapas del desarrollo, 1986.

19.- Kennedy W.P.:Epidemiologic aspects of the problems of congenital malformations, 1967 Birth defects. original articles series. Vol III.