

PRINCIPALES CAUSAS DE LAS MALFORMACIONES CONGÉNITAS

MAIN CAUSES OF CONGENITAL MALFORMATIONS

Isury Bucarano Lliteras ^{a*}(0000-0001-9444-4320)
Ariadne Gutiérrez Martínez ^a(0000-0002-0053-9810)

^a Centro Nacional de Investigaciones Científicas. Biocubafarma.

*isury.bucarano@cnic.cu

Recibido: 3 de noviembre de 2022;

Aceptado: 8 de diciembre de 2022;

RESUMEN

Las malformaciones congénitas forman un grupo heterogéneo de defectos morfológicos, funcionales o bioquímicos que pueden manifestarse en el útero, al nacer o durante el período posnatal. El objetivo de esta revisión es profundizar en las principales causas de las malformaciones congénitas. Se estima que el 47% de los defectos congénitos ocurre por causas desconocidas; 25% son genéticos y 25% son multifactoriales, donde se encuentran las anomalías cromosómicas, defectos del tubo neural y algunas enfermedades maternas. El resto de las malformaciones son causadas por teratógenos, que son agentes físicos como las radiaciones ionizantes y las altas temperaturas; agentes biológicos como algunos virus y bacterias; así como agentes químicos entre los cuales se encuentran algunas sustancias químicas, medicamentos, drogas y vitaminas. Varias fuentes pueden originar malformaciones congénitas, desde el genoma de las células germinales, el genoma del producto de la concepción, y el momento en que los agentes extrínsecos pueden actuar sobre el embrión. En algunos casos, estos factores provocan problemas en el feto, causando defectos menores y en otros casos anomalías tan graves que ocasionan reabsorción fetal, aborto o una malformación muy grave; algunas compatibles con la supervivencia, pero otras pueden llevar a la muerte. Conocer a profundidad estos elementos es vital, para prevenir, y así reducir en gran medida el riesgo de aparición de malformaciones congénitas. Si se pueden predecir estas causas, lograremos que el embarazo transcurra sin problemas, culminando con el nacimiento de un niño sano.

Palabras clave: feto, malformaciones congénitas, riesgo, teratógenos.

ABSTRACT

Congenital malformations form a heterogeneous-group of morphological, functional, or biochemical defects that can manifest in utero, at birth, or during the post-natal period. The objective of this review is to deepen into the main causes of congenital malformations. About 47% of congenital defects occur due to unknown causes; 25% are genetic and 25% are multifactorial, where chromosomal abnormalities, neural tube defects and some maternal diseases are found. The rest of the malformations are caused by teratogens, which are physical agents such as ionizing radiation and high temperatures; biological agents such as some viruses and bacteria; as well as chemical agents including some chemical substances, medicines, drugs, hormones and vitamins. Several factors can cause congenital malformations, since the genome of the germ cells, the genome of the conceptus, and the time at which the extrinsic agents can act over the embryo. In some cases, these factors act inducing problems in the fetus, causing minor defects and in other causes so severe abnormalities that cause fetal resorption, abortion, or very severe malformation, some compatible with survival, but others causing death. Knowing these elements in depth is of essential, to prevent, and thus greatly reduce the risk of the appearance of congenital malformations. If these causes can be predicted, we will achieve a tranquil pregnancy, that ends with the birth of a healthy child.

Keywords: fetus, congenital malformations, risk, teratogens.

INTRODUCCIÓN

Las malformaciones congénitas forman un grupo heterogéneo de defectos morfológicos, funcionales o bioquímicos que pueden manifestarse en el útero, al nacer o durante el período posnatal (Verma, 2021); y se encuentran entre las principales causas de complicaciones prenatales, perinatales, de mortalidad y morbilidad infantil. (Lammens et al., 2014). Los signos y los síntomas pueden variar de leves, moderados y graves a letales. La muerte puede ocurrir prenatalmente, en el momento del nacimiento o poco después, durante el período neonatal, la infancia o más tarde en la vida (Verma, 2021).

Las malformaciones congénitas afectan a uno de cada 33 bebés en el mundo y causan 3,2 millones de discapacidades al año. Según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), cada año 270 000 niños fallecen durante los primeros 28 días de vida debido a anomalías congénitas. Estas constituyen la cuarta causa de muerte neonatal, después de las complicaciones del parto pretérmino, las relacionadas con las infecciones neonatales y las vinculadas con el parto (Hernández y Ramírez, 2022).

Aproximadamente el 4 % de los recién nacidos tienen malformaciones congénitas que afectarán su apariencia, su desarrollo o sus funciones, en algunos casos para el resto de sus vidas (Hernández y Ramírez, 2022). En Cuba, en el año 2018, fue la segunda causa de muerte en los niños menores de un año y la tercera causa en los de uno a cuatro años, con un aumento en número respecto al 2014. Se estima que la tasa de prevalencia de este grupo de enfermedades es de 0,9 x cada 1000 nacidos vivos, lo cual contribuye de forma significativa a la morbilidad y mortalidad infantil del país (Morán et al., 2022).

La importancia de las malformaciones congénitas como causa de mortalidad perinatal ha aumentado a medida que han disminuido las muertes por problemas en el parto y por enfermedades infecciosas, así como que ha mejorado la supervivencia de los bebés con bajo peso al nacer debido a una mejor atención neonatal (Lammens et al., 2014).

El comportamiento de las malformaciones congénitas ha sido objeto de investigación en Cuba y en países desarrollados, por ser una de las causas más frecuentes de morbilidad en los servicios de atención neonatal, unido a las secuelas que estas pueden provocar; además de su elevada mortalidad. El objetivo de esta revisión es profundizar en las principales causas de las malformaciones congénitas.

CLASIFICACIÓN Y ETIOLOGÍA

Las anomalías congénitas suelen desarrollarse en la etapa embrionaria (momento de mayor susceptibilidad, sobre todo durante la organogénesis) y por tanto se excluyen las malformaciones posteriores al nacimiento, provocadas por fuentes externas como traumatismos, así como los daños producidos por enfermedades infecciosas que se establecen una vez que el órgano ya se ha formado (Hernández y Quintana, 2020).

Parte del éxito de la supervivencia de los embriones y fetos durante su desarrollo depende de que cuenten con la información genética adecuada y un ambiente óptimo, sin influencias lesivas. Ante alteraciones en el material genético o la presencia de agentes nocivos, es probable que ocurran alteraciones en el desarrollo o defectos congénitos; algunos ocasionan la muerte embrionaria o fetal, mientras que otros no son diagnosticados sino hasta el nacimiento y muchos no se reconocen en los neonatos (Rojas y Walker, 2012).

Se estima que el 47% de las malformaciones congénitas ocurre por causas desconocidas; 25% son de origen genético; 25% son multifactoriales (es decir, combinación de factores genéticos y ambientales), donde se encuentran las anomalías cromosómicas, defectos del tubo neural y algunas enfermedades maternas. Solo el 3% de los defectos congénitos son causados por teratógenos que son aquellos que inducen o aumentan la incidencia de las malformaciones congénitas, cuando se administran o actúan durante la organogénesis (Valdés et al., 2018).

El componente genético resulta decisivo para la presentación de anomalías congénitas, aunque la genética de las malformaciones ha sido difícil de establecer, principalmente porque la mayor parte de ellas se caracteriza por presentar manifestaciones fenotípicas diversas, que en muchos casos aparentemente no están relacionadas y que son variables para los individuos afectados. Para otros casos, en cambio, se ha descubierto que ellas tienen una determinación monogénica y que las diversas manifestaciones fenotípicas se producen por efectos pleiotrópicos de un gen. Pese a esto, multitud de estudios han permitido establecer que el mecanismo de acción puede ser por interacción de uno o varios genes, siempre acompañado de un efecto decisivo de las condiciones ambientales (Rojas y Walker, 2012).

Los abundantes teratógenos pueden causar anomalías congénitas a través de la acción mutagénica previa a la concepción (materna o paterna) que da lugar a anomalías cromosómicas y trastornos de un solo gen: trastornos autosómicos dominantes, autosómicos recesivos, ligados al cromosoma X y malformaciones multifactoriales que son en parte genéticas o a través de una acción teratogénica durante el embarazo, según la naturaleza del teratógeno y el momento preciso de la exposición (Abbey & Kua, 2022).

Las anomalías cromosómicas se deben al exceso o a la deficiencia de material cromosómico, siendo la más común la trisomía del cromosoma 16, pero el resultado habitual de esta anomalía es el aborto espontáneo en el

primer trimestre. El ejemplo más común de nacidos vivos es el síndrome de Down (trisomía 21), seguido del síndrome de Edwards (trisomía 18) y el síndrome de Patau (trisomía 13) respectivamente (Kalousek, 1997).

Los defectos del tubo neural (DTN), constituyen un grupo común de anomalías del sistema nervioso central. Surgen cuando el tubo neural, precursor embrionario del cerebro y la médula espinal, fracasa en cerrarse durante la etapa de la neurulación. Los dos tipos más importantes de DTN son la espina bífida (cierre incompleto de la columna vertebral) y la anencefalia (ausencia total o parcial del cerebro) (Rojas y Walker, 2012).

La herencia genética y una variedad de trastornos o enfermedades maternas, así como estados de deficiencia, pueden afectar al embrión en desarrollo. Cuando las mujeres con un trastorno hereditario del metabolismo alcanzan la edad fértil, se les debe asesorar sobre el impacto potencial del embarazo en su condición, y el resultado para sus hijos. La fenilcetonuria materna (FCUm), la diabetes mellitus materna, así como las deficiencias nutricionales durante el embarazo son los ejemplos más citados de trastornos en la descendencia (Calado & Dos Anjos, 2018).

La FCUm es un síndrome de anomalías congénitas y retraso mental reportados en los hijos de madres afectadas por FCU, como resultado de exposición a niveles elevados de fenilalanina (F) en sangre. Potencialmente, todos los hijos de una madre con este síndrome presentan complicaciones, incluida la cardiopatía congénita. La ocurrencia de anomalías congénitas en la descendencia es baja siempre que los niveles de F se mantengan en el rango seguro. Un control metabólico deficiente conlleva un riesgo de deterioro intelectual, deterioro de las funciones ejecutivas o de las habilidades organizativas, déficit de atención, trastornos del comportamiento y del estado de ánimo (Caletti et al., 2020).

La diabetes mellitus es un trastorno en el que el organismo no produce suficiente cantidad de insulina o no responde normalmente a la misma, lo que provoca que las concentraciones de azúcar (glucosa) en sangre sean anormalmente elevadas (Razaq et al., 2020). La diabetes mellitus se asocia con una variedad de resultados adversos en el embarazo (Hoang, et al., 2017; Simeone, et al., 2015), que incluyen preeclampsia, prematuridad, muerte fetal y mortinatalidad; también puede producir malformaciones anatómicas en la descendencia como la cardiopatía coronaria (Schaefer-Graf et al., 2018), musculoesqueléticas, urogenitales y del sistema nervioso central (Eriksen et al., 2019).

Los déficits nutricionales maternos aumentan el riesgo de defectos congénitos e impactan negativamente en otros resultados perinatales en humanos. Numerosos son los estudios que documentan la asociación entre las deficiencias de folato en la dieta y las anomalías congénitas como el paladar hendido, defectos del tubo neural y defectos cardíacos (Gonzales et al., 2021).

Existen otros factores de riesgo de malformaciones congénitas que incluyen el consumo de alcohol durante el embarazo. Los efectos más prominentes de la exposición prenatal al alcohol están en el cerebro y sus alteraciones cognitivas y conductuales. Su consumo en la gestación puede causar anomalías cerebrales, disfunción del sistema nervioso central y deficiencias en el crecimiento de los órganos y el cuerpo en formación. (Kurita et al., 2021).

El desarrollo fetal puede ser también alterado por diferentes factores externos, también llamados teratógenos (físicos, químicos o biológicos) (Valdés et al., 2018).

Agentes físicos

La radiación ionizante puede dañar el embrión en desarrollo a través de la muerte celular o daño cromosómico. La gravedad del daño al embrión depende de la dosis absorbida y de la etapa de desarrollo en la que se produce la exposición. Las poblaciones expuestas crónicamente a dosis bajas de radiación ionizante muestran alteraciones de la blastogénesis, DTN que incluyen anencefalia, microcefalia, iniencefalia, encefalocele, espina bífida, raquisquisis, microftalmia, alteraciones de los ejes del cuerpo, gemelos unidos, duplicaciones, teratomas sacrococcígeos, hernia, ectopia vesical, malformaciones genitales graves y también congénitas múltiples y defectos de las extremidades (Scherb et al., 2010).

Las exposiciones a altas temperaturas y/o de larga duración tienen más probabilidades de causar abortos, mientras que las pequeñas elevaciones de temperatura causan la muerte embrionaria, reabsorción o anomalías de la embriogénesis, si la exposición ocurre en esta etapa crítica del desarrollo (Calado & Dos Anjos, 2018).

Se ha reportado que la hipertermia materna en el primer trimestre del embarazo, está asociada directamente con defectos del tubo neural y cataratas congénitas (Van Zutphen et al., 2012).

Agentes biológicos

Varios agentes infecciosos pueden atravesar la placenta y entrar en el torrente sanguíneo fetal afectando al feto con una variedad de defectos congénitos o letales. Los agentes infecciosos durante el embarazo pueden provocar efectos citotóxicos directos, inhibición mitótica o trastornos vasculares en el embrión o el feto. Entre los principales se encuentran algunos virus como toxoplasmosis, la rubéola, citomegalovirus e infecciones por

virus del herpes/varicela, así como algunas infecciones por bacterias las cuales incluyen sífilis y clamidiosis (Calado & Dos Anjos, 2018).

Toxoplasma gondii: es el agente que causa la toxoplasmosis y uno de los parásitos más frecuentes a nivel mundial. Las manifestaciones clínicas de la toxoplasmosis en fetos y recién nacidos varían mucho (con el período de gestación). Sin embargo, la gravedad de las anomalías congénitas es sustancialmente mayor después de las infecciones durante el primer trimestre. Las anomalías incluyen hidrocefalia o microcefalia, coriorretinitis, calcificaciones intracraneales, erupción cutánea, púrpura, ictericia, hepatoesplenomegalia y hematopoyesis extramedular (Nau et al., 2017).

Rubéola: la sordera es la consecuencia más frecuente causada por este virus, aunque son comunes las cardiopatías, el retraso mental, la trombocitopenia y la encefalitis. Cerca del 8% de las infecciones por el virus de la rubéola pueden provocar un aborto espontáneo. Los nacidos muertos muestran hepatoesplenomegalia, engrosamiento de la capa más interna de la aorta y problemas severos en el timo como hipoplasia, corpúsculos de Hassall ausentes, quísticos o calcificados (De Silva et al., 2016; Forrest et al., 2002).

El citomegalovirus (CMV) causa la infección viral más común del feto. La infección del embrión durante el primer trimestre suele provocar un aborto espontáneo. La exposición posterior durante el segundo trimestre del embarazo produce retraso del crecimiento intrauterino, restricción del crecimiento fetal, anomalías del líquido amniótico, trastornos del desarrollo cerebral (calcificaciones y ventrículos agrandados), micromelia, coriorretinitis, ceguera, microcefalia, retraso mental y hepatoesplenomegalia (Carrara et al., 2016; Davis et al., 2017). La pérdida de audición debido a infección congénita por citomegalovirus puede ser unilateral o bilateral y varía de leve a profunda, en términos de grado (Silasiet al., 2015).

El virus varicela-zoster es responsable tanto de la varicela como del herpes zoster. Cuando la infección por varicela ocurre entre las semanas 8 y 20 de embarazo, es más probable que el virus dañe los tejidos neurales. En estas situaciones, existe un 2% de probabilidad de un grupo de defectos denominado “síndrome de varicela congénita” que incluye cicatrices, defectos musculares y óseos, miembros malformados y paralizados, cataratas, microftalmia, coriorretinitis, microcefalia, disfunción del intestino o la vejiga, esfínter, retraso mental y psicomotor (Calado & Dos Anjos, 2018).

La infección por el *virus de la influenza* conduce al aborto espontáneo, muerte fetal, defectos de nacimiento y anomalías del sistema nervioso central (Fell et al., 2017).

El virus Zika está asociado con complicaciones neurológicas graves como consecuencia de su alto neurotropismo, que promueve la inflamación, la apoptosis y la muerte celular. La microcefalia es una anomalía asociada con la infección del virus en el útero, como un bajo peso al nacer y un pequeño tamaño al momento del nacimiento. Otras anomalías descritas asociadas a microcefalia son ventriculomegalia, calcificaciones y lisencefalia (Gouzil et al., 2016).

Las bacterias también juegan un papel determinante en la incidencia de las malformaciones congénitas. La sífilis es una enfermedad de transmisión sexual causada por la bacteria *Treponema pallidum*. Las mujeres con sífilis no tratadas pueden desarrollar endometritis que provoque aborto durante el primer trimestre, pérdida fetal temprana, prematuridad, bajo peso al nacer, muerte neonatal e infantil y enfermedad congénita entre los recién nacidos (De Santis et al., 2012).

La clamidiosis es una enfermedad causada por *Chlamydia trachomatis*. La infección materna por este agente se asocia con un defecto congénito de la pared abdominal denominado gastrosquisis (Feldkamp et al., 2015).

Agentes químicos

Algunas anomalías congénitas pueden ser ocasionadas por agentes químicos entre los cuales se encuentran algunas sustancias químicas, medicamentos, drogas y vitaminas.

La exposición a metales pesados durante el embarazo es uno de los posibles factores de riesgo asociados a los defectos cardíacos congénitos. Existe una asociación marcada entre la exposición al arsénico, el cadmio, el mercurio y el plomo durante el embarazo y un mayor riesgo de cardiopatías coronarias específicas en la descendencia (Li, S. et al., 2022).

La mayoría de los medicamentos llegan de la madre al feto a través del torrente sanguíneo, por lo que la exposición embrionaria y fetal depende de varios factores críticos, tales como: vía de administración, absorción, dosis, nivel en suero materno, eliminación materna y placentaria de la droga, así como la edad gestacional. El paso de la placenta al embrión o al feto es necesario para que un fármaco o droga específica ejerza su efecto teratogénico (Morgan et al., 2016). Es probable que las malformaciones fetales, alteraciones funcionales, retardo del crecimiento y muertes sean el resultado de los efectos directos sobre el feto, los efectos indirectos (mediados por la madre), o una combinación de los dos (Hood & Rogers, 2016).

Los anticonvulsivantes son un ejemplo de medicamentos que pueden provocar defectos congénitos, la mayor proporción de ellos lo causa la exposición al valproato de sodio en el primer trimestre del embarazo; sobretodo

el riesgo de malformaciones del tubo neural, craneofaciales, de las extremidades, cardíacas, así como labio leporino e hipospadias (Blotière et al., 2019; Vajda et al., 2019; Veroniki et al., 2017; Weston et al., 2016).

Se reconoce que muchos antibióticos son teratogénicos y deben evitarse por completo durante el embarazo. Los ejemplos de malformaciones congénitas que pueden ocurrir incluyen trastornos de los sistemas: renal, digestivo, respiratorio, nervioso musculoesquelético. (Kaleelullah & Garugula, 2021).

Antiinflamatorios esteroideos: La exposición a la dexametasona durante el embarazo puede afectar las células progenitoras esqueléticas durante el esqueletogénesis embrionaria y también afecta las funciones cognitivas en las niñas. (Wallensteen et al., 2016).

Retinoides: El uso de ácido retinoico por parte de mujeres embarazadas puede provocar anomalías en el desarrollo durante la vida prenatal y posnatal de los bebés, como paladar hendido, microtia, defectos cardíacos y anomalías del timo (Kaleelullah & Garugula, 2021).

Antes de 1961, aun cuando estaba claro que algunas sustancias químicas producían efectos teratogénicos en animales de experimentación, los toxicólogos no prestaban atención a la evaluación preclínica de esos posibles efectos en las drogas y otros productos químicos de nueva síntesis (Wilson, 1979).

El hecho que definitivamente demostró que el desarrollo fetal puede ser afectado por factores externos fue la identificación de que el consumo de la droga hipnótica talidomida era la causa del nacimiento de miles de niños con malformaciones severas en los miembros y en la columna (McBride, 1961).

Ensayos de Teratogénesis

Este desafortunado episodio se convirtió en la llamada de atención para diseñar y requerir pruebas de toxicidad que protegieran a mujeres embarazadas y sus hijos de tal tragedia. En los próximos años, los científicos más destacados que trabajaban en los campos de la reproducción y la teratología participaron en varios grupos de trabajo para diseñar pruebas de seguridad en el uso de las drogas. Los resultados de estos esfuerzos fueron la publicación de Directrices de la FDA en 1966 que proporcionaron orientación para las pruebas de seguridad de nuevos medicamentos para posibles efectos reproductivos (DeSesso, 2017), las cuales con algunas variaciones fueron adoptadas por la mayoría de las agencias reguladoras del mundo (Wilson, 1979). Otras entidades reguladoras fueron creadas en todo el mundo como por ejemplo la Organización para la Cooperación y el Desarrollo Económicos y también por países, como Canadá, Reino Unido y Japón. El Consejo Internacional para la Armonización (ICH, siglas en inglés), anteriormente la Conferencia Internacional sobre Armonización, se creó con el fin de promover la uniformidad internacional de las directrices representando a las autoridades reguladoras de Europa, Japón y Estados Unidos (Alves-Pimenta et al., 2018).

Los estudios preclínicos de toxicidad del desarrollo se realizan de conformidad con la directriz tripartita armonizada sobre detección de toxicidad de productos medicinales en la reproducción y toxicidad en la fertilidad del macho S5 (R3), emitida por las ICH.

En los ensayos de teratogénesis deben usarse obligatoriamente dos especies, una roedora y una no roedora. Estos estudios tienen como objetivo determinar efectos letales o de otro tipo en el feto o la madre. El tratamiento de las madres se realiza durante el periodo de organogénesis. Se cuentan los fetos, las reabsorciones y muertes fetales, el peso fetal y se estudia detalladamente la morfología externa, visceral y esquelética. Se considera que las manifestaciones teratogénicas más relevantes en estos casos son la muerte embrionaria o fetal, las alteraciones del crecimiento y los defectos estructurales (Hernández y Ramírez, 2022). La realización de estos ensayos es importante ya que permite identificar el potencial teratogénico de una determinada sustancia.

CONCLUSIONES

Varias fuentes pueden originar malformaciones congénitas, desde el genoma de las células germinales, el genoma del producto de la concepción, y el momento en que los agentes extrínsecos pueden actuar sobre el embrión. En algunos casos, estos factores provocan problemas en el feto, causando defectos menores y en otros casos anomalías tan graves que ocasionan reabsorción fetal, aborto o una malformación muy grave, algunas compatibles con la supervivencia, pero otras pueden llevar a la muerte. Conocer a profundidad estos elementos es vital, para prevenir, y así reducir en gran medida el riesgo de aparición de malformaciones congénitas. Si se pueden predecir estas causas, lograremos que el embarazo transcurra sin problemas culminando con el nacimiento de un niño sano.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Abbey, M. & Kua, P. (2022) Environmental pollution as a causative factor of birth defects in the Niger Delta area of Nigeria. *Journal of dental and medical sciences*, 21(2), 15-21.
- Alves-Pimenta, S., Félix, L., Colaço B., Oliveira, P. A., & Venâncio C. (2018) Teratology study guidelines: an overview. In L. Félix (Ed.), *Teratogenicity Testing Methods and Protocols* (pp. 33-59). Springer Protocols.
- Blotière, P. O., Raguideau, F., Weill, A., Elefant, E., Perthus, I., Goulet, V., Rouget, F., Zureik, M., Coste, J., & Dray-Spira, R. (2019). Risks of 23 specific malformations associated with prenatal exposure to 10 antiepileptic drugs. *Neurology*, 93(2), 167-180.
- Calado, A. M. & Dos Anjos, M. (2018). An overview of teratology. In L. Félix (Ed.), *Teratogenicity Testing Methods and Protocols* (pp. 3-32). Springer Protocols
- Caletti, M. T., Bettocchi, I., Baronio, F., Brodosi, L., Cataldi, S., Petroni, M. L., Cassio, A., & Marchesin, G. (2020) Maternal PKU: Defining phenylalanine tolerance and its variation during pregnancy, according to genetic background, *Nutrition, metabolism & cardiovascular diseases*, 30(6), 977-983.
- Carrara, J., Delaveaucoupet, J., Cordier, A. G., Vauloup-Fellous, C., Senat, M. V., Ayoubi, J. M., Benachi, A., & Picone, O. (2016). Detailed *in utero* ultrasound description of 34 cases of congenital cytomegalovirus infection. *Journal de gynécologie obstétrique et biologie de la reproduction*, 45(4), 397-406.
- Davis, N. L., King, C. C., & Kourtis, A. P. (2017). Cytomegalovirus infection in pregnancy. *Birth defects research*, 109(5), 336-346.
- De Santis, M., De Luca, C., Mappa, I., Spagnuolo, T., Licameli, A., Straface, G., & Scambia, G. (2012). Syphilis infection during pregnancy: fetal risks and clinical management. *Infectious diseases in obstetrics and gynecology*, 2012, 430585.
- DeSesso, J. M. (2017). Future of developmental toxicity testing. *Current opinion in toxicology*, 3, 1-5.
- De Silva, M., Munoz, F. M., Mcmillan, M., Kawai, A. T., Marshall, H., Macartney, K. K., Joshi, J., Oneko, M., Rose, A. E., Dolk, H., Trotta, F., Spiegel, H., Tomczyk, S., Shrestha, A., Kochhar, S., Kharbanda, E. O., & Brighton Collaboration Congenital Anomalies Working Group. (2016). Congenital anomalies: case definition and guidelines for data collection, analysis, and presentation of immunization safety data. *Vaccine*, 34(49), 6015-6026.
- Edwards, M. J. (2006). Hyperthermia and fever during pregnancy. *Birth defects research Part A: clinical and molecular teratology*, 76(7), 507-516.
- Eriksen, N. B., Damm, P., Mathiesen, E. R., & Ringholm, L. (2019). The prevalence of congenital malformations is still higher in pregnant women with pregestational diabetes despite near-normal HbA1c: a literature review. *The journal of maternal-fetal & neonatal medicine*, 32(8), 1225-1229.
- Feldkamp, M. L., Enioutina, E. Y., Botto, L. D., Krikov, S., Byrne, J. L. B., & Geisler, W. M. (2015). Chlamydia trachomatis IgG3 seropositivity is associated with gastroschisis. *Journal of perinatology*, 35(11), 930-934.
- Fell, D. B., Savitz, D. A., Kramer, M. S., Gessner, B. D., Katz, M. A., Knight, M., Luteijn, J. M., Marshall, H., Bhat, N., Gravett, M. G., Skidmore, B., & Ortiz, J. R. (2017). Maternal influenza and birth outcomes: systematic review of comparative studies. *An international journal of obstetrics and gynaecology*, 124(1), 48-59.
- Forrest, J. M., Turnbull, F. M., Sholler, G. F., Hawker, R. E., Martin, F. J., Burgess, M. A., & Doran, T. T. (2002). Gregg's congenital rubella patients 60 years later. *Medical journal of Australia*, 177(11), 664-667.
- Gonzales, K. L., Famula, T. R., Feng, L. C., Power, H. M. N., & Bullis, J. M. (2021). Folic acid supplementation does not decrease stillbirths and congenital malformations in a guide dog colony. *The journal of small animal practice*, 62(4), 286-292.
- Gouzil, J., Fablet, A., Lara, E., Caignard, G., Cochet, M., Kundlacz, C., Palmarini, M., Varela, M., Breard, E., Sailleau, C., Viarouge, C., Couplier, M., Zientara, S., & Vitour, D. (2016). Nonstructural protein NSs of Schmallenberg virus is targeted to the nucleolus and induces nucleolar disorganization. *Journal of virology*, 91(1), e01263-16.
- Hernández, A. y Quintana, M. D. (2020). Interpretación diagnóstica de las anomalías congénitas en ensayos preclínicos. *Rev. CENIC Ciencias Biológicas*, 51(1), 020-034.
- Hernández, P. y Ramírez, L. (2022). Algunos aspectos clínicos, paraclínicos y epidemiológicos en recién nacidos con malformaciones congénitas. *Archivo médico Camagüey*, 26, e8711.
- Hoang, T. T., Marengo, L. K., Mitchell, L. E., Canfield, M. A., & Agopian, A. J. (2017). Original findings and updated meta-analysis for the association between maternal diabetes and risk for congenital heart disease phenotypes. *American journal of epidemiology*, 186(1), 118-128.
- Hood, R. D. & Rogers, J. M. (2016). Maternally-mediated effects on development. In R. D. Hood, (Ed.), *Developmental and Reproductive Toxicology* (pp. 60-75). CRC Press.
- Kaleelullah, R. & Garugula, N. (2021). Teratogenic Genesis in Fetal Malformations. *Cureus*, 13(2), e13149.
- Kalousek, D. K. (1997). Pathology of abortion: The embryo and the previable fetus. In Gilbert-Barness, E. (Ed.), *Potter's Pathology of the fetus and infant* (pp. 106-127). Mosby.
- Kurita, H., Motoki, N., Inaba, Y., Misawa, Y., Ohira, S., Kanai, M., Tsukahara, T., & Nomiyama, T., (2021). Maternal alcohol consumption and risk of offspring with congenital malformation: The Japan Environment and Children's Study. *Pediatric research*, 90(2), 479-486.
- Lammens, M., ten Donkelaar, H. J., van Vugt, J., van Noort, G., Willemsen, M. & Hamel, B. (2014). Causes of Congenital Malformations. In H. J. ten Donkelaar, M. Lammens, A. Hori (Eds.), *Clinical Neuroembryology* (pp. 97-143). Springer.

- Li, S., Wang, Q., Luo, W., Jia, S., Liu, D., Ma, W., Gu, H., Wei, X., He, Y., Cao, S., & Yuan, Z. (2022). Relationship between maternal heavy metal exposure and congenital heart defects: a systematic review and meta-analysis. *Environmental science and pollution research international*, 29(37), 55348-55366.
- McBride W. G. (1961) Drugs and congenital abnormalities. *Lancet*, 2:1358.
- Morán, R. A., Naranjo, K. S., González, A. C., Portal, L. P. & López, I. B. (2022). Anomalías congénitas diagnosticadas en el Hospital Ginecobstétrico de Guanabacoa en 10 años. *Revista Cubana de genética comunitaria*, 13(2), 1-19.
- Morgan, F., Quevedo, E., Báez, J., López, G., Gutiérrez, G., & Morgan F. V. (2016). Teratología y farmacoterapia durante y lactancia. *Revista médica de la UAS*, 6(1), 22-43.
- Grob, U., & Daubener, W. (2017). Experimental porcine *Toxoplasma gondii* infection as a representative model for human toxoplasmosis. *Mediators of inflammation*, 3260289.
- Razaq, R. A., Mahdi, J. A., & Jawad, R. A. (2020). Information about Diabetes Mellitus: Review. *Journal of university of babylon for pure and applied sciences*, 28(3), 243-252.
- Rojas, M. & Walker, L. (2012). Congenital Malformations: General and genetic aspects. *International journal of morphology*, 30(4), 1256-1265.
- Schaefer-Graf, U., Napoli, A., & Nolan, C. J. (2018). Diabetes in pregnancy: a new decade of challenges ahead. *Diabetologia*, 61(5), 1012-1021.
- Scherb, H., Voigt, K., & Kusmierz, R. (2015). Ionizing radiation and the human gender proportion at birth a concise review of the literature and complementary analyses of historical and recent data. *Early human development*, 91(12), 841-850.
- Silasi, M., Cardenas, I., Kwon, J. Y., Racicot, K., Aldo, P., & Mor, G. (2015). Viral infections during pregnancy. *American journal of reproductive immunology*, 73(3), 199-213.
- Simeone, R. M., Devine, O. J., Marcinkevage, J. A., Gilboa, S. M., Razzaghi, H., Bardeneier, B. H., Sharma, A. J., & Honein, M. A. (2015). Diabetes and congenital heart defects: a systematic review, meta-analysis, and modeling project. *American journal of preventive medicine*, 48(2), 195-204.
- Vajda, F. J. E., Graham, J. E., Hitchcock, A. A., Lander, C. M., O'Brien, T. J., & Eadie, M. J. (2019). Antiepileptic drugs and foetal malformation: analysis of 20 years of data in a pregnancy register. *Seizure*, 65, 6-11.
- Valdés, Y., Sánchez, E., y Fuentes, S. (2018). Malformaciones congénitas relacionadas con los agentes teratógenos. *Correo científico médico*, 22(4), 652-666.
- Van Zutphen, A. R., Lin, S., Fletcher, B. A., & Hwang, S. A. (2012). A population-based case-control study of extreme summer temperature and birth defects. *Environmental health perspectives*, 120(10), 1443-1449.
- Verma, R. P. (2021). Evaluation and risk assessment of congenital anomalies in neonates. *Children*, 8(10), 862.
- Veroniki, A. A., Cogo, E., Rios, P., Straus, S. E., Finkelstein, Y., Kealey, R., Reynen, E., Soobiah, C., Thavorn, K., Hutton, B., Hemmelgarn, B. R., Yazdi, F., D'Souza, J., MacDonald, H., & Tricco, A. C. (2017). Comparative safety of anti-epileptic drugs during pregnancy: a systematic review and network meta-analysis of congenital malformations and prenatal outcomes. *BMC Medicine*, 15(1), 1-20.
- Weston, J., Bromley, R., Jackson, C. F., Adab, N., Clayton-Smith, J., Greenhalgh, J., Hounscome, J., McKay, A. J., Tudur Smith, C., & Marson, A. G. (2016). Monotherapy treatment of epilepsy in pregnancy: congenital malformation outcomes in the child (Review). *Cochrane database of systematic reviews*, 11(11), 348.
- Wertelecki, W. (2010). Malformations in a Chernobyl-impacted region. *Pediatrics*, 125(4), e836-e843.
- Wilson, J. G. (1979). The evolution of teratological testing. *Teratology*, 20(2), 205-211.
- Wallensteen, L., Zimmermann, M., Thomsen Sandberg, M., Gezelius, A., Nordenström, A., Hirvikoski, T. & Lajic, S. (2016). Sex-dimorphic effects of prenatal treatment with dexamethasone. *The journal of clinical endocrinology & metabolism*, 101(10), 3838-3846.

Este artículo no presenta conflicto de interés