

Defectos congénitos y su relación con los factores medio-ambientales y socio-económicos

Congenital defects and their relationship with environmental and socio-economic factors

Damarys Fernanda Toranzo Leyva¹ (toranzoleyva@ltu.sld.cu) (<https://orcid.org/0000-0002-0181-0609>)

Eliana Gutiérrez Batista² (elianagutierrez@nauta.cu) (<https://orcid.org/0000-0002-1291-6169>)

Resumen

Se realizó un estudio de los defectos congénitos hasta la etapa prenatal con el objetivo de describir su relación con los factores medio ambientales y socio-económicos. El concepto, las causas de los defectos congénitos, las características relevantes del período crítico del desarrollo embrionario, el diagnóstico prenatal. Los defectos congénitos tienen una amplia representación en la clínica pediátrica y, en la actualidad, son motivo muy frecuente de debate en la bibliografía médica mundial, con especial atención a su etiología, ya que en el 90% de los casos se desconoce su patogenia. Consideramos que es de vital importancia el conocimiento sobre el diagnóstico de los defectos congénitos en nuestro medio ya que mediante esto se puede ampliar la información que tenemos sobre los mismos, realizar un diagnóstico más temprano y disminuir de alguna manera el efecto negativo en la morbilidad y mortalidad de estos niños.

Palabras claves: defectos congénitos y factores de riesgo.

Abstract

A study of congenital defects up to the prenatal stage was carried out with the aim of describing their relationship with environmental and socio-economic factors. The concept, causes of congenital defects, relevant characteristics of the critical period of embryonic development, prenatal diagnosis. Congenital defects are widely represented in the pediatric clinic and are currently a very frequent subject of discussion in the world medical literature, with special attention to their etiology, since in 90% of the cases their pathogenesis is unknown. We consider that it is of vital importance to have knowledge about the diagnosis of congenital defects in our environment, since this will allow us to increase the information we have about them, to make an earlier diagnosis and to diminish in some way the negative effect on the morbidity and mortality of these children.

¹ Máster en Enfermedades Infecciosas. Especialista en MGI. Doctora en Medicina. Profesora Instructora. Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Cuba.

² Máster en Salud Bucal Comunitaria. Especialista en EGI. Doctora en Medicina. Profesora Asistente. Universidad de Ciencias Médicas de Las Tunas. Cuba.

Key words: congenital defects and risk factors.

Comportamiento de los defectos congénitos a nivel mundial y su relación con los factores medio ambientales

Los defectos congénitos se producen por alteraciones en el desarrollo morfológico, estructural o molecular del feto, e interfieren con el proceso de adaptación a la vida extrauterina. Son anomalías estructurales o funcionales, presentes desde el momento del nacimiento; originadas por mutaciones genéticas (genómicas, cromosómicas o génicas), por factores ambientales, o por interacción de ambos. Son responsables directos o indirectos de una alta proporción de muertes peri natales o infantiles, en tanto dejan secuelas graves, repercusiones emocionales y económicas en la familia.

Los trabajos referidos al tema de los defectos congénitos, abordan desde la teoría la manera en que debe ser evaluados. Un ejemplo de ello es el artículo que aparece en la serie de *A survey of congenital reproductive abnormalities in rams in abattoirs in South west England. Reproduction In Domestic Animals* que establecen el siguiente comentario:

En la prevalencia exacta de los defectos congénitos es difícil de establecer debido a la gran diversidad de los defectos y a que algunos causan muerte precoz por lo que no son diagnosticados y escapan de una especializada evaluación clínica. Se estima que un 20% de los defectos congénitos son de origen hereditario, otro 20% causado por factores ambientales como las infecciones maternas y la administración o el consumo de drogas o de medicamentos durante el embarazo, otro 60% no es posible definir la causa. (2014, p. 742)

En general, parte de la sociedad no es del todo consciente de que muchas enfermedades congénitas (alguna incluso puede causar la muerte del feto) pueden ser producidas por estilos de vida poco saludables. Nos parece necesario concienciar a la población de este hecho puesto que en muchas ocasiones esto es consecuencia de la dificultad que tienen muchas personas para acceder a los recursos que podrían paliar estas enfermedades. Aproximadamente un 10% de los productos de todas las gestaciones que den lugar al aborto de un embrión, a un nacido muerto o aun nacido vivo, son portadores de un defecto morfológico congénito de tipo gravedad variable.

Los estudios epidemiológicos de base poblacional constituyen una herramienta de vital importancia para conocer la magnitud real de la patología de origen prenatal y valorar la eficacia de los mecanismos de prevención y diagnóstico de la misma. Luego de la impactante experiencia de los efectos del uso de la Talidomida, fármaco empleado durante el embarazo para controlar la hiperémesis y que produjo efectos teratogénicos importantes en los fetos de las que los consumieron se ha desarrollado un sistema de monitoreo sobre la aparición de anomalías congénitas en recién nacidos en diferentes regiones del mundo.

Las malformaciones congénitas son el resultado de dos factores en mutua relación: el acervo genético y los factores ambientales. En la primera mitad del siglo XX, la mortalidad por enfermedades infecciosas, metabólicas y nutritivas disminuyó debido a

los modernos procedimientos terapéuticos y las malformaciones congénitas adquirieron una mayor importancia.

La reducción de la mortalidad infantil en el mundo debido a malformaciones congénitas ha sido uno de los objetivos trazados por los organismos internacionales (Organización Mundial de la Salud, Organización Panamericana de la Salud, Fondo de Naciones Unidas para la Infancia) desde su creación. La Organización Mundial de la Salud (OMS) señala que entre 4 y 6 % de los niños nacen con malformaciones.

Los defectos congénitos se encuentran entre las diez principales causas de mortalidad infantil en México y representan cerca del 10% de estas. La frecuencia de defectos al nacimiento varía del 3% al 5% en los recién nacidos vivos, pero aumenta si se consideran los óbitos y abortos. Las cardiopatías congénitas ocupan el primer lugar.

Las autoras consideran necesarios tener en cuenta la clasificación de los defectos congénitos que aparece en la investigación realizada por Amadan, Paul, Morton, Peacock y Greenough (2014) exponen:

Los defectos congénitos se clasifican en aisladas y múltiples: las primeras representan un peligro para la vida del paciente, requieren tratamiento quirúrgico o estético y en el peor de los casos provocan la muerte; las segundas, son pequeños defectos morfológicos que no tienen repercusiones serias para la vida del neonato desde el punto de vista médico, quirúrgico o estético y su valor radica en que sirven como indicador para la búsqueda de malformaciones mayores. (p. 333)

El 50% de las malformaciones congénitas pueden prevenirse y constituye un principio de responsabilidad moral para las autoridades sanitarias, para la sociedad y especialmente para los profesionales de la salud, estar informados y actuar en consecuencia. La otra mitad es de causa desconocida y en este punto la investigación es fundamental para mejorar la prevención.

En Cuba los defectos congénitos ocupan uno de los primeros lugares como causa de mortalidad infantil, por lo que representan un importante problema de salud, la incidencia oscila entre 11,3 y 21% en las diferentes provincias, y las más comunes resultan las del sistema nervioso central, las cardíacas, las renales y las digestivas. Esto indica la importancia de su diagnóstico prenatal para tomar decisiones tempranas. Por esta razón, este artículo tiene como objetivo describir la relación de los defectos congénitos con los factores medio ambientales y socio-económicos.

Relación de los defectos congénitos con los factores socioeconómicos

La OMS determinó que no es posible encontrar la causa concreta de casi el 50% de las enfermedades congénitas, sin embargo, sí que se puede establecer una clasificación al agruparlas por los factores de riesgo que pueden provocarlas.

Un factor de riesgo se define como aquel que directa o indirectamente contribuye a que se modifique el desarrollo normal del feto, el estado materno o ambos, y su importancia radica en que según se avance en el conocimiento de los factores de riesgo que

permitan acciones preventivas eficaces, los daños a la salud ocurrirán en menor número y consecuencia. (Yiin, Tang y Tan, 2014, p. 860)

En Cuba los defectos congénitos ocupan uno de los primeros lugares como causa de mortalidad infantil, por lo que representan un importante problema de salud, la incidencia oscila entre 11,3 y 21% en las diferentes provincias, y las más comunes resultan las del sistema nervioso central, las cardíacas, las renales y las digestivas. El resultado del estudio psicosocial de las personas con discapacidades físico motoras, visuales, auditivas, mentales, orgánicas, viscerales y mixtas realizado en nuestro país durante los años 2001-2002, aportó una tasa nacional para estos defectos de 3,26 por cada 100 habitantes y la provincia Las Tunas mostró una tasa de 3,60 por encima de la media nacional.

En el momento actual, el Registro Cubano Prenatal de Malformaciones Congénitas (RECUPREMAC) que se desarrolla en las principales maternidades del país, al que están incorporadas tres de nuestra provincia. Este es el único sistema de vigilancia epidemiológica de anomalías congénitas existente, con metodología que permite comparar nuestras frecuencias con la de los restantes países del mundo.

Factores socio-económicos y demográficos

Se calcula que aproximadamente un 94% de las anomalías congénitas graves se producen en países de ingresos bajos. En estos las mujeres a menudo carecen de acceso suficiente a alimentos nutritivos y pueden tener mayor exposición a agentes o factores que inducen o aumentan la incidencia de un desarrollo prenatal anormal, en especial el alcohol y las infecciones.

Otro factor de riesgo determinante es el nivel educacional de los padres, a mayor educación de la madre existe un menor riesgo de que el recién nacido presente malformaciones graves. Esta relación posiblemente se deba a determinantes sociales que hacen que la mujer con mayor educación tenga un mejor nivel socio-económico y cultural que podría influir en un mayor acceso a la salud o hábitos de vida más saludables.

Existe relación entre determinantes sociales tales como nivel socioeconómico y educación, y el nivel de salud de las personas. Un estudio analizó que el riesgo de morir desde el nacimiento hasta los 2 años de edad en 13 países de América Latina está en relación con la educación de la madre, desciende a medida que la educación de esta aumenta.

En estudios realizados por Ares y otros (2018) plantea:

Aunque los ingresos bajos pueden ser un determinante indirecto, las anomalías congénitas son más frecuentes en las familias y países de ingresos bajos. La edad materna avanzada también incrementa el riesgo de algunas alteraciones cromosómicas, como el síndrome de Down, mientras que el riesgo de determinadas anomalías congénitas del feto aumenta en las madres jóvenes. (p. 815)

Estado nutricional de la madre

Es de gran importancia la correcta alimentación en las gestantes ya que el adecuado estado nutricional determina un desarrollo prenatal normal. La disponibilidad de diferentes micronutrientes puede resultar en alteraciones en la metilación del ácido desoxirribonucleico (ADN) y la modificación de las histonas, y provocar desregulación en la expresión de los genes que programan el desarrollo corporal. Se ha encontrado que una carencia de ácido fólico (AF) en la dieta preconcepcional y durante el embarazo, produce mutaciones genéticas que se traducen en malformaciones congénitas.

La ocurrencia de defectos congénitos puede estar asociada con la edad avanzada de los padres, consanguinidad y el bajo peso al nacer. Cuando existe una exposición materna a factores ambientales de tipo nutricionales, durante la gestación esta puede influir negativamente en el desarrollo embriológico y modular su fenotipo, aun sin afectar su secuencia normal de nucleótidos, mediante diferentes mecanismos epigenéticos.

Estudios realizados por Jatin y Vyas (2017) arrojaron que:

Las carencias de yodo y folato, el sobrepeso y enfermedades como la diabetes mellitus están relacionadas con algunas anomalías congénitas. Por ejemplo, la carencia de folato aumenta el riesgo de tener niños con defectos del tubo neural. Además, el aporte excesivo de vitamina A puede afectar al desarrollo normal del embrión o del feto. (p. 121)

Factores ambientales

En cuanto a la etiología de los factores de riesgos es importante mencionar que los factores ambientales ocupan un lugar importante en relación con la aparición de los defectos congénitos. La exposición durante el embarazo a drogas como la talidomida, alcohol, cigarros, algunas sustancias químicas y exposición a altas dosis de radiaciones están implicadas en la aparición de malformaciones congénitas.

En la investigación realizada por Ares y otros (2018) encontró:

La exposición materna a determinados plaguicidas y otros productos químicos, así como a ciertos medicamentos, al alcohol, el tabaco, los medicamentos psicoactivos y la radiación durante el embarazo, pueden aumentar el riesgo de que el feto o el neonato sufra anomalías congénitas. El hecho de trabajar en basureros, fundiciones o minas o de vivir cerca de esos lugares también puede ser un factor de riesgo, sobre todo si la madre. (p. 810)

Existe una asociación bien documentada entre la ingestión de alcohol durante el embarazo y la aparición del síndrome alcohólico fetal (SAF), caracterizado por alteraciones faciales y en el comportamiento, así como retraso mental. Otras irregularidades donde se incluyen defectos cardíacos, genitourinarios, hemangiomas, defectos nerviosos y cráneo-faciales también se han asociado con el consumo de alcohol.

En los últimos años, numerosos autores han examinado los posibles efectos teratogénicos del consumo de tabaco durante el embarazo. El cigarrillo específicamente, contiene al menos 55 elementos carcinogénicos, esto resulta de la formación de epóxidos reactivos químicos, que tienen el potencial de iniciar o promover la mutagénesis, carcinogénesis, o teratogénesis.

Carlson (2014) demostró:

La nicotina produce constricción de los vasos sanguíneos materno-fetales por tanto conduce a una hipoxia crónica que afecta el crecimiento celular adecuado y puede influir negativamente en el desarrollo mental. Varios autores reportan disminución del volumen del encéfalo en lactantes prematuros hijos de madres fumadoras. (p. 136)

En estudios realizados sobre factores de riesgo relevantes asociados a las malformaciones congénitas en la provincia Cienfuegos quedó demostrado que el hábito de fumar y la ingestión de alcohol constituyeron uno de los principales factores desencadenantes de los defectos congénitos, lo que coincide con el estudio realizado por el Centro Provincial de Genética Médica Villa Clara. Hospital Pediátrico "José Luis Miranda" donde la presencia de hábitos tóxicos en las mujeres fue igualmente un importante factor de riesgo asociado a las MC en su descendencia, con un riesgo 5,4 veces mayor que las mujeres que no estuvieron expuestas.

Canals, Cavada y Nazer (2014) en su estudio realizado en Chile expresaron:

La exposición de la mujer a radiaciones, tanto dentales como de tórax y abdomen (factores físicos), demostró ser un factor de riesgo importante. Es por esto que se deben extremar las precauciones al realizar este tipo de procedimientos en mujeres en edad fértil. (p. 1431)

En este estudio hacemos referencia a algunos defectos congénitos y su relación con los factores de riesgos.

Las cardiopatías congénitas (CC) son todas las malformaciones cardíacas que están presentes en el momento del nacimiento y que se producen como consecuencia de alteraciones en la organogénesis. Suelen ser producidas por alteraciones de una estructura normal en el proceso embrionario y por falta de crecimiento de esa estructura más allá de alguna fase temprana del desarrollo embrionario o fetal; a su vez, los patrones aberrantes del flujo, creados por el defecto anatómico, influyen en el desarrollo estructural y funcional del resto de la circulación.

Las pérdidas fetales tempranas frecuentemente son resultado de defectos cardíacos congénitos o defectos cromosómicos asociados a defectos cardíacos congénitos. Es por esta razón que la verdadera incidencia en el feto se ha reportado cinco veces más. Estas anomalías son las más severas y comunes encontradas en los recién nacidos y su mortalidad se encuentra en 27% x 1000 recién nacidos y producen más de la mitad de las defunciones que ocurren en niños por defectos congénitos. Es difícil detectar en el feto algunas lesiones estructurales del corazón, pero casi todas pueden ser halladas con una exploración minuciosa.

Dentro de los principales defectos congénitos cardiovasculares se encuentran la comunicación interauricular, la comunicación interventricular, la comunicación auriculoventricular, así como el conducto arterioso permeable y la coartación de la aorta.

Tabla 1 Factores de riesgo perinatales en madres de fetos con defectos congénitos del sistema cardiovascular. Las Tunas años 2018- 2020

Factores de riesgos	No	%
Enfermedades crónicas maternas	15	7,0
Enfermedades infecciosas maternas	36	16,9
Edad materna menos de 19 años	22	10,3
Edad materna mayor de 35 años	17	8,0
Antecedentes de malformaciones familiares	14	6,6
Antecedentes de amenaza de aborto	70	32,9
Exposición a teratógenos	15	7,0
Malnutridas por exceso o por defecto	24	11,3

Fuente: Registro Cubano Prenatal de Malformaciones Congénitas (RECUPREMAC): CPGM. Las Tunas.

En la provincia Las Tunas, los factores de riesgo que más influyeron fueron los antecedentes de amenaza de aborto (32,9%) (no encontramos estudios que relacionaran este antecedente como el más frecuente en las cardiopatías congénitas) seguidas de las infecciones maternas (16,9%), las malnutriciones tanto por defecto como por exceso (11,3 %) y la edad materna entre 14 y 19 años (10,3%). Es necesario aclarar que pueden coexistir en una misma paciente 2 o más factores de riesgo.

En estudio realizados por Vega (2012) en un policlínico del municipio San Miguel del Padrón encontró resultados diferentes a los de nuestro estudio: "Entre los factores de riesgo que más influyeron en los defectos cardiovasculares se encontraron: los hábitos tóxicos fundamentalmente el café, el hábito de fumar y el alcohol. Le siguen en orden de importancia, la anemia y la amenaza de aborto" (p. 95)

Entre los defectos congénitos también encontramos los del sistema osteomioarticular, su desarrollo no es más que la osificación u osteogénesis, hay mecanismos distintos. Todos los huesos son derivados del mesénquima, pero mediante dos procesos diferentes, según los huesos involucrados. Por ejemplo, los huesos planos del cráneo, se desarrollan directamente en áreas del mesénquima vascularizado, por medio de un proceso conocido como osificación intramembranosa. El proceso se llamó así porque el sitio de estos huesos aparece al principio como una membrana mesenquimatosa. Los

huesos largos, como se mencionó más arriba, son precedidos por modelo cartilaginoso. La mayor parte del cartílago en estos huesos es reemplazada durante la vida fetal por tejido óseo durante un proceso conocido como osificación endocondral.

Según el Centro de Defectos Congénitos, la anencefalia aparece a comienzos del desarrollo de un feto y consiste en la ausencia de una gran parte del cerebro y del cráneo. Esta anomalía ocurre cuando la parte superior del tubo neural no llega a cerrarse. Afecta tanto a la médula espinal y al tejido que crece en el cerebro. Aunque se desconoce la razón de esta enfermedad, las posibles causas incluyen toxinas ambientales y falta de ácido fólico por parte de la madre durante el embarazo. Los principales síntomas son la ausencia de cráneo, la ausencia de partes del cerebro, anomalías en los rasgos faciales y defectos cardíacos. El consumo de ácido fólico puede reducir la aparición de defectos congénitos.

Encefalocele es un tipo de defecto de nacimiento raro del tubo neural que, según el CDC, afecta el encéfalo. El tubo neural es un canal estrecho que durante la tercera y cuarta semana del embarazo se pliega y cierra a fin de formar el encéfalo y la médula espinal. El encefalocele es una protrusión o un bulto (en forma de saco) formado por la salida del encéfalo y las membranas que lo recubren a través de una abertura en el cráneo. Se produce cuando el tubo neural no se cierra completamente durante el embarazo. El resultado es una abertura que se produce en algún punto a lo largo del centro del cráneo, entre la nariz y la nuca, más frecuentemente en la parte de atrás de la cabeza (ilustrado), la parte de arriba de la cabeza o entre la frente y la nariz. La afección tiene un componente genético aunque también puede producirse por exposiciones ambientales antes o durante el embarazo. Existe forma de prevenirlos, tomar cada día 400 microgramos de ácido fólico, o una vitamina B, antes y durante las primeras etapas del embarazo. (Jatin y Vyas, 2017, p.127)

La polidactilia es un trastorno genético donde un humano o animal nace con más dedos en la mano o en el pie de los que le corresponden (por lo regular un dedo más). Este trastorno puede ser causado por una aberración cromosómica, como el síndrome de Patau (trisomía del par 13), pero también puede presentarse naturalmente por un solo gen. Es recomendable realizar al menos un examen físico para buscar otras alteraciones que hagan sospechar la existencia de algún trastorno genético. Este defecto constituye uno de los más frecuentes a nivel del sistema osteomioarticular.

Bandas amnióticas: pueden causar constricciones anulares de los miembros o de los dedos y amputaciones. No se ha aclarado el origen de estas bandas, aunque pueden estar asociadas a procesos infecciosos.

Tabla 2 Factores de riesgo perinatales en madres de fetos con defectos congénitos del sistema osteomioarticular. Las Tunas años 2018-2020

Factores de riesgo	No	%
Antecedentes de abortos	11	5,1
Exposición a teratógenos	54	25
Malnutridas por exceso o por defecto	28	13
Enfermedades crónicas maternas	17	7,9
Enfermedades infecciosas maternas	53	24,8
Edad materna menos de 19 años	22	10,3
Edad materna mayor de 35 años	20	9,3
Antecedentes de malformaciones familiares	9	4,2

Fuente: Registro Cubano Prenatal de Malformaciones Congénitas (RECUPREMAC): CPGM. Las Tunas.

Relacionados con los defectos del sistema osteomioarticular y los factores de riesgo podemos ver que fue la exposición a los teratógenos la que constituyó el principal factor con 25%, seguidos de las enfermedades infecciosas maternas con 24,8 y de la edad materna menor de 19 años.

Estos resultados pueden estar relacionados con que a pesar de la amplia labor educativa y los programas de atención materno infantil, aún se requiere de un mayor esfuerzo y concientización de la población en edad reproductiva, para evitar la aparición de defectos congénitos en correspondencia con los factores de riesgos antes mencionados.

Estudio realizado por Flamier, Singh y Rasmussen (2017), mostró que el alto riesgo a desarrollar defectos congénitos, por madres expuestas a teratógenos como es la ingestión de medicamentos en la etapa de embriogénesis, que coincide con esta investigación.

Los defectos congénitos son motivo de debate en la bibliografía médica mundial, representan una de las principales causas de muertes en los niños menores de 1 año, la etiología es desconocida en un 90% de los casos. Existen numerosos estudios epidemiológicos donde se relacionan estos defectos con los factores de riesgos ambientales. A pesar de los recientes y grandes progresos de la Biología molecular y la Embriología experimental la causa de las anomalías congénitas en muchos casos es una interrogante, numerosos defectos permanecen sin estar asociados a una etiología conocida, por lo que constituye un reto permanente a la investigación.

Se han producido importantes avances en el diagnóstico por imágenes de los defectos congénitos. Teniendo en cuenta la complejidad de su etiopatogenia se considera que en los próximos años los avances no solo deben estar encaminados a la búsqueda de factores asociados a su etiología y orientados a su prevención, sino también al tratamiento prenatal.

Tabla 3 Defectos congénitos relacionados con el nivel educacional materno. Las Tunas años 2018-2020

Nivel Educativo	Defectos Cardiovasculares	Defectos Osteomioarticulares	Total	%
Secundaria sin terminar	7	3	10	4,5
Secundaria terminada	37	35	73	33
Preuniversitario	15	25	40	18,1
Universitario	23	27	50	22,6
Técnico medio	26	22	48	21,7
Total	108	113	221	100

Fuente: Registro Cubano Prenatal de Malformaciones Congénitas (RECUPREMAC): CPGM. Las Tunas.

En cuanto al nivel educacional materno se observa que el 33% de las gestantes estudiadas tienen un nivel educacional bajo, con secundaria terminada, lo que constituye un factor importante en relación con los defectos congénitos, ya que a pesar de que en todas las áreas existe un consejero genético, muchas veces el nivel de conocimientos bajo no permite que lleguen de manera adecuada la información a estas gestantes y por tanto que se puedan prevenir estos defectos.

El estudio realizado por las autoras, coincide con la investigación realizada por Ares y otros (2018) sobre, en torno a la relación que existen entre los defectos congénitos y el nivel educacional.

Precisión final

En este artículo se demostró la relación directa entre los factores socioeconómicos y ambientales y los defectos congénitos, lo que incide negativamente en los antecedentes de amenaza de aborto, las infecciones y la edad materna que pudieran estar relacionadas con bajo nivel educacional presente en las gestantes estudiadas.

Referencias

- Amadan, G., Paul, N., Morton, M., Peacock, J. y Greenough, A. (2012). Outcome of ventilated infants born at term without major congenital abnormalities. *European Journal Of Pediatrics*, 171(2), 331-336. Recuperado de <https://www.ebsco.com>
- Ares, A. y otros (2018). Las malformaciones congénitas. Influencia de los factores socioambientales en las diferentes comunidades autónomas. *Society Of America*, 54(6), 810-817. Recuperado de <https://www.cdc.gov/ncbddd/spanish/birthdefects/anencephaly.html>KristenseK
- Canals, C. A., Cavada, C. G. y Nazer, J. (2014). Factores de riesgo de ocurrencia y gravedad de malformaciones congénitas. *Rev Med Chile*, 142, 1431-1439.
- Carlson, B. M. (2014). *Problemas del desarrollo en Embriología Humana y Biología del Desarrollo*. 5ta. ed. Madrid: Elsevier.
- Flamier, A., Singh, S. y Rasmussen, T. P. (2017). A standardized human embryoid body platform for the detection and analysis of teratogens. *PLoS ONE*, 12(2) Recuperado de <http://www.ncbi.nlm.nih.gov>
- Jatin, M. y Vyas, P. A. (Ed.). (2017). *Smart Engage. Atresia Esofágica*. Recuperado de <http://www.stfrancismedical.adam.com>
- Vega, G. E. (2012). *Defectos cardiovasculares Policlínico California. Calzada de Güines, reparto Central, municipio San Miguel del Padrón*. La Habana, Cuba.
- Yiin, R., Tang, P. y Tan, T. (2011). Review of congenital inner ear abnormalities on CT temporal bone. *The British Journal of Radiology*, 84(1005), 859-863. Recuperado de <https://www.ebsco.com>