

11237 Universidad Nacional 44 Autónoma de México

Facultad de Medicina División de Estudios Superiores

"MALFORMACIONES CONGENITAS EXTERNAS EN RECIEN NACIDOS"

Hospital General "Lic. Adolfo López Mateos" I. S. S. S. T. E.

Que para obțener el Titulo de

MEDICO PEDIATRA

Presenta

RUBEN BELTRAN RIVAS

Asesor: Jorge Vázquez Herrera

México, D. F.

TESIS CON FALLA DE ORIGEN







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.

Dedico este pequeño trabajo:

A mis padres, Cónsulo y Graciela, a quienes debo todo en la vida....

a Paquita,
incomparable compañera, tenaz impulsora
de la superación, con todo mi amor.

A mis hijos Rubén Francisco y Rubí Elena, fuente y espíritu de mi ser.

A mis entrañables hermanos Neyla, Javier, Dora y Lorena...

con un especial reconocimiento a nuestro hermano Joel por su inestimable generosidad.



Con mi profundo reconocimiento:

Al Dr. Marcelo Palafox y Sra. Paquita de Palafox,

a Jorge Vázquez Herrera,

a mis maestros del Hospital General "Adolfo López Mateos", ISSSTE, gracías a ellos culminé un anhelo en mi formación profesional,

a mis amigos y compañeros de generación, con quienes compartí dicha y desesperanza.



CONTENIDO

INTRODUCCIO	N	,		o		D.		•	a.	٠.,	٠	•		4	1
DEFINICION	a	ŋ	•	.,	.,	41	ø	ı	•	•	.,		oʻ.	u-	2
ETIOLOGIA	**			,	D	0	e	•	•		•		0	o ·	5
ANTECEDENT	ES		ıı	4	ò	o	n	•	ų	a	9	ø	0	•	10
JUSTIFICACI	0 N		a	•	•		ø	ı	1)	o	0	o	0	v	11
OBJETIVOS	σ.	6	41	,;	4	a	a	6	4)	o	n	n .		o	12
MATERIALY	ME	T0	DO	s	n	"			4			a	•	œ	13
RESULTADOS	0	.,	0			•	9	ů	•	•	ı.	i	•	o	16
DISCUSION		o		å	.,	a		n·	q	0	0.	v	•	# 	40
CONCLUSIONE	s		ø	0			•	"	o ·	,	th:	ı.	4		47
RECOMENDACI	0 N	ES		.,				•	•	ø	o ·		ņ	g * *	48:
RESUMEN	0	n		•	,		0	D.			,				49
BIBLIOGRAFI	A	.,		.,		0		0		,		,	.,		50



MALFORMACIONES CONGENITAS EXTERNAS EN RECIEN NACIDOS

INTRODUCCION

Desde épocas de los pueblos primitivos, el nacimiento de niños con deformidades aparentes se consideraba presagio o consecuencia de eventos cósmicos o terrestres o bien, como castigo de los dioses a los pecados o faltas de hombre y mujeres (5).

Posteriormente cuando los magos, curanderos y brujos dominaban la mentalidad colectiva, se hablaba de efectos de maldiciones o embrujamientos sobre el feto, causándole deformidades. Se pensaba que los eventos externos alcanzaban al feto a través de los ojos o la mente de la madre (5).

No obstante lo anterior, entre los aztecas, las deformidades eran consideradas como un Signo distintivo, una marca selectiva reveladora de predestinación del afectado para llegar a ser sacerdote o médico o cuando menos poseedor de poderes sobrenaturales y mágicos y por tanto era respetado, pero también temido.

En la actualidad, la concepción de teratogenicidad revela el pensamiento científico y tecnológico de la época, si bien aún contiene muchas creencias (producto de observaciones milenarias de la humanidad), que los científicos no han sido capaces de desechar o explicar satisfactoriamente. El pensamiento moderno al respec

to comparte lo poco que se sabe de los determinantes del desarrollo y crecimiento prenatal, cuyas alteraciones se consideran responsables de las malformaciones congénitas.

A pesar de que la mayoría de los defectos del desarrollo el origen aún se desconoce o bien, es debido a interacciones sutiles entre herencia y ambien te que ocurren durante el inaccesible desarrollo fetal, el clínico debe reconocer aquellas anormalidades bien establecidas de etiología cromosómica, ambiental o multifactorial. Para ello es necesario una historia clínica cuidadosa, la exploración física intencionada de las malformaciones congénitas externas o internas, un árbol genealótico detallado en el que se especifiquen todos los antecedentes familiares de relevancia y estudios de laboratorio y gabinete complementarios (1).

DEFINICION

Abordando en forma más específica este interesante tema de las malformaciones congénitas, intentaremos recopilar las diferentes opiniones sobre lo que se considera una malformación congénita. De las definiciones más aceptadas es la que considera como tal a "toda anomalía estructural del organismo derivada del desarrollo intraute rino defectuoso" (7). Otros autores (1,5) consideran aspectos funcionales y definen el concepto de la siguiente manera: "malformación congénita es todo defecto permanente, anatómico, histológico o bioquímico que el organismo no puede reparar a través del crecimiento y desarrollo".

to comparte lo poco que se sabe de los determinantes del desarrollo y crecimiento prenatal, cuyas alteraciones se consideran responsables de las malformaciones congénitas.

A pesar de que la mayoría de los defectos del desarrollo el origen aún se desconoce o bien, es debido a interacciones sutiles entre herencia y ambien te que ocurren durante el inaccesible desarrollo fetal, el clínico debe reconocer aquellas anormalidades bien establecidas de etiología cromosómica, ambiental o multifactorial. Para ello es necesario una historia clínica cuidadosa, la exploración física intencionada de las malformaciones congénitas externas o internas, un árbol genealótico detallado en el que se especifiquen todos los antecedentes familiares de relevancia y estudios de laboratorio y gabinete complementarios (1).

DEFINICION

Abordando en forma más específica este interesante tema de las malformaciones congénitas, intentaremos recopilar las diferentes opiniones sobre lo que se considera una malformación congénita. De las definiciones más aceptadas es la que considera como tal a "toda anomalía estructural del organismo derivada del desarrollo intraute rino defectuoso" (7). Otros autores (1,5) consideran aspectos funcionales y definen el concepto de la siguiente manera: "malformación congénita es todo defecto permanente, anatómico, histológico o bioquímico que el organismo no puede reparar a través del crecimiento y desarrollo".

En una comunicación del comité de la OMS (20) sobre factores genéticos realizada en 1970, se utilizó el término *malformaciones congénitas" para describir los estados enlistados en las categorías 740 a 759 de la clasificación internacional de las enferme dades, es decir, la gran variedad de anomalías macroscópicas que aparecen en el momento del nacimiento, aún sin ser inmediatamente observables. Sin embargo, esta comunicación no considera estados atribuibles a mutaciones de un solo gen, ni anomalías cro-En 1975 las malformaciones congénitas fueron definidas por un comité internacional sobre clasificación y nomenclatu ra de defectos congénitos morfológicos como sigue: "defectos estructurales primarios resultantes de una alteración morfogenética localizada". Este comité también hizo alusión a la diferencia en tre malformación y deformidad, esta última definida como "alteración en la forma, la estructura o ambas de una parte previamente formada". Asimismo se han efectuado definiciones suplementarias de la definición básica de malformación congénita:

- 1 Anomalía: malformación acompañada de cambios estructurales derivados subsiguientemente.
- 2 Sindromes de malformación: patrones reconocidos de malformación presumiblemente con la misma etiología y que en la actualidad no se interpretan como consecuencia de una alteración morfogenética localizada única.



3 Asociación: patrón reconocido de malformaciones que en la actualidad no se considera que constituya un síndrome o una anomalía.

Por su parte Smith (34,35), aborda el problema desde el punto de vista del desarrollo embriológico, dividiendo los defectos en tres categorías:

- A) Cuando el problema inicial es un defecto en la formación. En este caso se produce una malformación que puede ser única o acompañarse de defectos subsecuentes, dando lugar a un complejo de malformaciones.
- B) El desarrollo es normal, pero existen fuerzas mecánicas que actúan en forma anormal, dando lugar a una deformación o a un complejo de deformaciones.
- C) Cuando la morfogénesis es normal pero se presenta un evento que descompone los tejidos normales alterando su desarrollo, lo que origina una desorganización o "complejo de desorganizaciones".

En los casos que corresponden a la primera categoría, si los progenitores son normales, el riesgo de recurrencia es entre 2% y 5%, Cuando el paciente presente malformaciones múltiples localizadas queda incluido en la subcategoría de síndrome de malformaciones múltiples o síndrome dismorfológico. En este grupo se encuentran



los síndromes causados por teratógenos, por anormalidades cromosómicas, por genes mutantes y otros muchos de etiología desconocida. Para planear el manejo médico, establecer el pronós
tico y proporcionar asesoramiento genético adecuado, es fundamental llegar al diagnóstico etiológico del síndrome.

En las deformidades debidas a constricción por fuerzas mecánicas el riesgo de recurrencia es bajo, dependiendo desde luego de la causa y en términos generales se logran buenos resultados con fuerzas mecánicas que ayuden a recuperar la forma normal.

ETIOLOGIA

Desde el punto de vista etiológico las malformaciones congénitas se pueden agrupar así (1,2):

- De causa puramente genética, las cuales se manifestarán de acuerdo al genotipo de cada individuo e independientemente del medio ambiente que la rodea.
- 2 De causa genética, pero en las que requiere de la participación de factores ambientales para que se manifiesten y de las cuales también dependerá la magnitud de la expresión clínica de enfermedad.
- 3 De causa mixta, genética y ambiental. Son aquellas malformaciones en las que se sabe que en su etiología participan tan-



los síndromes causados por teratógenos, por anormalidades cromosómicas, por genes mutantes y otros muchos de etiología desconocida. Para planear el manejo médico, establecer el pronós
tico y proporcionar asesoramiento genético adecuado, es fundamental llegar al diagnóstico etiológico del síndrome.

En las deformidades debidas a constricción por fuerzas mecánicas el riesgo de recurrencia es bajo, dependiendo desde luego de la causa y en términos generales se logran buenos resultados con fuerzas mecánicas que ayuden a recuperar la forma normal.

ETIOLOGIA

Desde el punto de vista etiológico las malformaciones congénitas se pueden agrupar así (1,2):

- De causa puramente genética, las cuales se manifestarán de acuerdo al genotipo de cada individuo e independientemente del medio ambiente que la rodea.
- 2 De causa genética, pero en las que requiere de la participación de factores ambientales para que se manifiesten y de las cuales también dependerá la magnitud de la expresión clínica de enfermedad.
- 3 De causa mixta, genética y ambiental. Son aquellas malformaciones en las que se sabe que en su etiología participan tan-



to factores ambientales como genéticos y que se conocen en general como malformaciones de etiología multifactorial o poligénica. La mayor parte de las malformaciones corresponden a este grupo. Ejemplos de ellas son los defectos de cierre del tubo neural, luxación congénita de cadera, labio y paladar hen dido, etc.

De causa puramente ambiental. Se concoen muchos agentes ambientales, tanto físicos como biológicos responsables de interferir en el proceso de crecimiento y desarrollo del embrión, provocando malformaciones congénitas. De ellos mencionaremos los más frecuentemente asociados:

I Agentes físicos:

- a) Radiaciones: en general la exposición menor de 10 rads no causa problemas, sin embargo en cantidad superior aumentan considerablemente los defectos del sistema nerviosos central y del sistema músculo-esquelético. También se incluyen en este grupo los isótopos radioactivos y radiaciones atómicas.
- b) Hipoxia
- c) Electrochoque
- d) Ultrasonido

e) Frío e hipertermia

II Agentes medicamentosos:

- a) Sedantes: talidomida, diazepan, cloropromazina (14)
- b) Quimioterápicos anticancerosos: Aminopterin, myleran, 6-mercaptopurina, cloranbucil, laetrile (32, 40, 41)
- c) Hormonas: testosterona, progestágenos, anticonceptivos (31)
- d) Antibióticos: tetraciclinas, metronidazol (25)
- e) Antidiabéticos: tolbutamida
- f) Antiepilépticos: difenilhidantoina, fenobarbital, trimeta diona (3, 29)
 - q) Diversos: corticoides, meciclina, fenmetracina, espermicidas vaginales, sacarina, propranolol (15,30,33).

III Agentes nutricionales:

a) Deficiencias (1,3,6):

Vitamina A

Riboflavina

Acido fólico

Tiamina

Vitamina E

- b) Excesos (1): Hipervitaminosis A y D
- c) Antagonistas de vitaminas:

galactoflavina
antagonistas del ácido fólico



IV Agentes infecciosos (5,24):

Virus de la rubeola
Citomegalovirus
Herpes simple
Virus de la encefalitis equina venezolana
Virus de la varicela-zoster
Virus coxsackie
Sifilis
Toxoplasmosis
Virus de la influenza, etc.

V Agentes contaminantes y aditivos (16,22):

cadmio
ciclamatos
colorantes de alimentos
tinturas para el pelo
plomo
mercurio
glutamato mososódico

nitritos y nitratos
difenoles polihalogenados

VI Hábitos personales (9, 22, 23, 28):

Alcohol

Tabaco fumado y masticado oler gasolina y tolueno

LSD

Marihuana

Metadona

VII Exposición ocupacional (19,22):

gases anestésicos
solventes de grasas
aerosoles del pelo y adhesivos
hexaclorofeno
solventes orgánicos
ocupación de pintor
laboratorista
fundidor de metales

VIII Trastornos endócrinos de la madre (1,39)

diabetes

enfermedad tiroidea (hiper o hipotiroidismo)
tratamiento insulfnico exagerado

fenilcetonuria
tumores virilizantes



IX Alteraciones de la nidación del huevo (39):

edad materna mayor de 40 años legrados múltiples embarazo angular o cerca del cuello placenta previa

Desde luego que de toda esta larga lista de agentes mencionados como productores de malformaciones congénitas, algunos sólo se han relacionado en casos aislados, pero otros las producen en porcentaje definitivamente alto.

ANTECEDENTES

Específicamente en lo referente a malformaciones congénitas externas, en nuestro medio, a partir del año 1979 se está realizando un estudio colaborativo denominado Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas, el cual reporta la revisión de 15,399 recién nacidos con una frecuencia promedio de 1.57%

fenilcetonuria
tumores virilizantes



IX Alteraciones de la nidación del huevo (39):

edad materna mayor de 40 años legrados múltiples embarazo angular o cerca del cuello placenta previa

Desde luego que de toda esta larga lista de agentes mencionados como productores de malformaciones congénitas, algunos sólo se han relacionado en casos aislados, pero otros las producen en porcentaje definitivamente alto.

ANTECEDENTES

Específicamente en lo referente a malformaciones congénitas externas, en nuestro medio, a partir del año 1979 se está realizando un estudio colaborativo denominado Registro y Vigilancia Epidemiológica de Malformaciones Congénitas Externas, el cual reporta la revisión de 15,399 recién nacidos con una frecuencia promedio de 1.57%



En el mismo aspecto epidemiológico, se ha calculado la incidencia de las malformaciones en poblaciones diversas y los valores observados van del 1% al 3% en los primeros días de nacimiento, sin embargo, esta cifra se eleva hasta un 16% después de seguimiento (26).

Un estudio efectuado en Guadalajara (17) reporta incidencia de 12.8 por mil para todas las malformaciones, ocupando el primer lugar con un 36% la afección del sistema musculoesquelético. En este estudio los autores concluyen que los antecedentes de infecciones virales agudas y el parto distócico podrían ser factores de mayor riesgo para presentar un síndrome malformativo en comparación con la pobla ción general.

En nuestro hospital existe un informe previo, resultado del análisis retrospectivo de Vega (39), en los años 1979 y 1980, en el que se da una incidencia para todas las malformaciones de 2.19% y de éstas el 27% correspondieron al sistema musculoesquelético. En este estudio no se discutieron los factores con potencial teratogénico.

JUSTIFICACION

La necesidad de conocer la incidencia de malformaciones congénitas y sus posibles factores causales, tienen importancia tanto desde el punto de vista epidemiológico como preventivo. En el primer aspecto nos permite hacer comparaciones de una población sujeta a estudio en nuestro medio, con otra en situaciones diversas, como es la



En el mismo aspecto epidemiológico, se ha calculado la incidencia de las malformaciones en poblaciones diversas y los valores observados van del 1% al 3% en los primeros días de nacimiento, sin embargo, esta cifra se eleva hasta un 16% después de seguimiento (26).

Un estudio efectuado en Guadalajara (17) reporta incidencia de 12.8 por mil para todas las malformaciones, ocupando el primer lugar con un 36% la afección del sistema musculoesquelético. En este estudio los autores concluyen que los antecedentes de infecciones virales agudas y el parto distócico podrían ser factores de mayor riesgo para presentar un síndrome malformativo en comparación con la pobla ción general.

En nuestro hospital existe un informe previo, resultado del análisis retrospectivo de Vega (39), en los años 1979 y 1980, en el que se da una incidencia para todas las malformaciones de 2.19% y de éstas el 27% correspondieron al sistema musculoesquelético. En este estudio no se discutieron los factores con potencial teratogénico.

JUSTIFICACION

La necesidad de conocer la incidencia de malformaciones congénitas y sus posibles factores causales, tienen importancia tanto desde el punto de vista epidemiológico como preventivo. En el primer aspecto nos permite hacer comparaciones de una población sujeta a estudio en nuestro medio, con otra en situaciones diversas, como es la



geográfica, sociocultural y temporal.

En lo referente al aspecto preventivo, una vez conocidos los factores relacionados en la génesis de malformaciones, es posible tra tar de modificar algunos de tales factores, para así disminuir la incidencia de defectos congénitos, que en su gran mayoría provocan invalidez permanente.

En el Hospital General "Adolfo López Mateos" ISSSTE, no hay estudios que incluyan en forma longitudinal el análisis de factores conocidos o potencialmente teretogénicos. Es por ello que se hace en el presente estudio la revisión de estos eventos.

OBJETIVOS

Los objetivos del presente estudio son:

- Conocer la incidencia de malformaciones congénitas externas en recién nacidos en el período de un año, en el Hospital General "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE.
- 2) Conocer las malformaciones externas más frecuentes.
- 3) Determinar la influencia teratogénica o favorecedora de la edad materna, consanguinidad parental, antecedente familiar de malformaciones, dificultad materna para concebir, tabaquismo materno y medicamentos recibidos durante la gestación.



geográfica, sociocultural y temporal.

En lo referente al aspecto preventivo, una vez conocidos los factores relacionados en la génesis de malformaciones, es posible tra tar de modificar algunos de tales factores, para así disminuir la incidencia de defectos congénitos, que en su gran mayoría provocan invalidez permanente.

En el Hospital General "Adolfo López Mateos" ISSSTE, no hay estudios que incluyan en forma longitudinal el análisis de factores conocidos o potencialmente teretogénicos. Es por ello que se hace en el presente estudio la revisión de estos eventos.

OBJETIVOS

Los objetivos del presente estudio son:

- Conocer la incidencia de malformaciones congénitas externas en recién nacidos en el período de un año, en el Hospital General "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE.
- 2) Conocer las malformaciones externas más frecuentes.
- 3) Determinar la influencia teratogénica o favorecedora de la edad materna, consanguinidad parental, antecedente familiar de malformaciones, dificultad materna para concebir, tabaquismo materno y medicamentos recibidos durante la gestación.

- 4) Conocer el sexo, peso, talla, edad gestacional y condiciones generales al nacer de recién nacidos malformados.
- 5) Determinar la asociación del número de gestaciones y complicaciones obstétricas con el desarrollo de malformaciones.

MATERIAL Y METODOS

Sobre un total de 4,152 nacimientos en el Hospital General "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE, en el período comprendido del 10. de marzo de 1981 al 28 de febrero de 1982, se seleccionó a todo recién nacido que presentara alguna alteración morfológica externa clínicamente diagnosticable en los tres primeros días de vida extrauterina.

Se consideró a todo recién nacido, vivo o muerto, pretérmino o de término. Después de esta selección resultó un total de 81 casos, integrándose de esta forma el grupo que se denominó "A", co rrespondiente a los malformados. Un segundo grupo que servía co mo testigo o control se denominó "B" y se seleccionaba de la siquiente manera: el que nacía inmediatamente después de uno incluido en el grupo "A", del mismo sexo, no importando edad gestacional o estado general, con la única condición de que no presentara malformación a la exploración física cuidadosa.

- 4) Conocer el sexo, peso, talla, edad gestacional y condiciones generales al nacer de recién nacidos malformados.
- 5) Determinar la asociación del número de gestaciones y complicaciones obstétricas con el desarrollo de malformaciones.

MATERIAL Y METODOS

Sobre un total de 4,152 nacimientos en el Hospital General "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE, en el período comprendido del 10. de marzo de 1981 al 28 de febrero de 1982, se seleccionó a todo recién nacido que presentara alguna alteración morfológica externa clínicamente diagnosticable en los tres primeros días de vida extrauterina.

Se consideró a todo recién nacido, vivo o muerto, pretérmino o de término. Después de esta selección resultó un total de 81 casos, integrándose de esta forma el grupo que se denominó "A", co rrespondiente a los malformados. Un segundo grupo que servía co mo testigo o control se denominó "B" y se seleccionaba de la siquiente manera: el que nacía inmediatamente después de uno incluido en el grupo "A", del mismo sexo, no importando edad gestacional o estado general, con la única condición de que no presentara malformación a la exploración física cuidadosa.

La detección del caso del grupo "A" se efectuaba mediante información diaria, proporcionada por el personal médico residente y de enfermería de las salas de partos y de recién nacidos.

Una vez detectado un caso, se procedía tanto con el grupo "A" como con el "B" a recopilar los siguientes datos:

- Nombre y número de expediente
- 2 Edad materna y paterna
- 3 Consanguinidad de los padres
- 4 Antecedentes familiares de malformaciones
- 5 Dificultad materna para concebir
- 6 Número de abortos previos
- 7 Tabaquismo materno
- 8 Complicaciones del 1er trimestre del embarazo, que incluyen amenaza de aborto, hiperemesis e intento de aborto
- 9 Medicamentos recibidos durante el 1er. trimestre del embarazo
- 10 Enfermedades agudas o crónicas de la madre
- Determinación de la edad gestacional mediante la valoración de Capurro en los recién nacidos vivos y mediante la FUM en los óbitos y mortinatos
- 12 Presentación obstétrica del producto
- 13 Tipo de parto
- 14 Nacido vivo o muerto
- 15 Sexo del producto
- 16 Peso, talla y perímetro cefálico del producto



RESULTADOS

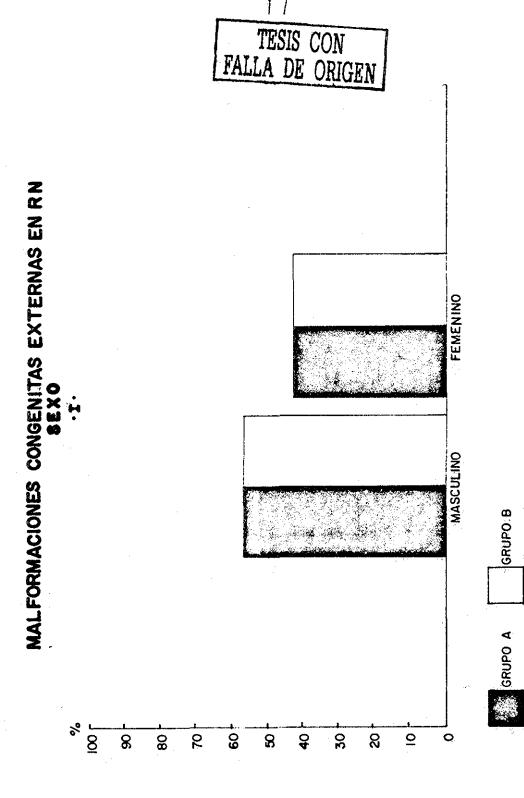
De los 4,152 necimientos en el período estudiado, 2,165 (52%) correspondieron al sexo masculino y 1987 (48%) al femenino. En cuanto a los malformados, que fueron en total 81, 46 (57%) fueron masculinos y 35 (43%) femeninos (gráfica I).

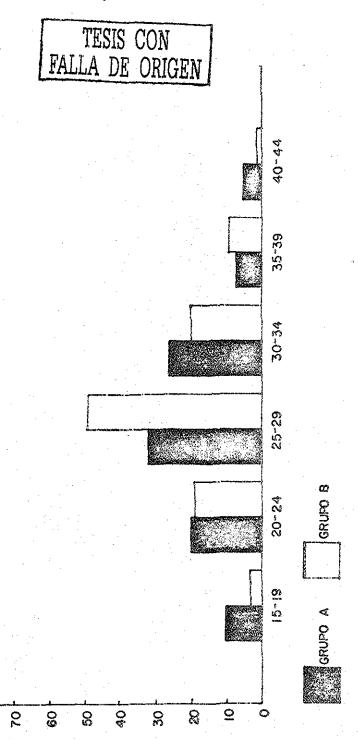
La tasa por mil para malformados fue de 19.50 que corresponde a un porcentaje de 1.9

En cuanto al rubro de edad materna, encontramos que un 50% del grupo B se distribuyó en el rango de edad de 25 a 29 años; mientras
que para el grupo A la distribución es más dispersa, comprendiendo
incluso las edades reproductivas extremas (gráfica II). La edad paterna se distribuye en forma similar en los dos grupos, siendo la mayor frecuencia en el grupo etario de 28 a 32 años con un 40% (gráfica III).

La consanguinidad entre progenitores sólo se encontró en un caso en ambos grupos, con la salvedad que en el 20% del grupo A no se investigó intencionadamente (gráfica IV).

El antecedente familiar de malformaciones fue igual para ambos grupos, aunque no se investigó en un 25% del grupo A (gráfica V).



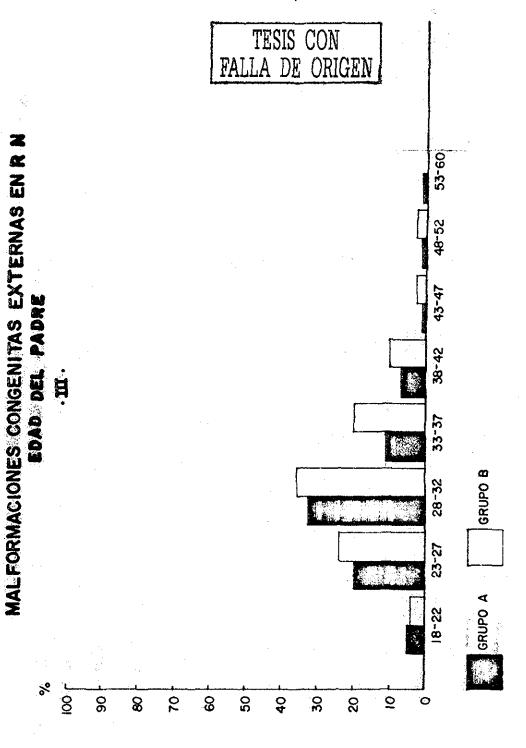


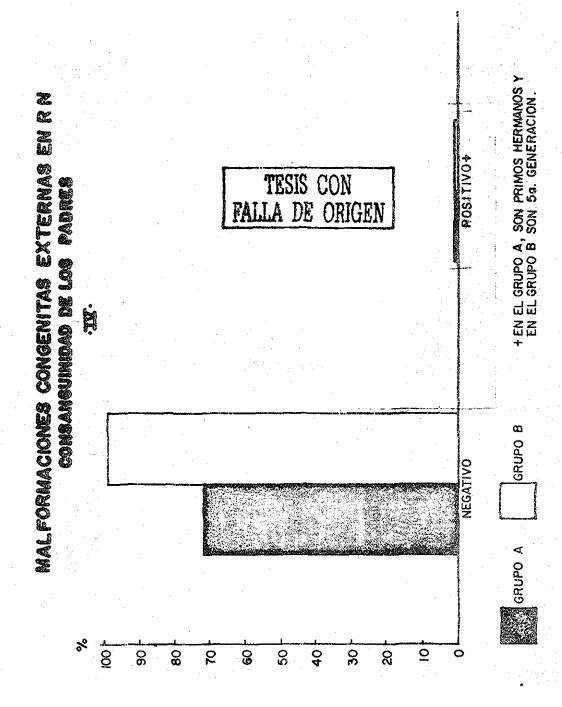
LFORMACIONES CONGENITAS EXTERNAS EN RN RDAD MATERNA

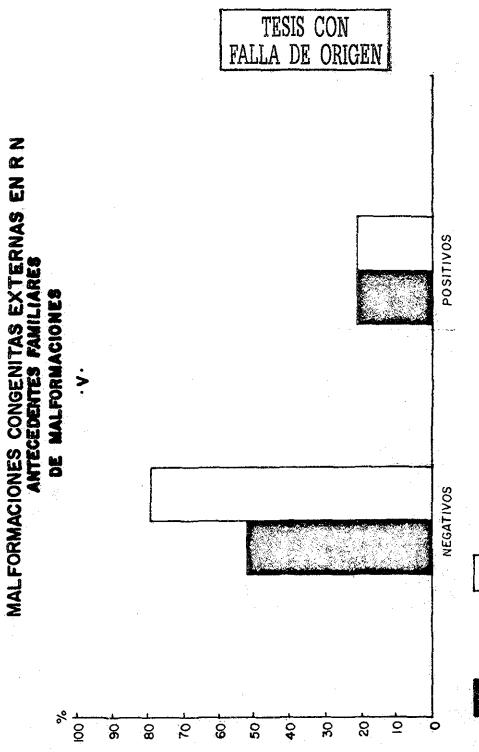
00

8

ဝ္ထ







GRUPO B

GRUPO A

El aborto como antecedente fue mayor para el grupo A, con una positividad del 20%, contra un 15% para el B (gráfica VII).

El tabaquismo materno se encontró en 15% en ambos grupos (gráfica VIII).

Las complicaciones propias del embarazo fueron predominantes en el grupo A con un 30%, contra un 10% en el B, siendo la más frecuente la amenaza de aborto que representó el 20% (gráfica IX).

Los medicamentos administrados durante el embarazo se describen en la gráfica X, observándose un mayor uso en el grupo A, donde representó el 70%.

La incidencia de infecciones fue mayor en el grupo A con un 50%, de las cuales 25% correspondió a gripe (grafica XI).

En lo correspondiente al número de gestación, tiene su mayor incidencia en primigestas y secundigestas, tanto en el grupo A como en el B, únicamente que predomina el grupo B con un 65% sobre un 45% del A (gráfica XII).

La edad gestacional estuvo dentro de los límites normales en el 80% en el grupo B y en el 70% en el A, observándose tendencia a ser me nor de 37 semanas en el grupo A (gráfica XIII).

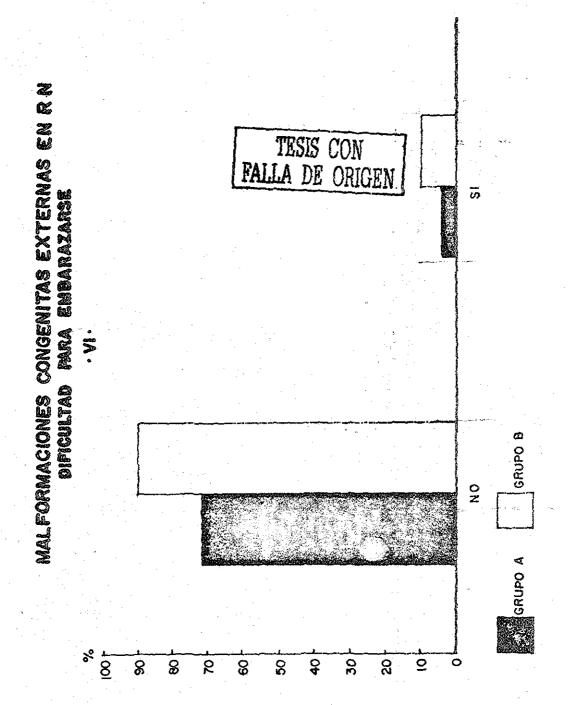
En lo referente a la presentación del producto, fue cefálica en el 80% de ambos grupos, pero con franco predominio de la podálica en el grupo A; aunque en un alto porcentaje del grupo B no se especificó (gráfica XIV). Contrariamente a lo esperado, el tipo de parto espontáneo fue de incidencia mayor en el grupo A con un 70%, y aún más la aplicación de fórceps fue de un 15% en el grupo B (gráfica XV).

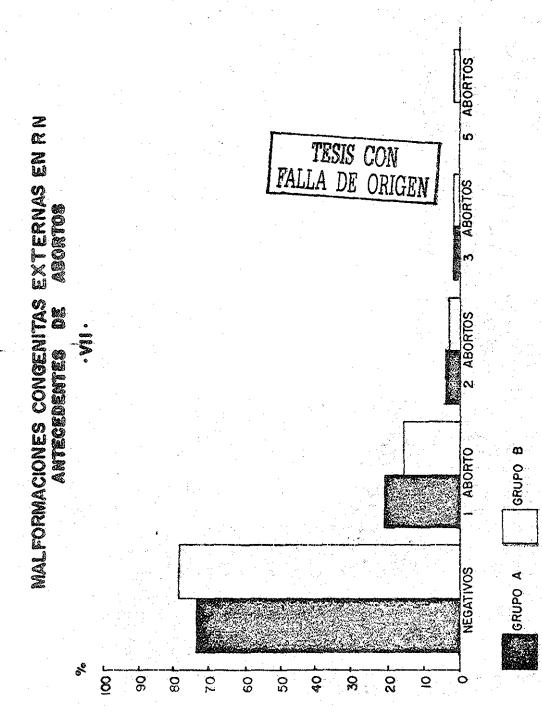
El peso del producto para el grupo B se distribuyó en un 70% en el rango de 2,501 a 3,500 gramos, mientras que para el grupo A fue de un 63% para el mismo peso. Aunado a lo anterior se observó que un 25% del grupo A tuvo un peso menor a 2,500 gramos (gráfica XVI).

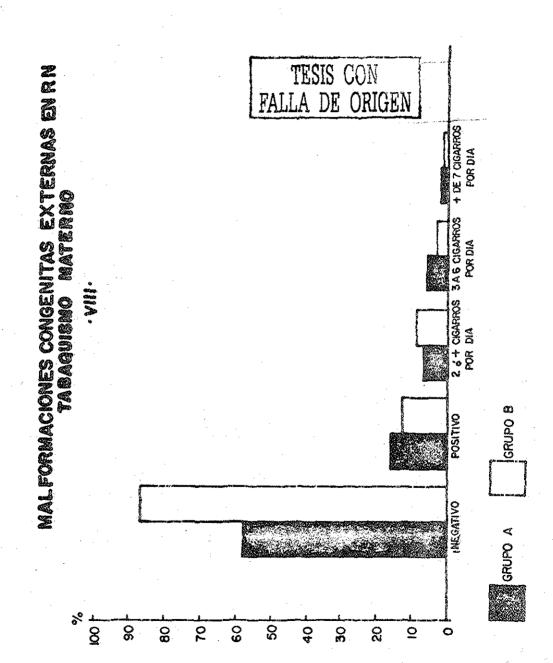
La situación fue similar para la talla, puesto que el 60% correspon dió al promedio normal de 50-52 centímetros para el grupo B y un 50% para el A; adicionalmente un 8% para menores de 42 centímetros para este último grupo (gráfica XVII).

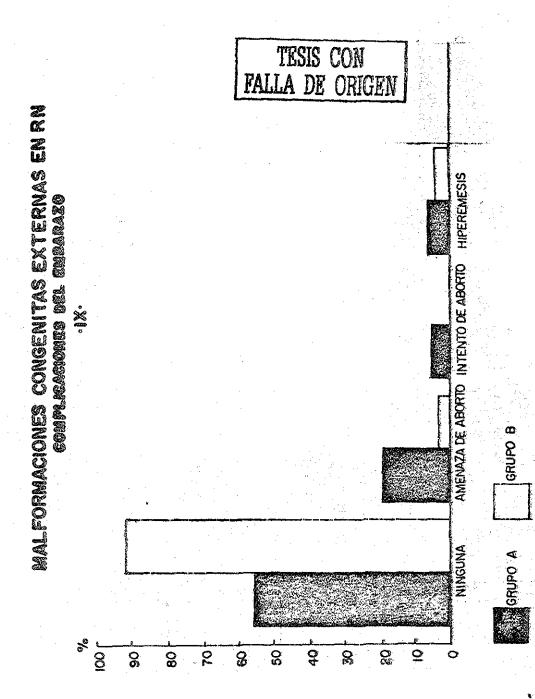
En el 100% del grupo B el perímetro cefálico estuvo comprendido entre 30 y 39 centímetros, mientras que para el A fue un 80% (gráfica XVIII).

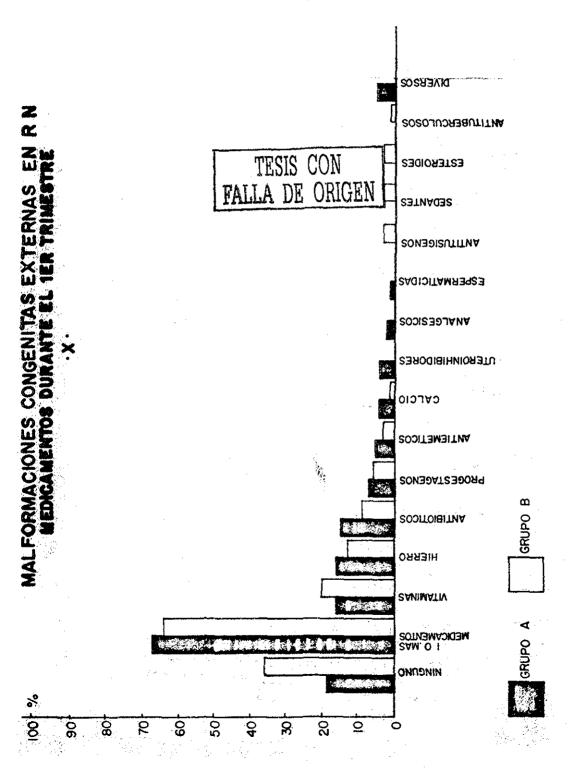
Un 10% de los casos del grupo A nacieron muertos o murieron en las primeras 12 horas de vida extrauterina, mientras que el B no presento ninguna de estas condiciones (grafica XIX).

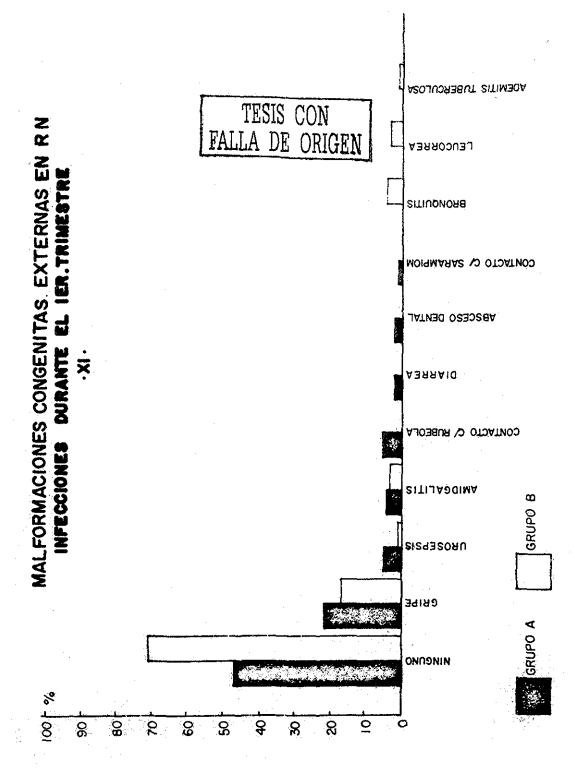


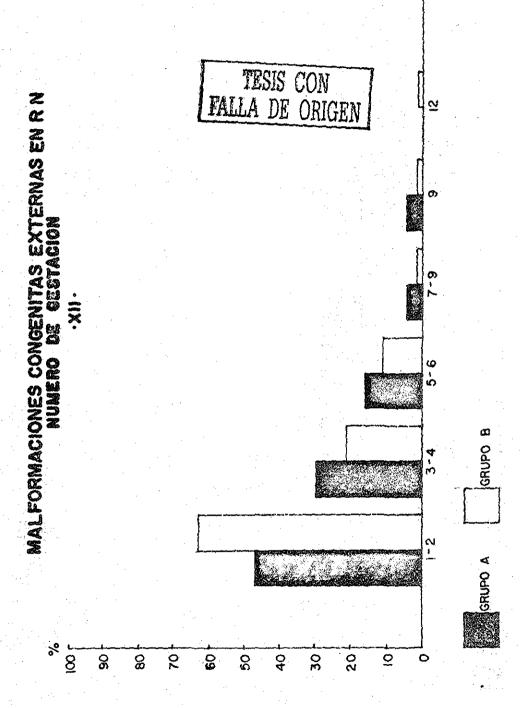


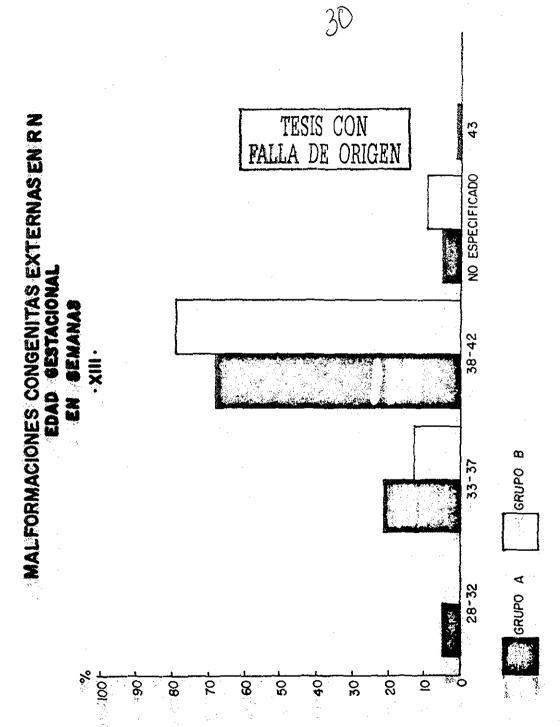


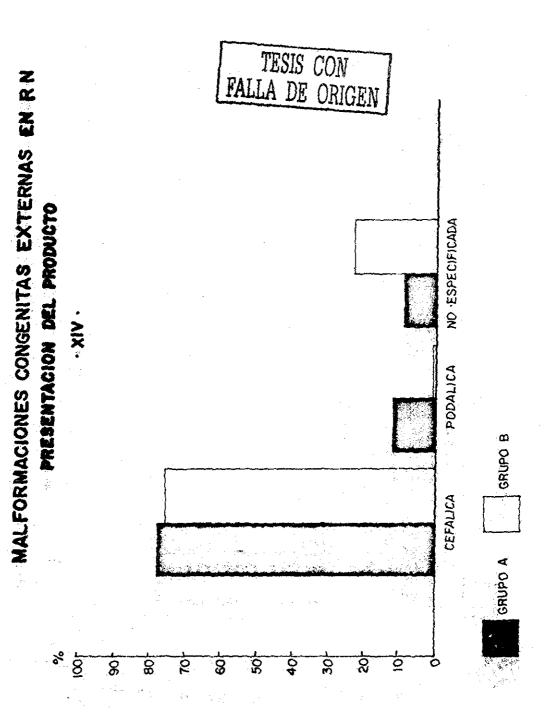


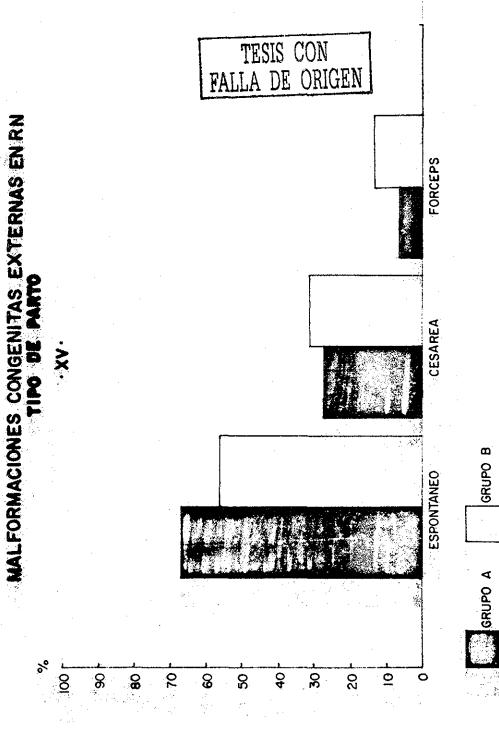


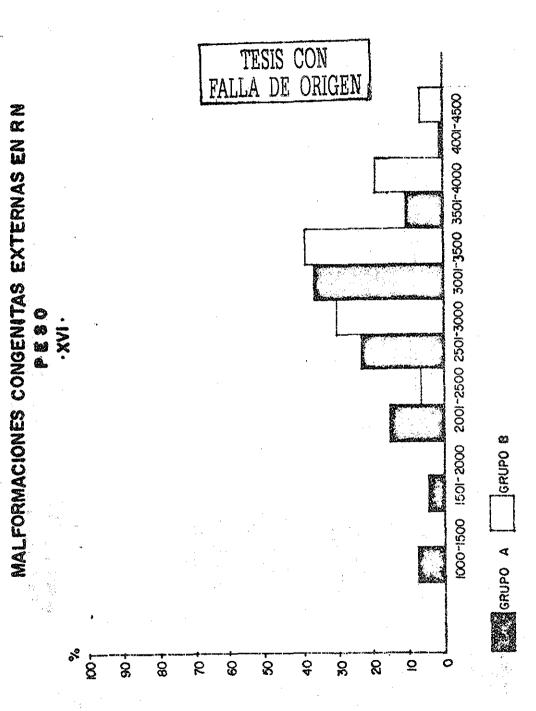


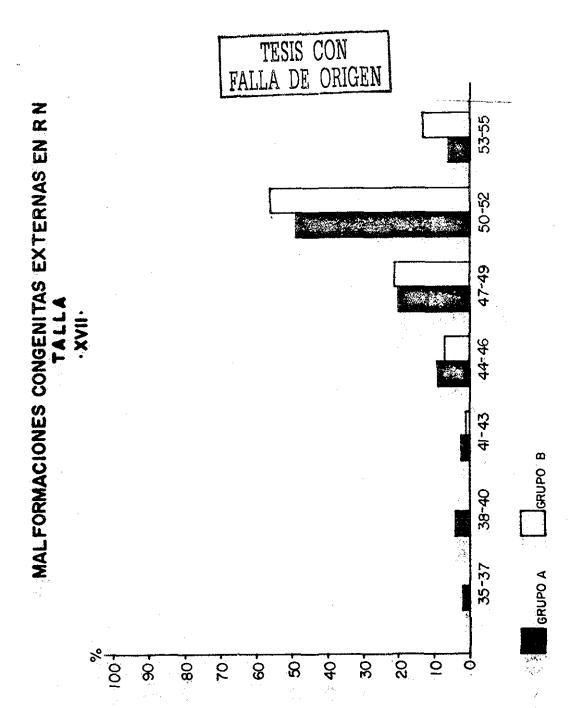


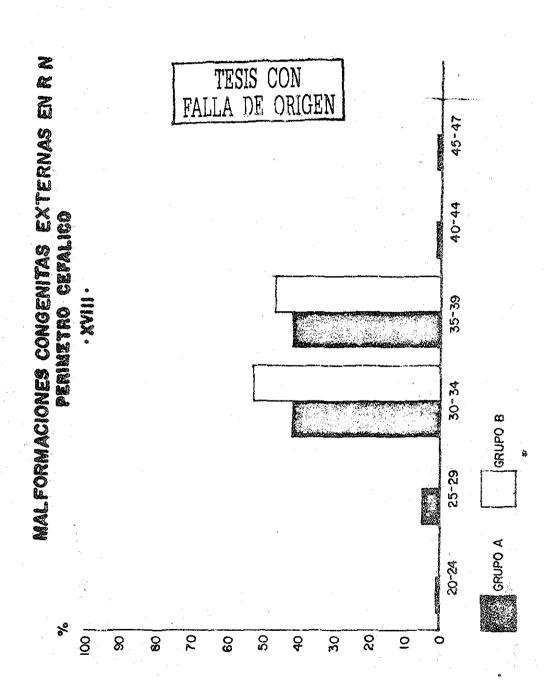


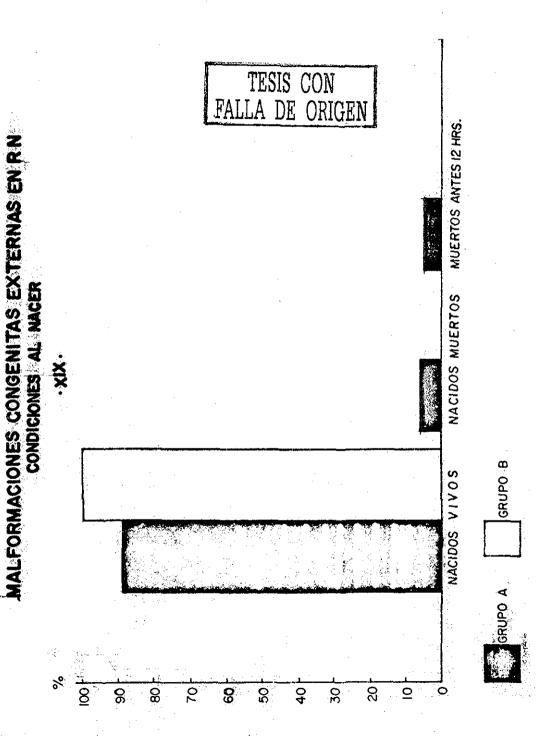












A continuación presentamos la distribución de las 81 malformaciones; así tenemos que el sistema musculoesquelético fue el más afectado con 30 casos, que corresponden a un 37% del total y tasa por mil de 7.22 Dentro de ellos la polidactilia ocupó el primer lugar con 11 casos, 13.5% y tasa por mil de 2.6 En segundo lugar la luxación congénita de cadera con 5 afectados que representan el 6.17% y tasa de 1.20 (tabla I).

El aparato auditivo se vió afectado en 13 casos para un 16% y tasa por mil de 3.13; siendo el apéndice preauricular la malformación más frecuente con 9 casos, que ocupan el 11.11% y tasa de 2.6 (tabla II).

En 9 casos se afecto el sistema nervioso central, representando un 11.11% y tasa de 2.16 En este sistema la anencefalia resultó más frecuente con 4 casos, 4.93% y tasa de 0.96, la hidrocefalia se detectó en 3 niños para un 3.70% y tasa de 0.72 (tabla III).

Para el aparato digestivo correspondieron 6 casos de malformaciones externas, siendo el 7.40% y tasa de 1.44 El labio y paladar hendido fue el más frecuente con 3 casos, 3.70% y tasa de 0.72 (tabla IV).

Incluidas en la denominación de malformaciones múltiples con patro nes reconocibles, tenemos que la trisomía 21 ocupó un importante lugar con 10 casos que llevan el 12.34% del total y tasa de 2.40 (tabla V).

En el rubro de malformaciones múltiples de etiología no establecida sólo se detectaron dos casos, uno de síndrome de Carpenter y otro de síndrome de Roberts, que representan cada uno el 1.23% y tasa por mil de 0.24 (tabla VI).

El aparato visual resultó con malformación en 3 casos que representa el 3.70% y tasa de 0.72 (tabla VII).

Como malformaciones diversas se conjuntó un grupo de 5 casos que integran un 6.17 y tasa por mil de 1.44 (tabla VIII).

TABLA I

MALFORMACIONES CONGENITAS EXTERNAS EN RECIEN NACIDOS
SISTEMA MUSCULOESQUELETICO

	No casos	. &	tasa x 1000
Polidactilia	11	13.58	2.64
Luxación congénita de cadera	5	6.17	1.20
Pie talus valgus	3	3.70	0.82
Pie equino varus	2	2.45	0.48
Artrogrifosis	2	2.46	0.48
Sindactilia	2	2.46	0.48
Agenesia ungueal en manos	1	1.23	0.24
Camptodactilia	3.	1.23	0.24
Metatarsus supraducto	1	1.23	0.24
Hipoplasia 4a, costilla derecha	1.	1.23	0.24
Escoliosis	<u>2</u> .	1.23	0.24
T O T A L	30	37.03	7.22



TABLA II

MALFORMACIONES CONGENITAS EXTERNAS EN RECIEN NACIDOS
APARATO AUDITIVO

	No. casos	8	tasa x 1000
Apéndice preauricular	9	11.11	2.16
Microtia con ausencia d conducto auditivo exter		2.46	0.48
Oreja prominente	2	2.46	0.48
TOTAL	13	16.04	3.13

TABLA III

MALFORMACIONES CONGENITAS EXTERNAS EN RECIEN NACIDOS

SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

No. casos	8	tasa x 1000
4	4.93	0.96
3	3.70	0.72
2	2.46	0.48
9	11.11	2.16
	4 3 2	4 4.93 3 3.70 2 2.46

TABLA IV

MALFORMACIONES CONGENITAS EXTERNAS EN RECIEN NACIDOS

APARATO DIGESTIVO

	No. casos	ક	tasa x 1000
Labio y paladar hendido	3	3.70	0.72
Fisura labial	2	2.46	0.48
Anquiloglosia	1	1.23	0.24
TOTAL	6	7.40	1.44

TABLA V

MALFORMACIONES CONGENITAS EXTERNAS EN RECIEN NACIDOS

MALFORMACIONES MULTIPLES: DE PATRONES RECONOCIBLES

	No, casos	8	tasa x 1000
Sindrome de Down	10	12.34	2.40
Sindrome de Turner	1	1.23	0.24
Sindrome de Klinefelter	1	1.23	0.24
Síndrome de Trisomía 18	1	1.23	0.24
			···
TOTAL	13	16.04	3.13

TABLA VI

MALFORMACIONES CONGENITAS EXTERNAS EN RECIEN NACIDOS

MALFORMACIONES MULTIPLES: DE ETIOLOGIA NO ESTABLECIDAD

	No. casos	&	tasa x 1000
Sindrome de Carpenter	1	1.23	0.24
Sindrome de Roberts	1	1.23	0.24
TOTAL	2	2.46	0.48

TABLA VII

MALFORMACIONES CONGENITAS EXTERNAS EN RECIEN NACIDOS

APARATO VISUAL

•	No. casos	8	tasa x 1000
Catarata congénita	1	1.23	0.24
Hipertelorismo ocular	1	1,23	0.24
Telecanto	1	1.23	0.24
		•	
TOTAL	3	3.70	0.72

TABLA XVIII

MALFORMACIONES CONGENITAS EXTERNAS EN RECIEN NACIDOS MALFORMACIONES DIVERSAS (UNICAS)

	No. casos	*	tasa x 1000
Atresia de coana derecha	1	1.23	0.24
Politelia	1	1.23	0.24
Nevus Pigmentario	1	1.23	0.24
Foseta sacra	1	1.23	0.24
Arteria unbilical única	1	1.23	0.24
T O T A L	5	6.17	1.44

TESIS CON FALLA DE ORIGEN



DISCUSION

Se ha calculado la incidencia de las malformaciones congénitas en numerosas poblaciones y los valores observados son del orden de 1 a 3% (16, 20, 26). Hay que recalcar que estas cifras están sujetas a diversas fuentes de variación, entre las cuales so bresalen las de indole metodológico y en especial las relacionadas a la definición utilizada para defecto congénito y las características de la muestra seleccionada.

Varias referencias (2, 16, 26, 34) sobre malformaciones en general revelaron frecuencias que variaban del 1.02 al 3.5% al momento del nacimiento y entre 2.31% al 16% luego del seguimiento.

En nuestro estudio específicamente sobre malformaciones externas la incidencia fue de 1.9% que es discretamente mayor al 1.57% encontrado en una serie (26) con metodología similar en nuestro medio.

Efectuando el análisis comparativo, tenemos que en lo referente al sexo, encontramos una incidencia mayor para el masculino con un 57% del total, lo que está de acuerdo con la mayoría de los informes de la literatura, tanto nacionales como extranjeros (8, 16, 20, 26) y difiere con uno previo realizado en este mismo hospital (39), en el que predomina el femenino.

En cuanto a la edad materna, encontramos sólo un 5% de mayores de 40 años en el grupo A y un 2% en el B. Sin embargo, la malforma-

ción más frecuentemente asociada a la edad materna alta que es la trisomía 21, se encontró dentro de lo reportado por Armendares (1, 2) en valores promedios de 1 en 500 nacidos vivos. Otros autores (11,26) reportan cifras menores específicamente en grupos ya seleccionados de malformaciones diversas. La edad paterna se distribuye en forma similar en ambos grupos, salvo un discreto predominio en el grupo B para el rango de 33-37 años, que puede estar en relación a que no se investigó en un porcentaje considerable. La literatura revisada no analiza este aspecto.

La consanguinidad parental, el antecedente familiar de malformaciones y la dificultad materna para concebir fue similar para ambos grupos, aunque en las gráficas IV, V y VI se puede observar predominio del grupo B, que se explica por no disponerse de los datos completos en el grupo A. El antecedente de abortos previos parece tener una clara influencia, dado que en el presente estudio encontramos un 20% para el grupo A y un 10% para el B (gráficas VII y IX). Este dato coincide con informes de Fairweather y Kalter (11,22), quienes han determinado que hasta un 30% de los abortos espontáneos tienen alguna malformación, lo que ocasiona que el útero trate de expulsarlos, pero cuando se falla en este intento es cuando da por resultado productos con malformaciones.

El habito tabáquico materno durante el embarazo es un hecho bien conocido asociado a productos de bajo peso al nacer. Además existen otros reportes (9, 10, 11) que lo asocian con mayor incidencia de defectos de cierre del tubo neural y labio y/o paladar hendido. En

nuestra serie, como se muestra en la gráfica VIII la positividad fue discretamente mayor para el grupo A, aunque con el inconvenien te de no haberse investigado en todos los casos.

En la gráfica X se muestra el uso de medicamentos durante el primer trimestre del embarazo, predominando las vitaminas, hierro, antibió ticos, progestágenos y antieméticos, que fueron utilizados práctica mente igual en los dos grupos. Respecto a las vitaminas existen re portes (1,2) que asocian paladar hendido con hipervitaminosis A y estenosis aórtica con hipervitaminosis D. Se han mencionado también defectos de cierre del tubo neural por déficit de estos elementos, incluso se ha propuesto su uso como profiláctico. El hierro en la forma terapéutica habitual no ha sido relacionado con malformaciones en humanos.

Los antibióticos ocuparon el tercer lugar de uso en nuestro estudio, siendo los más utilizados la ampicilina y la penicilina natural, hechos que creemos no implican riesgos, pues ninguno de ellos se ha relacionado con malformaciones. Del grupo de antibióticos a los que se ha atribuido efecto teratogénico, es a las tetraciclinas con anor malidades de las extremidades e hipoplasia dentaria y datos no bien documentados del metronidazol en la producción de recién nacidos de bajo peso y prematurez (1,25). Ninguna de estas drogas fue referido su uso en las madres investigadas.

Los progestágenos se han relacionado con virilización del feto feme nino (1); sin embargo, en nuestro estudio no hubo ningún niño con esta condición. Lo que está de acuerdo con el reporte de Savelainen

TESIS CON FALLA DE ORIGEN

(31) que da un riesgo de 1.5% para malformaciones en 3,002 mujeres embarazadas que recibieron estos productos. En otras palabras, el riesgo es el mismo que para la población general.

El antiemético más usado fue el compuesto a base de doxilamina/dici_clomina/piridoxina, que se han relacionado en forma no concluyente (13) con malformaciones de los sistemas cardiovascular y musculoesquelético, pero en nuestro estudio fue poco significativo el mayor uso de estas drogas en el grupo A, además no se buscaron anomalías del sistema cardiovascular y en el sistema musculoesquelético sólo un caso de metatar sus supraducto se vió relacionado, lo que seguramente se trata de un evento fortuito.

Un caso de hidrocefalia se asoció a drogadicción paterna a la marihua na y al thiner. No se encontraron antecedentes al respecto en la literatura.

En cuanto al rubro de infecciones maternas durante el primer trimestre, existe un discreto predominio del grupo A con un 35%, sobre un 25% del B, siendo en ambos la infección más frecuente la gripe, pero en uno de ellos además el contacto con rubeola. En los dos casos de artrogripo: sis existió gripe materna durante el primer trimestre.

Mención aparte merece que en tres casos se encontró el antecedente materno de contacto con rubeola, sin haber evidencia clínica de la infección en la madre, tampoco en ninguno de los productos pudieron confirmarse alteraciones sugestivas del síndrome de rubeola congénita, pues

los casos correspondieron a foseta sacra, labio leporino y anencefalia. En otro caso de probable infección rubeólica se asoció a hidrocefalia. No se encontró ninguna otra de las infecciones reconocidamente teratogénicas que integran el denominado complejo "torch".

En lo referente al número de gestación, hubo un predominio del grupo B con un 63% para primigestas y secundigestas, contra un 47% del A, manteniéndose esta proporción en los demás rangos de gestantes, hasta llegar a un grupo de 3 con gesta de IX, las que tuvieron hijos con foseta sacra, trisomía 21 y labio leporino, respectivamente. Creemos que el hecho en sí de ser gran multípara tiene importancia causa-efecto, considerando que ello conlleva por razón natural una edad mayor, probablemente estrato socio-cultural bajo y mayor número de intervenciones obstétricas, que todo ello se ha relacionado con defectos de la nidación del producto de la concepción.

La edad gestacional menor de 37 semanas se encontró en 26% del grupo A y en sólamente el 13% en el B. Este hecho se explica por el fenómeno bien conocido de que los productos malformados tienen una mayor incidencia de prematurez.

La presentación del producto fue podálica en 12% del grupo A, contra sólamente 2% del B. No existe explicación satisfactoria para este hecho.

Otro dato que resultó contrario a lo esperado y a lo reportado previamente (17), es el referente al tipo de parto, dado que fue espontáneo en el 67% del grupo A y sólamente en 56% del B, teniendo una mayor incidencia la aplicación de fórceps en este último grupo con un 13%. Esto podría explicarse en base a que en el grupo A hay mayor número de prematurez, peso bajo y óbitos que tienen en términos generales menor dificultad para nacer.

En cuanto al peso y talla, simplemente se encontró la relación esperada de que el 20% de los malformados pesaron menos de 2,500 gramos y midieron menos de 49 cms., contra un 7% de los no malformados ($gr\underline{a}$ ficas XVI y XVII).

El perímetro cefálico se encontró comprendido entre 30 y 39 centímetros en el 100% del grupo B y sólamente en 84% en el A. Esto se explica porque este último grupo representa los malformados, entre los cuáles se incluyen anencefalia e hidrocefalia que obviamente tienen perímetro fuera de lo normal. Otro dato similar al anterior rubro, es la condición del producto al nacer, que en el grupo A hubo un 6% de nacidos muertos y un 5% que murieron en las primeras 12 horas: mientras que en el grupo B ningún niño tuvo alguna de estas condiciones.

En el presente estudio el sistema musculoesquelético tuvo la mayor in cidencia de malformados, resultando afectados en un 37% que coincide con el reporte de Hernández (17) en Guadalajara de 36% y queda por abajo del de Vega (39), quien encontró un 47%. Esta alta incidencia del

último estudio pudiera estar en relación a que en este caso el análisis fue retrospectivo y que se incluyeran diagnósticos dudosos, que fueran "censados" y admitidos en el estudio, como es el caso de la luxación congénita de cadera y el pie equino varo, que con mucha frecuencia se sobrediagnostican.

En segundo lugar resultó afectado el aparato auditivo con un 16%, que resulta menor que en estudio previo referido en el que se reporta incidencia de 27%, lo que posiblemente sea debido a que se incluyen ano malías subjetivas como es el de "implantación baja de pabellones auriculares", que en nuestra serie únicamente las incluimos en la integración de síndromes bien reconocidos y no como malformación aislada.

Un 16% del total correspondió a las malformaciones múltiples de patrones reconocibles, siendo con mucho la trisomía 21 la más frecuente con un 12.3%, que es substancialmente mayor que lo reportado por Vega (39) de 1.73% y de Stevenson de 6.55%. El rango de edad materna en estos 10 casos de trisomía 21 estuvo entre 23 y 35 años, con promedio de 29.6 años, que coincide con lo encontrado por Armendares de 27.6 años.

De las 81 malformaciones, el 11.11% correspondieron al sistema nervioso central, que está dentro de lo encontrado por Vega y Hernández de 11.49% y 14% respectivamente.

En cuarto lugar obtuvimos las malformaciones superficiales del aparato digestivo, de las cuales el labio y/o paladar hendido está en primer término con 3.7% del total, discretamente menor al 4.5% de Vega. Fra ser y Calman señalan mayor incidencia de esta alteración en madres de

edad corta, sin embargo en nuestros 4 casos la edad materna promedio fue de 36 años.

Las demás malformaciones se pueden observar en las tablas VI, VII y VIII y consideramos no ameritan comentarios por la baja incidencia, debido en parte a lo pequeño de la muestra y a que se consideran malformaciones esporâdicas.

CONCLUSIONES

- 1 La incidencia de malformaciones congénitas externas en este estudio fue de 1.9% y tasa por mil de 19.50
- 2 Las tres malformaciones más frecuentes fueron polidactilia, trisomía 21 y apéndice preauricular. El sistema musculoesquelético fue el más afectado.
- 3 La edad materna, la consanguinidad parental, antecedente familiar de malformaciones, dificultad materna para concebir, tabaquismo materno y la ingesta de medicamentos durante el primer trimestre del embarazo no mostraron diferencias en el grupo de malformados y el control.
- 4 El sexo masculino fue el más afectado. La prematurez, el peso y talla baja tuvo mayor incidencia en el grupo de malformados. Un

edad corta, sin embargo en nuestros 4 casos la edad materna promedio fue de 36 años.

Las demás malformaciones se pueden observar en las tablas VI, VII y VIII y consideramos no ameritan comentarios por la baja incidencia, debido en parte a lo pequeño de la muestra y a que se consideran malformaciones esporâdicas.

CONCLUSIONES

- 1 La incidencia de malformaciones congénitas externas en este estudio fue de 1.9% y tasa por mil de 19.50
- 2 Las tres malformaciones más frecuentes fueron polidactilia, trisomía 21 y apéndice preauricular. El sistema musculoesquelético fue el más afectado.
- 3 La edad materna, la consanguinidad parental, antecedente familiar de malformaciones, dificultad materna para concebir, tabaquismo materno y la ingesta de medicamentos durante el primer trimestre del embarazo no mostraron diferencias en el grupo de malformados y el control.
- 4 El sexo masculino fue el más afectado. La prematurez, el peso y talla baja tuvo mayor incidencia en el grupo de malformados. Un

5% del grupo de malformados nació muerto y otro 5% murió en las primeras 12 horas de vida extrauterina.

5 El número promedio de gestación del grupo afectado fue de 3.2 y del control 2.7 La amenaza de aborto se encontró en el 30% del grupo de malformados y sólamente en 10% del control.

RECOMENDACIONES

- A Consideramos que el personal que atiende recién nacidos debe recibir entrenamiento especial en la detección oportuna de maj formaciones congénitas.
- B Es recomendable que en las salas de recién nacidos se lleve un registro adecuado de la incidencia de malformaciones congénitas.
- C Es importante que se divulgue el conocimiento de los factores potencialmente teratogénicos, tanto en personal relacionado con la promoción de la salud, como en la población en general.



5% del grupo de malformados nació muerto y otro 5% murió en las primeras 12 horas de vida extrauterina.

5 El número promedio de gestación del grupo afectado fue de 3.2 y del control 2.7 La amenaza de aborto se encontró en el 30% del grupo de malformados y sólamente en 10% del control.

RECOMENDACIONES

- A Consideramos que el personal que atiende recién nacidos debe recibir entrenamiento especial en la detección oportuna de maj formaciones congénitas.
- B Es recomendable que en las salas de recién nacidos se lleve un registro adecuado de la incidencia de malformaciones congénitas.
- C Es importante que se divulgue el conocimiento de los factores potencialmente teratogénicos, tanto en personal relacionado con la promoción de la salud, como en la población en general.



RESUMEN

En este estudio se realizó la detección de amiformaciones congénitas externas en 4,152 recién nacidos en el Hospital General Lic. Adolfo López Mateos, ISSSTE, en el período comprendido del 10. de Marzo de 1981 al 28 de Febrero de 1982. En total se detectaron 81 malformados, lo que representa el 1.9% y tasa por mil de 19.50 A cada malformado se le asignó el que nacía inmediatamente después como control. La amenaza de aborto, la prematurez, el peso y talla baja se consideran factores de riesgo en malformaciones. El sistema más afectado fue el musculoesquelético y las malformaciones más frecuentes fueron la polidactilia, trisomía 21 y apéndice preauricular.

ESTA TESIS NO SALE DE LA BIBLIOTECA

BIBLIOGRAFIA

- 1 Armendares, S.: Aspectos genéticos de las malformaciones congénitas. En: Díaz del Castillo E; Pediatría perinatal 2a ed México: Editorial Interamericana, 1981 84-107.
- 2 Armendares S. El abordaje clínico del niño con malformaciones congénitas. En: Temas selectos de pediatría clínica 1980; 2 (jul-dic) 2: 117-122:
- 3 Bardy AH, Hillesma VK, Teramo K, Granström ML: Teratogenic risks of antiepileptic drugs. British Medical Journal 1981; 283: 1405-06
- Brown KG, Hunt SM, Scholem R y cols: Beta-h-droxyisobutyryl coenzime A deacylase deficiency: A defect in valinae metabolism associated with physical malformations Pediatrics 1982; 70 (oct) 4: 532-38.
- 5 Carnevale A, Peña RA: Temas selectos de pediatría clínica 1980; 2(jul-dic) 2: 93-95 y 151-73
- 6 Cordero JF, Oakley GP, Greenberg F, James LM: Is benedectin teratogen? JAMA jan-81; 245 922): 2307-10
- 7 Diaz del Castillo E: Pediatria perinatal 2a ed México: Editorial Interamericana, 1981: 80-83.
- 8 Edmonds LD, Layde PM, James LM y cols: Congenital malformations surveillance two American systems. International Journal of Epidemiology 1981: 185-86.
- 9 Ericson A, Kallen B, Westerholm P: Cigarette smoking as etiologic factor in cleft lip and palate. Year Book of Obstetrics and Gymecology 1981: 185-86.
- 10 Evans RG, Newcombe H: Maternal smoking habits and congenital malformations. Year Book of Obstetrics and Gynecology 1981: 186-87:
- Fairweather DVI: Screening in pregnancy for congenital abnormality. British Journal of Hospital Medicine 1982: 601-607.
- 12 Gardner RJ, Clarkson JE: A Malformed child whose previously alcoholic mother had taken disulfiram. NZ J Med 1981: 25; 93 (680): 184-86.
- 13 Gibson GT, Collex DP, McMichael AJ, Hartsherne JM: Congenital anomalies in relation to the use of doxilamine/diciclomine and other antenatal factors. Med J Aust 1981; 1 (8): 410-14
- Gordon GB, Speilberg SP, Blake DA: Thalidomide teratogenesis: evidence for toxic drene metaoxide metabolite. Proc Matl Acad Sci USA 1981; 78 (4): 2545-48.
- Gouth JM, Reinisch NG, Simen WG, Gandelman KR: Prenatal expoure to prednisone in humans and animals. Year Book Obstetrics and Gynecology 1980: 208-209.



- Hanify JA, Metcalf P, Nobbs GL, Wersley KL: Aerial spraying of 2,4,5-T and human birth malformations: An epidemiological investigation. Science 1981: 212 (4492): 349-51.
- Hernández A, Corona RE, Martínez BC y cols: Factores Prenatales y defectos congénitos en una población de 7,791 recién nacidos consecutivos. Bol Med Hosp Infant Mex 1983; 40: 363-65
- 18 Hobbins JC, Berkowitz RL, Silverman R, Mahoney MJ: Ultrasound in diagnosis of congenital anomalies. Year Book of Obstetrics and Gynecology 1980:187-88
- Holmberg PC: Central nervous system defects in children born to mothers exposed to organic solvents during pregnancy. Year Book of Obstetrics and Gynecology 1981: 180-81.
- 20 Huffstadt AJC: Malformaciones congénitas. México: Editorial El Manual Moderno 1981: 1-3.
- 21 Jick H, Walker AM, Rathman KJ y cols: Vaginal spermicides and congenital disorders JAMA 1981: 245 (13): 1329-32
- Kalter H, Warkany J: Congenital malformations: Etiologic factors and their role in prevention. The New England Journal of Medicine 1983; 308(8): 224-30.
- 23 Majewski F: Alcohol embriopathy: some facts and especulations about patogenesis.
 Neurobehav Toxicol Teratol Summer 1981; 3 (2): 129-44.
- Miller E, Cradock-Watson JE, Pollock TM: Consequences of confirmed maternal rubella at successive stages of pregnancy. The Lancet 1982 (oct 9): 781-87.
- Morgan I: Metronidazole treatment in pregnancy Year Book of Obstetrics and Gynecology 1980: 208.
- 26 Mutchinick 0: Epidemiología de las malformaciones congénitas. En: Temas selectos de pediatría clínica. Serie de publicaciones científicas-DIF 1980: 2 (juidic) 2: 105-12.
- 27 Nagy R: Fetal hydantoin syndrome. Arch Dermatol 1981 (sept); 117: 593-95.
- Olegaard R, Sabel KG, Arenassen B y cols: Effects on child of alcohol abuse during pregnancy: Retrospective and prospective studies. Year Book of Obstetrics and Gynecology 1981: 186-187.
- 29 Paulsen GW: Teratogenic effects of anticonvulsants. Arch Neurol 1981: 38 (3): 140-43.
- Pruyn SC, Pholan JP, Buchanan GC: Long term propanolol therapy in pregnancy: Maternal and fetal outcome. Year Book of Obstetrics and Gynecology 1981: 187.



- 31 Savolainen E, Sakaela E, Saxen L: Teratogenic Hazardz of oral contraceptives analyzed in a national malformation register. Am J Obstet Gynecol 1981:140 (5): 521-24.
- 32 Schafer Al: Teratogenic effects of antileukemic chemoterapy. Arch Intern Med 1981; 141(4): 514-15.
- 33 Shapiro S, Slone D, Heinonen PO y cols: Birth defects and vaginal spermicides. Jama 1982; 247 (17): 2381-84.
- 34 Smith DW: Atlas de malformaciones somáticas en el niño. 2a ed. Barcelona: Editorial Jims, 1978.
- 35 Smith DW: Nomenclatura y clasificación de las malformaciones congénitas. En: Temas selectos de pediatría clínica. Serie de publicaciones científicas-DIF 1980; 2 (jul-dic) 2: 97-103.
- 36 Smithelis RW, Shepard S, Schorah CJ y cols: Possible prevention of neural tube defects by periconcepcional vitamines suplementation. Year Book of Obstetrics and Gynecology 1981. 179-80.
- 37 Torfs CP, Milkovich L, Van den Lerg BJ: The relationship between hormonal pregnancy tests and congenital defects anomalies Am J Epidemiol 1981; 113 (5): 563-74
- 38 Van Resenburg LJ: Major skeletal defects in the fetal alcohol syndrome. S Afr Med J 1981; 59 (19): 687-88.
- 39 Vega-Sánchez SM: Incidencia de anomalías congénitas en recién nacidos. Tesis recepcional. HG "Lic. Adolfo López Mateos", ISSSTE: 1979-1980.
- 40 Williamson RA, Karp LE: Azathioprine teratogenicity: Review of the literature and case report. Obstetrics and Gynecology 1981: 58 (2): 247-50.
- 41 Willhite CC: Congenital malformations induced by laetrile. Science 1982; 215: 1513-15.
- 42 Wilson JG, Brent RL: Are female sex hormones teratogenic? Am J Obstet Gynecol 1981; 141(567): 567-80
- Whitehead ED: Genital abnormalities and abnormal semen analyses in male patients exposed a diethyletilbestrol in utero. J. Urol 1981; 125 (1): 47-50.