

# MALFORMACIONES CONGENITAS DEL SISTEMA NERVIOSO CENTRAL

(Estudio clínico de 100 parejas)

DR. SAMUEL KARCHMER\*  
DR. RODOLFO ESTEVES\*\*  
DR. VELVL SHOR P.\*\*\*  
DR. MOISÉS WULFOVICH\*\*\*

**L**A IMPORTANCIA DE LAS malformaciones congénitas en general, queda de manifiesto si se considera que ocasiona aproximadamente la décima parte de las muertes registradas durante el primer mes de vida extra-uterina<sup>6,10,30</sup> no obstante, el problema es más ostensible si se tiene en cuenta la incapacidad parcial o total tanto física como social, de los productos que sobreviven. En los Estados Unidos, se considera que estos padecimientos son responsables del 10 al 20% de las muertes perinatales<sup>10</sup>. En nuestro medio<sup>1</sup>, la frecuencia de malformaciones congénitas durante el período comprendido entre 1958-1963 fue del 1.3%; sin embargo, estas cifras no son representativas de la incidencia real, ya que muchas se manifiestan después de varios meses o años del nacimiento y por ello se estudian en otros centros hospitalarios.

En términos generales, la frecuencia global de este problema manifestado al nacimiento se calcula que varía entre el 1 y 2.7%, constituyendo la mitad de los casos lesiones incompatibles con la vida<sup>18,28</sup>. De esta frecuencia, la mayor proporción está repre-

sentada por las malformaciones del sistema nervioso central<sup>18</sup>.

El motivo del presente trabajo lo representa el estudio clínico de los padres así como los factores ambientales que pueden intervenir como causas predisponentes o coadyuvantes en la génesis de las malformaciones mayores del sistema nervioso central, con el afán de contribuir al conocimiento de este problema.

## MATERIAL Y MÉTODO

Se estudiaron desde el punto de vista clínico y de laboratorio, en forma retrospectiva a los padres de 100 productos que nacieron con malformación congénita única o múltiple del sistema nervioso central. Se practicó historia clínica completa, destacando los antecedentes familiares y personales, administración de drogas, radiaciones, enfermedades infecciosas, etc., asimismo, se practicaron los siguientes estudios de laboratorio: Reacciones serológicas (V.D.R.L.), búsqueda de listeria monocitógenas y cuerpos de inclusión citomegálica, prueba de Sabin-Feldman (toxoplasmosis), curva de la tolerancia a la glucosa oral y reforzada con triamcinolona, dosificación de Iodo protéico y captación de Triyodotironina por los eritrocitos ( $T_2$ ).

\* Jefe de Servicio de Ginecología y Obstetricia. Profesor Adjunto del Curso de Especialista en Ginecología y Obstetricia. Div. del Doctorado U.N.A.M. I.M.S.S.

\*\* Médico Anatómo-patólogo.

\*\*\* Médico Gineco-obstetra.

Del Hospital de Gineco-Obstetricia No. 1 del I.M.S.S.

Para la valoración del trastorno metabólico glúcido se practicó:

- a) Curva de tolerancia a la glucosa standard (CTGS) para lo cual se utilizó dieta previa durante tres días con 300 gr. por kilo de peso "ideal". Las determinaciones se hicieron por el método de Somogyi-Nelson a las 0, 1, 2, 3, Hrs.
- b) Curva de tolerancia a la glucosa con triamcinolona (CTGT). Con los mismos lineamientos anteriores se administraron 11 y 1 hora antes de la sobrecarga de glucosa, 8 miligramos de triamcinolona (12 mg. por toma a los sujetos con peso arriba de 66 kg.).

El criterio para valorar las curvas de tolerancia fue el siguiente:

- a) Curva de tolerancia a la glucosa standard: *Normal*: cifras de glucosa por abajo de 100, 150, 110, 105 mgs. % a las 0, 1, 2, 3, hrs. *Anormal*: 2 ó más parámetros en o por arriba de las cifras mencionadas.
- b) Prueba de triamcinolona: *Anormal*: Dos o más parámetros en o por arriba de 115, 170, 135, 120 mgs. % a las 0, 1, 2, 3 hrs. respectivamente.

La función tiroidea fue estudiada mediante:

- a) Valoración clínica.
- b) Determinación de yodo protéico (técnica de Barker) con valores normales de 4 a 8 gamas %.
- c) Captación de triyodotironina marcada por eritrocitos ( $T_3$ ) (técnica de Hamolsky) con valores normales que oscilan entre 11 y 21%.

La investigación de toxoplasmosis se realizó con la prueba de Sabin Feldman. Por estudio citológico con técnica Papanicolau se investigó cuerpos de inclusión citomegálica en el epitelio de descamación bucal y urinaria.

La búsqueda de listeria monocitógenas fue practicada mediante cultivo en Agar sangre de la secreción cérvico vaginal; y la detección de sífilis por medio de la prueba de V.D.R.L.

Todos los estudios se realizaron en fecha inmediata al período puerperal del embarazo problema.

Aunque existen numerosas clasificaciones acerca de las malformaciones congénitas del sistema nervioso central<sup>14,28,29,31</sup>, para el estudio de este material clínico, se adoptó la clasificación de Ford modificada<sup>14</sup>:

- I. Anomalías asociadas con el cierre inadecuado de estructuras situadas en la línea media (anencefalia, espina bífida).
- II. Anomalías no asociadas con el cierre inadecuado de estructuras situadas en la línea media (microcefalia).
- III. Defectos desarrollados en el sistema de drenaje del líquido cefalorraquídeo (hidrocefalia).

#### ANÁLISIS DE LOS RESULTADOS

La distribución de las malformaciones del sistema nervioso central, fueron 60 casos de anencefalia, 17 de hidrocefalia, 21 con meningocele y/o espina bífida y dos más con microcefalia.

Todas las malformaciones del sistema nervioso central estudiadas, fueron únicas, a excepción de los casos de meningocele y/o espina bífida.

En el análisis de los antecedentes familiares de ambos cónyuges destacó en orden de importancia en la rama materna, obesidad en un 42%, diabetes y malformación congénita en el 24 y 15% respectivamente.

La mayor frecuencia de malformaciones del sistema nervioso central se observaron en mujeres con edades comprendidas entre los 20 y 30 años (42%) y con el antecedente de uno o dos partos.

FIGURA 1

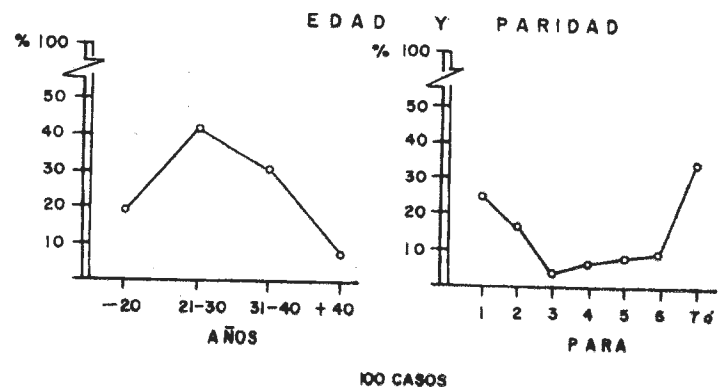


FIGURA 2

ANTECEDENTES OBSTETRICOS

	CASOS	%
ABORTO INMEDIATO ANTERIOR	15	15.0
TOXEMIA	5	5.0
MACROSOMIA	10	10.0
MUERTE FETAL INUTERO	3	3.0
MALFORMACION CONGENITA	5	5.0
CONSANGUINIDAD	1	1.0
AUMENTO EXAGERADO DE PESO	28	28.0
<u>DATOS CLINICOS ASOCIADOS</u>		
OBESIDAD (MAS DEL 10 % DEL PESO IDEAL)	60	60.0
POLIHIDRAMNIOS (CLINICO Y RADIOLOGICOS)	64	64.0
HIPOTIROIDISMO (CLINICO Y LABORATORIO)	5	5.0

Respecto a los antecedentes obstétricos y los datos clínicos observados durante el embarazo con malformación de las pacientes estudiadas, fue aparente que en el 15% de los casos existió el antecedente de un aborto anterior al embarazo problema. La obesidad en diferentes grados se observó con una frecuencia elevada (60%), por otra parte desde el punto de vista clínico el hecho más relevante fue la presencia de polihidramnios (64%). Figura No. 2.

En el 32% de las pacientes se obtuvo el dato positivo de administración de algún medicamento, por otra parte un 35% cursó con hipertermia durante el embarazo problema.

El antecedente de radiación se observó en 32 casos; a una sola paciente se le practicaron 6 placas radiográficas durante el 1er. trimestre, el resto de los estudios llevados a cabo durante el 2o. y 3er. trimestre fueron indicados principalmente para el diagnóstico o confirmación de polihidramnios y/o malformación fetal.

La edad del embarazo se muestra en la Figura No. 3, en donde se observa la incidencia elevada de prematuridad.

La frecuencia de distocia en el parto de productos con malformación congénita del sistema nervioso central fue muy baja (9%); por otra parte en los embarazos que cursaron con hidrocefalia el porcentaje de operación cesárea fue alto (24%).

Figura 3

EDAD DEL EMBARAZO

S E M A N A S	No. DE CASOS
28 — 35	37
36 — 40	53
41 — 42	6
43 ó MAS	4

En general el sexo predominante fue el femenino, en una proporción de 2:1. En concordancia con la elevada frecuencia de prematuridad, el 33% de los productos tuvieron un peso menor de 2,500 gr.; no obstante estos porcentajes son aproximados, ya que en el 38% el peso fue desconocido. Figura No. 4.

La mortalidad perinatal fue del 84%, el mayor número de productos que sobrevivieron fueron hidrocefálos.

Los resultados de las curvas de tolerancia a la glucosa simple y reforzadas con triamcinolona a ambos padres, muestran un alto índice de curvas alteradas en relación a la población general. Figura No. 5.

En la Figura No. 6 se incluyen los datos obtenidos de las pruebas de Sabin Feldman, V.D.R.L., inclusión citomegálica, listeria y pruebas de función tiroidea.

COMENTARIO

La evolución embriológica y la histogénesis tan compleja del sistema nervioso central, determina con relativa frecuencia su desarrollo anormal<sup>14,15,16,18</sup>; los factores causales, como en cualquier otra malformación congénita, pueden ser de origen genético o ambiental<sup>1,4,6,16,20,23</sup>. Los cambios de la constitución genética, en la gran mayoría, dan como resul-

FIGURA 4

PESO DE LOS PRODUCTOS

GRAMOS	No. DE CASOS
— 2000	9
2001 — 2500	24
2501 — 3999	25
4000 Ó MAS	4
DESCONOCIDO	38

FIGURA 5

CURVA DE TOLERANCIA A LA GLUCOSA

MATERNAS (100 CASOS)

	NORMAL	SOSPECHOSA	ALTERADA
CTGS <sup>x</sup>	86	3	11
CTGT <sup>xx</sup>	33	16	51

PATERNAS (50 CASOS)

	NORMAL	SOSPECHOSA	ALTERADA
CTGS <sup>x</sup>	45	1	4
CTGT <sup>xx</sup>	29	5	16

<sup>x</sup> SIMPLE  
<sup>xx</sup> REFORZADA CON TRIAMCINOLONA

tado anomalías fetales que no guardan relación con la frecuencia embriológica del desarrollo; otro grupo, puede estar claramente relacionado con un agente ambiental definido, tales como enfermedades virales, radiaciones, etc., que tienen especificidad cronológica dependiendo de la etapa evolutiva de de-

arrollo embrionario, sobre todo, durante las primeras fases en que la diferenciación es más activa<sup>4,6,7,9,26,32</sup>.

No obstante, el grupo más numeroso de malformaciones congénitas, representa el resultado de una intervención compleja entre factores genéticos y am-

	No. DE CASOS	
	POSITIVA	NEGATIVA
PRUEBA DE SABIN-FELDMAN	16 <sup>x</sup> - 8 <sup>xx</sup>	76
V D R L	—	100
INCLUSION CITOMEGALICA	4	96
LISTERIA MONOCYTOGENES	—	100
IODO PROTEICO Y CAPT. T <sub>3</sub>	5 <sup>xxx</sup>	95

x TITULOS < 1:32  
 xx TITULOS > 1:32  
 xxx SUGESTIVAS DE HPOTIROIDISMO

FIGURA 6

bientales de límites poco precisos, ocasionando el que los factores etiológicos de una gran parte de las malformaciones congénitas permanezca aún en el terreno de la especulación<sup>10,28</sup>.

La malformación más frecuente observada en nuestro medio la constituyó la anencefalia (60%), seguida de la espina bífida (32%), hidrocefalia (21%) y microcefalia (2%); sin embargo, debemos anotar que muchos casos de hidrocefalia son diagnosticados algún tiempo después del nacimiento, por lo cual nuestra frecuencia no es real. La mayor parte de los autores<sup>5,19,36</sup> están de acuerdo en considerar a la espina bífida y la anencefalia como las malformaciones del sistema nervioso central más frecuentes, sin embargo, autores norteamericanos<sup>2,12</sup> han encontrado una mayor frecuencia de espina bífida en relación con la anencefalia, además de una alta incidencia de hidrocefalia. En términos generales, existe acuerdo en que la anencefalia es más frecuente en la estación de invierno, que su incidencia aumenta de sur a norte y es muy común en regiones como Irlanda y Escocia, predominando en las zonas urbanas<sup>2,3,11,12,18,22,27,36</sup> posiblemente por existir una mayor concentración de población que predispone a las madres gestantes al contagio de enfermedades virales o infecciosas; no obstante, el estudio de estos casos aún está lejos de su comprobación<sup>11,14,18,20</sup>.

En términos generales<sup>4,11,13</sup>, dentro de los antecedentes médico-obstétricos frecuentes en los cónyuges que tuvieron un feto con malformación del sistema nervioso central, se encuentran a menudo el de una malformación previa, diabetes y obesidad; lo mismo puede decirse respecto a la gesta, paridad y número de embarazos. Alter<sup>2,3</sup>, afirma que las malformaciones se presentan principalmente en el primero, cuarto y después del sexto embarazo; Avezzu<sup>5</sup> ha observado que son más frecuentes hasta en un 40% en las primíparas que en las secundíparas y así sucesivamente; considerando con más desventaja a la primigrávida que a la gran múltipara al tomar en cuenta una misma edad para ambas.

Ashley Montagu<sup>4</sup>, Milhaw<sup>25</sup> y Bodmer<sup>8</sup> aceptan que exceptuando a las primigestas en las malformaciones del sistema nervioso central, la influencia más que la gesta o paridad, depende de la edad materna; pues existen evidencias<sup>4</sup> de que ésta representa un factor importante en el desarrollo fetal, por otro lado, es más significativa la edad materna que la paterna<sup>25</sup>. En nuestro estudio el 42% de los casos, ocurrió en madres cuya edad fluctuaba entre los 20 y 30 años, dato diferente al reportado por Ashley Montagu<sup>4</sup>; sin embargo, el 31% eran pacientes mayores de 31 años y el 8% mayores de 40 años.

Algunas estadísticas<sup>2,4,22</sup> demuestran que la pareja que ha tenido un producto malformado presenta mayor probabilidad de tener un segundo hijo con malformación congénita. En nuestra serie en el 6.6% de los casos existía el antecedente de anomalía fetal previa y en el 15.0% el de aborto previo; esto ha sido confirmado por Alter y otros investigadores<sup>2,3</sup>. Las observaciones anteriores presuponen la posibilidad en la existencia de factores maternos o paternos que determinan la recurrencia de las malformaciones fetales, y no obstante el que éstos sean desconocidos, están muy lejos de influencias causales.

La consanguinidad no pareció tener una significación en nuestra casuística, sin embargo ha sido reportada en otras investigaciones<sup>2,25,32</sup>.

Existe acuerdo general en afirmar que en las malformaciones del sistema nervioso central es frecuente observar la asociación de polihidramnios<sup>11,28</sup>; este hecho se ha querido atribuir en la anencefalia a defectos de la deglución fetal<sup>28,30</sup> aunque su fisiopatología es aún desconocida en nuestra casuística esta asociación se encontró en el 64%, cifra similar a las observadas por Comenford<sup>11</sup> Wei<sup>36</sup> y Potter<sup>28</sup>. La frecuencia de esta complicación del embarazo en la espina bífida e hidrocefalia es menor<sup>11,28</sup>.

El antecedente de administración de medicamentos durante el embarazo es de muy difícil valoración en nuestro medio por las condiciones socioeconómicas y culturales de nuestras pacientes en donde la automedicación es la regla, no obstante en el 14% de los casos fue positivo (no se incluyó vitaminoterapia); el efecto teratogénico de medicamentos específicos se ha demostrado sobre todo cuando la droga es administrada en épocas tempranas de la gestación<sup>5,20</sup>.

Experimentalmente existen estudios<sup>7,9,20,21</sup> que demuestran que las radiaciones pueden producir malformaciones congénitas si se aplican en la época de organogénesis, esto mismo puede comentarse en relación a las infecciones con hipertermia. Cabe destacar que no es posible a la luz de los conocimientos actuales establecer una relación causa efecto.

La frecuencia de inmadurez y prematurez fetal es alta, lo cual ha sido confirmado por Comenford<sup>11</sup> Vanella<sup>35</sup> Vanden Berg y Yerushalmy<sup>34</sup>, no obs-

tante se ha sugerido que los productos anencéfalos tienen tendencia a ser postmaduros<sup>11</sup>. Algunos investigadores estudiando la relación entre el desarrollo fetal, la morbimortalidad y la frecuencia de malformaciones congénitas concluyen que el desarrollo intrauterino de los productos malformados es más lenta que los normales debido probablemente a insuficiencia placentaria<sup>16,23,34</sup>. De lo anterior se concluye la necesidad de investigar anomalías fetales en productos inmaduros o prematuros.

Creemos pertinente mencionar de acuerdo con lo observado por Conway<sup>12</sup> que la anencefalia es más frecuente en el sexo femenino en una proporción de 3 a 1; a propósito de la espina bífida la frecuencia en nuestro estudio fue del 59.4% para el sexo masculino y 40.6% para el femenino. En el caso de la hidrocefalia existen cifras variables en la literatura<sup>12,28,31</sup> siendo en la presente comunicación para el sexo femenino de 71.4% y 9.5% para el masculino.

En la práctica, es difícil establecer el papel de los factores nutritivos en la producción de malformaciones congénitas<sup>17,34</sup>.

Van Den Berg<sup>34</sup> no encontró ninguna relación entre las deficiencias nutricionales y las malformaciones congénitas, no obstante, existen estudios experimentales así como estadísticos<sup>1,2,3,5</sup>, que sugieren una mayor frecuencia de estas alteraciones fetales sobre todo cuando la deficiencia de proteínas es importante.

La parasitosis por toxoplasma gondii en el adulto es asintomática, sin embargo es capaz de pasar la barrera placentaria dando lugar en el producto a hidrocefalia, coriorretinitis, calcificaciones intracerebrales, microcefalia, etc.<sup>1</sup>. Un título elevado en la prueba de Sabin Feldman (más de 1:32) generalmente indica parasitosis reciente y es en esta condición cuando la transferencia placentaria es posible; cerca del 30 a 40% de los individuos en nuestro medio dan títulos positivos considerándolos como portadores asintomáticos. En el presente estudio se encontró una frecuencia baja en el número de pacientes con la prueba de Sabin Feldman positiva, así como también títulos bajos de anticuerpos circulantes. Las determinaciones encaminadas a la búsqueda de listeria monocytógenes y cuerpos de inclusión citomegálica y Lues no ofrecieron datos concluyentes<sup>24</sup>.

El trastorno metabólico glúcido (Diabetes y prediabetes) aumenta la frecuencia de malformaciones congénitas<sup>13,33</sup>; no conociéndose en la actualidad la fisiopatología del proceso; no obstante diversas estadísticas<sup>13,20,33</sup> demuestran que el correcto manejo del trastorno metabólico es capaz de disminuir la frecuencia de anormalidades fetales. En nuestra casuística la curva de tolerancia a la glucosa oral demostró alteración en el 11% de las madres estudiadas y en la curva de tolerancia a la glucosa con triamcinolona en el 51% de los casos; debe anotarse esta última prueba aún en fase experimental. En el caso del padre se encontró un índice ligeramente elevado de alteración en estas pruebas sin que se pueda precisar en el momento actual el valor de este hallazgo.

Se encontraron desde el punto de vista del laboratorio en el 5% de las pacientes, pruebas bajas de función tiroidea, todas ellas sin llegar a ser de consideración, por lo cual no es posible establecer ninguna correlación con la frecuencia de malformaciones del sistema nervioso central.

Por todo lo anteriormente señalado y en el momento actual, es imposible determinar qué factor es el responsable en un momento dado de una malformación congénita del sistema nervioso central del feto humano; sin embargo tanto el presente análisis como muchos reportes a este respecto, sugieren que existen factores múltiples que al interrelacionarse adquieren una gran importancia en la génesis

de tales anomalías, haciendo necesario proseguir las investigaciones sistemáticas de toda pareja que haya tenido la desgracia de engendrar un producto con malformación congénita con la tendencia finalista de aplicar medidas profilácticas.

#### RESUMEN Y CONCLUSIONES

Se estudiaron desde el punto de vista clínico y de Laboratorio, en forma retrospectiva, a los padres de 100 productos que nacieron con malformación congénita única o múltiple del sistema nervioso central. La malformación más frecuente observada fue la anencefalia (60%), seguida de espina bífida, hidrocefalia y microcefalia.

Las malformaciones fueron más frecuentes en la segunda y tercera décadas de la vida de la madre; así como en las primeras gestaciones que en las grandes multíparas.

No fueron importantes los antecedentes de administración de drogas, radiaciones, padecimientos febriles, consanguinidad; asimismo se encontró una baja frecuencia de toxoplasmosis, cuerpos de inclusión citomegálica, listeriosis, hipotiroidismo y lues.

Se encontró una elevada proporción de trastorno metabólico glúcido, sobre todo en la prueba reforzada con triamcinolona.

Se concluye que existen múltiples factores que al interrelacionarse adquieren importancia en la génesis de tales anomalías.

#### REFERENCIAS

1. AGUAYO, P. A., MACHAIN, A. E., ESTRADA, V. A., GARCIA, M. P.: *El problema de las malformaciones congénitas en el H.G.O.* No. 1 del I.M.S.S. Memoria de la I Jornada Médica Bienal del H.G.O. No. 1 págs. 465-8. 1964.
2. ALTER, M.: *Anencephalus, hidrocephalus and spina bifida*, *Epidemiology*. Arch. Neurol. (Chicago). 7:411-22. 1962.
3. ALTER, M.: *Anencephalic births in a northern and southern community*, Am. J. Dis. Child. 106:536-44. 1963.
4. ASHLEY MONTAGU, M. F.: *Prenatal Influences*. Charles C. Thomas, 1962.
5. AVEZZU, G., VINVI, G. W.: *Malformazioni fetali e possibili riferimenti a cause teratogene diverse*. Studio clinico-statistico di n. 162 casi asservati presso la clinico-ostetrico ginecologica "L. Mangiagalli" durante el quinquennio 1960-4, Ann. Ostet. Ginec. (Milano). 88: 49-72. 1966.
6. BENAVIDES, L.: *Enfoque epidemiológico de las malformaciones congénitas*. Bol. Med. Hosp. Inf. 16:237-57. 1959.
7. BISHOP, P. A.: *Efectos teratogénos de la radiación*. Clinicas Obstétricas y Ginecológicas. 631-40, Septiembre de 1966.
8. BODMER, W. F.: *Effects of maternal age on the incidence of congenital abnormalities in mice and men*. Nature (London). 190:1134-5. 1961.

9. BRILL, A. B.: *Radiation and congenital malformations*. Am. J. Obstet. Gynec. 90:Suppl.: 1149-68. 1964.
10. CARRINGTON, E. R.: *Perspectivas cambiantes de la teratogénesis humana*. Clinicas Obstétricas y Ginecológicas. 595-7. 1966.
11. COMENFORD, J. B.: *Pregnancy with anencephaly*. Lancet. 1:679-80. 1965.
12. CONWAY, H.: *Congenital anomalies reported on birth certificates in N. Y. City 1952 to 1962 inclusive*. New York, J. Med. 65:1078-90. 1965.
13. DUNN, P. M.: *Congenital malformation and maternal diabetes*. Lancet, 2:644-5. 1964.
14. FORD, F. R.: *Diseases of the Nervous System in Infancy, Childhood and Adolescence*. 5a. ed. Charles C. Thomas 1966.
15. GARDNER, W. J.: *Embryologic origin of spinal malformation*. Acta Radiol. (Stocholm). 5:1013-23. 1966.
16. GRUENWALD, P.: *Mecanismos del desarrollo embrionario anormal*. Clinicas Obstétricas y Ginecológicas. 599-608. Septiembre de 1966.
17. HOLT, L. E., McINTOSH, R., BARNETT, H. L.: *Pediatrics*. 13a. ed. Appleton Century Crofts, Inc. 1962.
18. KALTER, H.: *Congenital malformations of the central nervous system*. Am. J. Clin. Nutr. 12:264-74. 1963.
19. KOLAH, P. J.: *Congenital malformations and perinatal mortality in Bombay*. Am. J. Obstet. Gynec. 97:400-6. 1967.
20. LOCK, R. F.: *Human Congenital anomalies. Some current concepts*. Obstet. Gynec. 20:867-73. 1962.
21. MANJARREZ, G. H.: *Aspectos del problema de la radiación ionizante en la vida intrauterina*. Ticitl. 1:21-5. 1965.
22. MARCUS, M. B., BRANDT, M. L.: *Anencephaly. Report of two cases and review of the literature*. Obstet. Gynec. (N. Y.) 15:730-4. 1960.
23. McINTOSH, R., MERRIT, K. K.: *Incidence of congenital malformations. Study of 5,964 pregnancies*. Pediatrics. 14:505. 1954.
24. MEDEARIS, Jr. D. N.: *Observations concerning human cytomegalovirus infection and disease*. Bull. Johns Hopkins Hosp. 114:181-211. 1964.
25. MILHAM, S. Jr., GITTELSON ALAN, M.: *Parental age and malformations*. Hum. Biol. 37:13-22. 1965.
26. MOLOSHOK, R. E.: *Peligro fetal concomitante con infecciones generales maternas*. Clinicas Obstétricas y Ginecológicas. 609-22. 1966.
27. PLEYDELL, M. J.: *Anencephaly and other congenital abnormalities. An epidemiological study in Northamptonshire*. Brit. Med. J. 5169:309-15. 1960.
28. POTTER, E. L.: *Pathology of the fetus and Infant*. 2a. ed. Year Book Medical Publishers. 1961.
29. POTTER, E. L.: *Classification and Pathology of congenital abnormalities*. Amer. J. Obstet. Gynec. 90: Suppl: 985-93. 1964.
30. PRITCHARD, J. A.: *Deglutition by normal and anencephalic fetuses*. Obstet. Gynec. 25:289-97. 1965.
31. SCHAFFER, A. J.: *Diseases of the Newborn*. 2a. ed. Saunders Co. 1965.
32. SHAPIRO, S., ROSS, L. J., LEVINE, H. S.: *Relationship of selected prenatal factors to pregnancy outcome and congenital anomalies*. Am. J. Pub. Health. 55:268-282. 1965.
33. TORRES, I. H. y Col.: *Trascendencia del buen control de la diabetes durante la gestación*. Gin. Obst. 21: 1051-71. 1966.
34. VAN den BERG, B. J., YERUSHALMY, J.: *The relationship of the rate of intrauterine growth of infants of low birth weight to mortality, morbidity, and congenital anomalies*. Pediatrics. 69:531-45. 1966.
35. VANELLA, L. M.: *Malformaciones congénitas*. Arch Pediat Urug. 36:19-25. 1965.
36. WEI, P. Y.: *Congenital malformations, specially anencephalia, in Taiwan*. Amer. J. Obstet. Gynec. 91:870-6. 1965.