



FACULTAD DE MEDICINA

CURSO 2022-2023
Trabajo Fin de Grado
Grado Medicina



REVISIÓN SISTÉMICA SOBRE TERATÓGENOS: *La amenaza silente en la gestación: Teratógenos*

AUTOR: Carlos Valiente Lubián
TUTOR: Francisco Javier Ángel Agudo Bernal
COTUTORA: Patricia Gallego Muñoz

ÍNDICE

1. RESUMEN	2
2. INTRODUCCIÓN	2
3. OBJETIVOS	4
4. METODOLOGÍA.....	4
5. RESULTADOS	5
5.1. TERATÓGENOS QUÍMICOS	5
5.2. TERATÓGENOS FÍSICOS	9
5.3. TERATÓGENOS BIOLÓGICOS	10
5.4. OTROS	12
6. DISCUSIÓN	13
7. CONCLUSIÓN	13
8. BIBLIOGRAFÍA	14

1. RESUMEN

En el transcurso de la historia se han ido describiendo y asociando las causas de la aparición de las malformaciones congénitas y alteraciones del desarrollo. La principal causa conocida de estas es de razones multifactoriales seguidas de las alteraciones genéticas y sustancias a las que se expone la embarazada e interfiere en el embarazo, conocidos como teratógenos. La finalidad de esta revisión es actualizar las fuentes de exposición, malformaciones y consecuencias asociadas, mecanismos de acción de los teratógenos más frecuentes y/o relevantes. Todo esto para evitar teratógenos conocidos, predecir posibles daños fetales y generar estrategias de prevención.

2. INTRODUCCIÓN

En un primero momento de la historia se pensó que las malformaciones congénitas se debían en su totalidad a razones genéticas. A partir del s. XX se comenzó a plantear la posibilidad de que las malformaciones no ocurrieran completamente por una causa genética, sino de la combinación de esta con factores ambientales relacionadas con el embrión/feto. Este nuevo pensamiento surgió debido al estudio de una embarazada afectada de rubeola durante el periodo de gestación y la consecuente aparición de alteraciones al nacimiento de algunos órganos como los ojos, oídos e incluso corazón. También hubo un segundo hito en relación con este tema a raíz de la talidomida. Este fármaco es un útil antiemético que se utilizó a finales de la década de 1950 en algunos países como Alemania occidental y Australia para paliar las náuseas gravídicas. Al poco tiempo se vieron aumentados los casos de malformaciones en el desarrollo de las extremidades de los recién nacidos y tras investigarlo se encontró la relación de focomelias y amelias con el uso de este fármaco en la madre durante el embarazo(1). Todos estos elementos responsables de las malformaciones se engloban dentro de un mismo término: Teratógenos.

Se considera teratógeno a cualquier agente capaz de provocar una alteración en el desarrollo embrionario cuyo amplio abanico de consecuencias engloba desde malformaciones congénitas, alteraciones en la etapa de organogénesis, retraso del crecimiento intrauterino (RCIU) hasta dificultad en la implantación, retraso mental o muerte fetal(2).

Los teratógenos se pueden clasificar según su naturaleza en tres grupos:

- Físicos: dentro de este grupo encontramos radiaciones ionizantes, exceso de temperatura o factores mecánicos.
- Químicos: destacamos a los fármacos y las sustancias de abuso.

- Biológicos: cualquier microorganismo responsable de infección materna y capaz de traspasar la barrera placentaria.

El título de mi TFG, *La amenaza silente en la gestación: Teratógenos*, está inspirado en el caso de la talidomida. Estamos expuestos durante el embarazo a múltiples factores que pueden alterar el desarrollo normal del feto y en muchos casos no conocemos su potencial maligno. Se estima que el 50% de las causas de malformaciones congénitas son de causa aún desconocidas, que el 7% ocurren por el efecto principal de factores ambientales y un 25% son de causa multifactorial.

Además, las malformaciones congénitas es una forma cualitativa de demostrar el posible efecto teratogénico en el embrión/feto, pero no hay que olvidar que los teratógenos también están implicados en evitar la implantación del feto o producir abortos precoces que ni nosotros lleguemos a enterarnos de estas consecuencias(1).

A partir de este descubrimiento surgió la necesidad de crear una disciplina encargada del estudio de estas sustancias, la teratología. La función de esta ciencia sería describir cuáles son los responsables de las malformaciones en el neonato, capacidad de tolerancia dependiendo de la dosis, malformaciones asociadas, etapas del desarrollo más susceptibles para ese agente, entre otros aspectos.

Los teratógenos alteran tres etapas críticas del desarrollo: periodo preimplantacional, periodo de organogénesis y periodo fetal. Dependiendo de a que etapa afecte, las consecuencias serán unas u otras(3). A nivel clínico, el período embrionario que más nos interesa estudiar y es más sensible el feto al efecto de los teratógenos es la organogénesis. La organogénesis se define como aquella etapa del desarrollo embrionario en el que comienza la neoformación de los órganos. Esta etapa engloba desde la segunda semana hasta el día 56, fin de la octava semana postfecundación(4). Cada órgano tiene un momento específico para su organogénesis. Los teratógenos no suelen actuar sobre todos los órganos del cuerpo, si no que tienen tropismos sobre alguno de ellos. No todos los aparatos y sistemas van a desarrollarse en el mismo momento del periodo embrionario, por ello es tan importante conocer el teratógeno al que ha sido expuesta la embarazada y el momento del periodo embrionario de la exposición, así podemos prever a que órganos es sensible el teratógeno y si se encontraba la exposición dentro de la ventana de sensibilidad para esos órganos.

3. OBJETIVOS

La función de esta revisión es recoger información de los teratógenos más destacables por frecuencia y/o importancia y determinar cuáles son sus fuentes de exposición a la embarazada, malformaciones asociadas a su presentación, y descripciones importantes sobre cada uno de ellos.

4. METODOLOGÍA

Para realizar la revisión bibliográfica se hizo una búsqueda exhaustiva de artículos y publicaciones en las siguientes bases de datos electrónicas: Pubmed, Scielo, NIH, Google académico. Con intención de ampliar nuestra búsqueda, se recurrió a algunos artículos citados como referencias bibliográficas de otros trabajos utilizados en nuestro trabajo y además se solicitó a las bibliotecas de la Universidad de Medicina de Valladolid y al Departamento de biología celular, genética, histología y farmacología revistas y libros relacionados con el tema.

4.1. PALABRAS CLAVE

En base al tema y objetivos planteados las palabras claves o términos mesh (su traducción en inglés) que se utilizaron para la búsqueda fueron: teratógeno (teratogen), embarazada (pregnated), malformaciones congénitas (congenital malformations), fármacos (drugs), virus (virus).

4.2. CRITERIOS DE INCLUSIÓN

Se tomaron como criterios de inclusión aquellos artículos publicados desde el año 2010, con acceso gratuito al texto completo, en idioma español o inglés; y se decidió usar los operadores booleanos: AND, OR.

- N° de artículos revisados: 89
- N° de artículos preseleccionados: 74
- N° de artículos utilizados: 50

4.3. CRITERIOS DE EXCLUSIÓN

Se excluyeron todos aquellos artículos que no estuviesen escritos en español o inglés; y aquellos que, aun hablando sobre el tema, no tuviesen la información suficiente para considerarlos relevantes.

5. RESULTADOS

5.1. TERATÓGENOS QUÍMICOS

5.1.1. FÁRMACOS

Dentro de los teratógenos químicos, los principales protagonistas son los fármacos. Gran parte de ellos son capaces de atravesar barrera placentaria y tener efecto en el embrión/feto. Por ello, la FDA ha creado unas categorías para clasificarlos según el riesgo estudiado en su uso durante el embarazo(5).

- Categoría A: Son seguros durante el embarazo. Existen estudios en embarazadas que confirman que no hay riesgo asociado.
- Categoría B: Dentro de esta categoría se engloban dos situaciones: Aquellos fármacos que no han demostrado riesgos en estudios sobre animales, pero no se ha confirmado en estudios en mujeres; y aquellos fármacos que han demostrado cierto potencial teratógeno en animales, pero en seres humanos no se ha podido confirmar ese potencial de riesgo.
- Categoría C: Dentro de esta categoría se engloban dos situaciones: Aquellos fármacos que han demostrado cierto potencial teratógeno en animales, pero en seres humanos no se han realizado estudios; y aquellos fármacos que aun no se han realizado estudios ni en animales ni en mujeres embarazadas. En este último supuesto solo estaría indicado su uso cuando el beneficio supere el riesgo.
- Categoría D: Existen estudios que demuestran riesgo fetal en mujeres embarazadas, pero que en ocasiones extremas su uso está justificado por superar el beneficio al riesgo.
- Categoría X: Fármacos contraindicados en embarazadas. Fármacos que han demostrado riesgo teratogénico al feto y que su uso en ninguna condición está justificado.

Antibióticos. Las tetraciclinas administradas en el tercer trimestre del embarazo se fijan al esmalte dental del feto dando coloración amarillenta. A altas dosis puede alterar la formación del esmalte, incluso provocar desarrollo esquelético inadecuado. La estreptomycinina a altas dosis puede afectar al oído interno ocasionando sordera(1). El mecanismo de acción del trimetoprim consiste en bloquear la formación de ácido fólico, por eso se desaconseja su uso sobre todo en el primer trimestre del embarazo y, aunque no se ha confirmado su efecto teratógeno en seres humanos, sí se ha demostrado en animales(3).

Antiepilépticos (FAE). Dentro de los FAE clásicos de primera línea, el responsable con mayor incidencia de malformaciones congénitas es el ácido valproico. Es el causante del síndrome fetal del valproato, el cual es caracterizado por la presencia de espina bífida asociado a posibles malformaciones cardíacas, craneofaciales, esqueléticas y extremidades (6). La fenitoína es la responsable del síndrome de la hidantoína fetal, la cual causa malformaciones craneofaciales, hipoplasia de uñas y dedos además de retraso mental y alteración del crecimiento. El fenobarbital junto a la fenitoína se asocia a disminución de ácido fólico y anemia megaloblástica. La trimetadiona también causa alteraciones como implantación baja del pabellón auricular, labio leporino y fisura palatina, además de malformaciones esqueléticas y cardíacas(1). Se ha observado menor incidencia de teratogénesis en pacientes en monoterapia con nueva generación de FAE(6).

Isotretinoína, etretinato. Son análogos de vitamina A principalmente utilizados en el tratamiento del acné. Su posible mecanismo teratogénico radica en acelerar la muerte celular(7). Sus defectos están relacionados con la cresta neural, dando lugar a malformaciones faciales, del timo y alteraciones cardíacas del infundíbulo de la salida del corazón(1). Se insiste como programa de prevención de la Unión Europea a las mujeres en edad fértil realizar test de embarazo 4 semanas antes de comenzar el tratamiento, al inicio y 4 semanas después de finalizarlo, además de combinar métodos anticonceptivos hormonales con métodos de barrera(8).

Inhibidores de la enzima convertidora de angiotensina (IECA) y antagonistas de receptor de angiotensina-II (ARA-II). De forma general, los IECA y los ARA-II se encuentran desaconsejados su uso sobre todo durante segundo y tercer trimestre, al existir casos de oligohidramnios y fallo renal. Se cree que su posible efecto patológico consiste en la inhibición de la angiogénesis. De forma específica, los IECA se ha relacionado su uso en el primer trimestre con malformaciones cardiovasculares como comunicación interauricular y estenosis pulmonar; o malformaciones de sistema nervioso como espina bífida y microcefalia, entre otras. Mientras, su uso durante segundo y tercer trimestre se asocia además con hipocalvaria o persistencia del conducto arterioso. Aun habiendo documentado casos, los estudios realizados presentan limitaciones de certeza al tener muestras insuficientes(4)(9).

Antagonistas del ácido fólico (aminopterina, metotrexate). Estos fármacos se han relacionado con aumento en la tasa de abortos(10). Se ha llegado a documentar el síndrome de metotrexato fetal. Dentro de este síndrome se engloban microcefalia, craneosinostosis, tetralogía de Fallot, atresia de válvula pulmonar, defectos en las

extremidades y sindactilia. Sorprendentemente, recientes estudios determinan que la dosis teratogénica es menor de lo esperada(11).

Talidomida. Cabe mencionar este antiemético gravídico por su importancia histórica. No está claro su mecanismo de acción, pero las últimas corrientes apoyan que este fármaco actúe como antiangiogénico. Dentro de sus posibles alteraciones se han descrito defectos en las cuatro extremidades (la más llamativa la focomelia de extremidad superior), dedos y articulaciones de cadera y hombro; además de ausencia o defectos en ojos y oídos, entre otros(12).

Hormonas androgénicas. Puede tener efectos de masculinización en fetos femeninos, dando lugar a atresia vaginal, hipertrofia de clítoris, fusión de labios y ambigüedad de genitales, como ocurre con danazol. Mientras que en fetos de sexo masculino aumenta la incidencia de hipospadias(4).

Estrógenos. El dietilestilbestrol se intentó pautar en embarazadas para retrasar partos prematuros o abortos espontáneos, obteniendo resultados contrapuestos como aumentar la aparición de abortos espontáneos, partos prematuros, muerte neonatal, incluso cáncer de tejidos reproductivos en el recién nacido. Aún no se sabe completamente los mecanismos por los que ocurren estas malformaciones, pero se sospecha que pueden tener relación con epigenética de genes encargados de la diferenciación del aparato reproductor(13)(14).

Prostaglandinas. El misoprostol es utilizado como píldora abortiva en algunos países en vías de desarrollo como Brasil. Se ha demostrado que en la mitad de los casos no ha resultado efecto y, además, se ha relacionado con la aparición de síndrome de Moebius(15). Este síndrome se caracteriza por parálisis congénita del VII par craneal que puede ir asociada a parálisis de otros pares como III, VI y XI; y otras malformaciones como síndrome de Poland, epicanto, microftalmia, microtia, alteraciones en extremidades distales(16).

Anticoagulantes anti-Vitamina K. La Warfarina es un reconocido teratógeno el cual puede atravesar la barrera placentaria y causar incremento de la incidencia de malformaciones congénitas, sangrados fetales y abortos espontáneos. Se recomienda al comenzar el embarazo sustituir este fármaco por heparina de bajo peso molecular(17).

Fármacos antitiroideos. Tanto el metamizol como el propiltiouracilo son responsables de malformaciones congénitas. La exposición de metamizol durante el primer trimestre de embarazo se asocia con malformaciones más graves como atresia esofágica o de coanas, alteraciones de pared abdominal, aplasia cutis y defectos del tabique

ventricular. La exposición en el mismo periodo a propiltiouracilo es menos grave, dando lugar a formaciones quísticas en cara, cuello y vía urinaria(18).

Iodo radioactivo. Se contraindica su uso sobre todo en los seis primeros meses de embarazo(18).

5.1.2. DROGAS

Alcohol. El etanol es la principal droga de abuso consumida. Es el responsable de la aparición del síndrome alcohólico fetal (SAF). Debido a la amplia gama de grados de afectación que presenta, se le considera como un espectro de enfermedad. El etanol y sus derivados consiguen afectar al feto/embrión de diferentes maneras al interrumpir la diferenciación celular, alteran la síntesis de ADN, proteínas e inhiben la migración celular. Las malformaciones asociadas se engloban en tres grupos: alteraciones en el crecimiento, en rasgos faciales y en el sistema nervioso central (SNC). Las malformaciones de rasgos faciales características son microcefalia, fisura palpebral corta, ptosis palpebral, epicanto, nariz pequeña y aplanada, entre otras. Los trastornos mentales asociados pueden ser fácilmente diagnosticables como epilepsias o convulsión, y otros más ambiguos como afectaciones en las habilidades motoras, neurosensoriales, pérdida de audición, la marcha y la propiocepción. Se estima que el coeficiente intelectual de estos pacientes ronda una puntuación aproximada de 65. Además, aumenta el porcentaje de abortos espontáneos, desprendimiento de placenta, parto prematuro, amnionitis y muerte súbita fetal(19).

Tabaco. Su mecanismo patogénico no está claro, pero se cree que se puede relacionar o con desbalances hormonales o con hipoxia fetal consecuencia del CO que produce vasoconstricción de arterias uterinas. La nicotina también reduce el flujo sanguíneo fetal. El tabaco y similares están compuesto por múltiples sustancias. El consumo de la madre durante el embarazo se ha visto asociado con múltiples malformaciones en diferentes órganos. Los efectos más típicos con los que se le ha asociado son el parto prematuro, bajo peso al nacer, alteraciones placentarias como su desprendimiento prematuro, muerte súbita del feto o riesgo de aborto espontáneo. Se ha comprobado que la asociación es dosis dependiente(20)(21). Uno de los componentes es la nicotina, al que se le asocia alteraciones en el neurodesarrollo, dificultando la diferenciación neural y favoreciendo la apoptosis, tipificando menor volumen cerebral. Incluso a largo plazo existen mayor riesgo de hospitalización por causa neural y crisis febriles. Se han demostrado efectos a nivel cardiovascular (aumento de las presiones sanguíneas teniendo consecuencias en la estructura y función de endotelio, tejido adiposo y riñón) y respiratorio (disminución de la función respiratoria). Su consumo por parte de la gestante es uno de los principales factores

de riesgo para que el recién nacido desarrolle asma y atopia, además de aumentar el riesgo de sufrir bronquitis y sibilancias(22). Se ha comprobado que los hijos de gestantes consumidoras tienen más riesgo de padecer neoplasias benignas, como conducto tirogloso o hemangioma, pero no de neoplasias malignas(23).

Independientemente de los antecedentes psiquiátricos familiares, el consumo favorece la aparición de trastorno de hiperactividad y déficit de atención, sobre todo si el consumo se da en el primer trimestre de embarazo(24). Se ha relacionado con la aparición de diferentes grados de fisuras orales(25). También aumenta el riesgo de sufrir malformaciones urogenitales, aunque su incidencia es baja(26).

Cannabis. He de recordar que su consumo suele ir asociado al tabaco y en ocasiones a otras sustancias de abuso, incluso factores sociales y ambientales, adicionando sus consecuencias. Esto dificulta las investigaciones para saber si los problemas en el feto/embrión son derivados de su consumo o de otros factores ambientales. Sus posibles efectos se centran en alteración del desarrollo del cerebro, y favorece el bajo peso al nacer, parto prematuro o muerte fetal(27)(28).

Cocaína. Su mecanismo de acción depende de alteración de la migración de los sistemas GABA y dopaminérgicos del SNC. La exposición prenatal a cocaína dificultaba el rendimiento mental consecuencia de la microcefalia los dos primeros años de vida. También produce hipertensión transitoria(29).

5.2. TERATÓGENOS FÍSICOS

Radiaciones ionizantes. El mecanismo patogénico implicado consiste en favorecer la aparición de mutaciones del DNA o la muerte celular. Se ha observado que cuando utilizamos dosis bajas (radiaciones diagnósticas) en el primer trimestre no existe relación con la teratogénesis. En cambio, a dosis altas (>5 Gy) sí. Antiguamente, cuando la gestante necesitaba tratamiento radioterápico, el protocolo era interrumpir el embarazo. Actualmente, la radioterapia puede utilizarse de forma más focal en la lesión y disminuir la dispersión y afectación del feto/embrión(30)(31). Las consecuencias teratogénicas dependen de la dosis y del momento de exposición. Existe evidencia de aumento del riesgo de sufrir abortos espontáneos, muerte neonatal, RCIU, malformaciones congénitas (sobre todo motoras y neurológicas), retraso mental y cáncer. El tipo de cáncer más típico a desarrollar es el hematológico, concretamente leucemia(32).

Hipertermia. La excesiva temperatura corporal materna puede provocar en el feto/embrión alteración en el cierre del tubo neural, provocando anencefalia y espina bífida. También favorece el riesgo de aborto espontáneos y de otras malformaciones como cardíacas o intestinales(2).

5.3. TERATÓGENOS BIOLÓGICOS

Dentro de este grupo se encuentran aquellos microorganismos que infectan a la gestante y que tengan la capacidad de traspasar la barrera placentaria o sus consecuencias en la madre tengan repercusión en el desarrollo normal del feto/embrión.

Virus de la rubeola. Son capaces de alterar las organelas de las células infectadas y favorecer la apoptosis celular. Además, puede estar implicada en desbalances del metabolismo de la vitamina A. Su infección es la responsable del síndrome de la rubeola congénito en el recién nacido. Los efectos teratogénicos de este síndrome radican principalmente en la alteración de los órganos de los sentidos, como ocurre a nivel ocular favoreciendo las cataratas, el glaucoma, retinopatía pigmentaria o microftalmia, como también ocurre a nivel auditivo favoreciendo la hipoacusia neurosensorial. Las malformaciones congénitas asociadas a SNC están la microcefalia, retraso psicomotor, y mayor riesgo de meningoencefalitis. Además, se han observado defectos hepáticos (hepatitis, hepatoesplenomegalia) y cardiovasculares como persistencia del ductus arterioso y miocarditis. Hay posibles manifestaciones de inicio tardío como la diabetes mellitus o el autismo(33)(34).

Citomegalovirus (CMV). El mecanismo de acción teratogénico consiste en provocar fibrosis y edema de placenta y deterioro del transporte de oxígeno y nutrientes(35). Este virus es uno de los principales responsables de malformaciones congénitas asociadas a infecciones. También es el primer responsable de hipoacusia congénita de causa no genética. En un primer momento suelen nacer asintomáticos y desarrollar la enfermedad más adelante. Dentro de las afectaciones encontramos hipoacusia neurosensorial, retraso mental y motor, y en última instancia la muerte. Favorece la aparición de petequias, coriorretinitis, hepatoesplenomegalia e ictericia(36).

Virus del herpes simple (VHS). Su principal forma de transmisión al feto es en el momento del parto, pero en un pequeño porcentaje se puede dar de forma intrauterina en los dos primeros trimestres del embarazo. En esta situación se describen casos de microcefalia, hepatoesplenomegalia, RCIU incluso muerte fetal(37).

Parvovirus B19. Este virus tiene la capacidad de infección transplacentaria, pero es raro que ocurra. Da lugar a malformaciones graves del SNC y de estructuras craneofaciales, hidropesía fetal y casos de aborto espontáneo(38).

Toxoplasma gondii. La transmisión transplacentaria ocurre la mayoría de las veces en el tercer trimestre. Los neonatos suelen ser asintomáticos y desarrollar el cuadro a medida que crezcan, presentando alteración en el desarrollo motor, cerebeloso, hipoacusia neurosensorial, microcefalia, entre otro. Las malformaciones asociadas son

retinianas, hidrocefalia y calcificaciones intracraneales. También aumentan el riesgo de aborto espontáneo, prematuridad o bajo peso al nacer(36)(39).

Virus de la varicela zóster (VVZ). Su transmisión intrauterina antes de la semana 20 da lugar al síndrome de varicela fetal. Esta enfermedad incrementa la posibilidad de sufrir muerte fetal, partos prematuros, RCIU, bajo peso al nacer y malformaciones congénitas. Dentro de estas encontramos lesiones en piel de características cicatriciales y pigmentadas según el dermatoma afectado, anomalías neurológicas (atrofia cortical, microcefalia, hidrocefalia, hipoacusia, retraso mental, calcificaciones cerebrales, vejiga neurógena, reflujo vesicoureteral, síndrome de Ramsay-Hunt, parálisis laríngea y diafragmática), anomalías oculares (microftalmia, síndrome de Horner, coriorretinitis), hipoplasia o ausencia de músculos y huesos (sobre todo dedos o atrofia de extremidades) y anomalías genitourinarias entre otros(40).

Treponema pallidum. Es el responsable de la sífilis, una enfermedad de transmisión sexual de declaración obligatoria. Su incidencia se encuentra en aumento. La transmisión intrauterina puede producir en el feto/embrión sífilis congénita. Es frecuente que al nacer sea asintomático y posteriormente desarrolle la sintomatología. De forma específica, se expresa mediante la triada clásica de Hutchinson consistente en dientes de Hutchinson (incisivos superiores pequeños y mellados), hipoacusia neurosensorial y queratitis intersticial. Se incide en el tratamiento de la gestante, con la intención de disminuir las posibilidades de transmisión de la infección y muerte de la descendencia(36)(41).

Virus del Zika. Se ha documentado que la transmisión transplacentaria del virus favorece la aparición de malformaciones en SNC como microcefalia, calcificaciones cerebrales, oligoamnios además de aumentar el riesgo de muerte fetal y RCIU(41).

Virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Este virus puede transmitirse al feto/embrión causando VIH congénito. Este síndrome no tiene repercusión teratogénica, pero sí puede favorecer el parto prematuro y el bajo peso al nacer por complicaciones en la gestante(42).

COVID-19. Los estudios relacionados han confirmado la posibilidad de la transmisión de la infección durante la gestación, pero a la hora de estudiar la relación con la teratogénesis, resulta complicado debido al tamaño de la muestra. Recientemente se ha descrito relación de la infección con alteraciones en el desarrollo del SNC a nivel del hipocampo. Su posible mecanismo teratogénico podría tener relación con los receptores de angiotensina 2 presentes y encargados de la migración celular. Otras posibles complicaciones asociadas sería la prematuridad e inflamación placentaria(43)(44). En un estudio se comparó la aparición de malformaciones

congénitas antes y después de la pandemia, pudiendo observar un aumento de la aparición de estas después de la pandemia, sobre todo de SNC y aparato genitourinario, aunque tampoco podemos considerar a la infección como único responsable, ya que durante este periodo de tiempo la población estuvo expuesta a factores sociales favorecidas por la pandemia como estrés, situación de pobreza, ansiedad, o inherentes de la infección como fiebre materna(45).

5.4. OTROS

Monóxido de carbono (CO). Las principales fuentes de este gas son el consumo de tabaco, la contaminación ambiental y exposición ocupacional. Como mencionamos anteriormente, el CO difunde a través de la placenta uniéndose a la hemoglobina fetal, dificultando el transporte de oxígeno. El feto/embrión tiene mayor dificultad para eliminar el CO que un adulto. La intoxicación aguda de este gas se ha relacionado con malformación de extremidades, y alteración del SNC como microcefalia, hipotonía, arreflexia y retraso mental y motor. También favorece la aparición de muerte fetal y RCIU(46).

Bifenilos policlorados. Se ha estudiado que la exposición en modelos animales puede provocar tanto carcinogénesis como teratogénesis. En estudios en humanos se ha relacionado con alteraciones en el neurodesarrollo del feto/embrión y favorecer conductas asociadas a trastorno de déficit de atención e hiperactividad (TDAH). Además se ha relacionado con malformaciones genitourinarias(47).

Mercurio. Las dos principales fuentes de exposición materna a mercurio pueden ser la exposición ocupacional o el consumo de pescados. Sobre todo, hay que destacar su forma metil-mercurio, la cual tiene características de neurotoxina. La exposición materna va a provocar en el niño un síndrome conocido como enfermedad de Minamata de tipo fetal. Sus posibles efectos sobre el feto/embrión se centran en alteraciones en el sistema nervioso provocando una clínica similar a una parálisis cerebral acompañado de retraso psicomotor(48).

Diabetes. La presencia de diabetes en la gestante va a aumentar los riesgos del embarazo tanto para el feto/embrión como para la madre. Ocurre sobre todo cuando la enfermedad no se encuentra bien controlada. Esta enfermedad produce hiperglucemia en la madre que se transmitirá también a la descendencia, además de otras sustancias como cuerpos cetónicos, triglicéridos y aminoácidos. La hiperglucemia puede afectar a cualquier órgano en su desarrollo, pero principalmente afecta a SNC y cardiovascular. A nivel del SNC encontramos defectos en el tubo neural, hidrocefalia, anencefalia con posibilidad de hernias del contenido nervioso, microcefalia, disgenesia caudal y a largo plazo pueden provocar retraso mental. Mientras que a nivel

cardiovascular se relaciona con frecuencia con transposición de grandes vasos con posible defecto del tabique ventricular, y menos frecuente hipoplasia de corazón izquierdo, defectos de los tabiques y teratología de Fallot. Además, se asocia a mayor mortalidad neonatal, ya que la enfermedad diabética a nivel de la madre dificulta la formación de la placenta y, sumado al ambiente hiperglucémico, aumenta el riesgo de prematuridad(49).

Fenilcetonuria. Es una enfermedad genética autosómica recesiva que provoca un déficit en la enzima fenilalanina causando una acumulación de fenilalanina en el organismo. El feto/embrión es expuesto a un ambiente con exceso de este aminoácido independientemente si este es portador de la enfermedad, pudiendo llegar a generar malformaciones congénitas. Dentro de este encontramos RCIU, retraso mental, microcefalia, bajo peso al nacer y malformaciones cardíacas, incluso favorece los abortos(50).

6. DISCUSIÓN

Esta revisión ha conseguido sintetizar y actualizar de forma global aquellos teratógenos con relevancia de los últimos años y sus consecuencias asociadas, sobre todo aquellos en estudio como es la reciente pandemia del COVID-19. La dificultad del estudio de la teratología radica en encontrar certezas entre la relación de las malformaciones congénitas y la exposición a los teratógenos, ya que en el embarazo estamos expuestos a multitud de posibles causas ambientales y susceptibilidad genética, y otros factores que aun desconocemos. Es por ello que algunos estudios dan resultados contradictorios entre ellos o dan resultados no concluyentes. Además, los mecanismos de acción teratogénicos de algunas sustancias aún no se han conseguido esclarecer como ocurren en su totalidad.

7. CONCLUSIÓN

A lo largo de la revisión se ha conocido la multitud de elementos que pueden intervenir en el embarazo que en un primer momento teníamos una visión inocua de ellos, como ocurrió con la talidomida. La utilidad del estudio de los teratógenos radica en la prevención. Gracias a conocer el potencial maligno, fuentes de exposición y mecanismos de acción podemos planear estrategias de prevención para aquellas embarazadas en población de riesgo de exponerse. Aun con los grandes esfuerzos en la investigación en teratología, la mitad de las causas que generan malformaciones en el feto/embrión son desconocidas. Existe una limitación a la hora del estudio, ya que los modelos biológicos que podemos utilizar son en animales o en exposiciones accidentales en humanos, los cuales normalmente suelen tener un número bajo de

sujetos. Todas estas limitaciones las estamos encontrando a día de hoy en la investigación de la descendencia expuesta a COVID-19, además de tener un bajo tamaño de muestra, ha ocurrido en el contexto de una pandemia con una situación socioeconómica que podría interferir enormemente en el desarrollo del embarazo y la aparición de malformaciones.

8. BIBLIOGRAFÍA

1. M. Carlson B. Embriología humana y biología del desarrollo. 6.ª ed. Michigan. Elsevier; 2020.
2. Calzadilla Lara SY, Uriarte Nápoles A, Saint Félix FMR, Melian Savignón C, Calzadilla Lara SY, Uriarte Nápoles A, et al. Consideraciones actuales sobre los teratógenos y sus efectos durante el embarazo. MEDISAN. abril de 2022;26(2):381-402.
3. Sandoval Paredes J, Sandoval Paz C. Uso de fármacos durante el embarazo. Horiz Méd Lima. abril de 2018;18(2):71-9.
4. Morgan-Ortiz F, Quevedo-Castro E. Teratología y farmacoterapia durante el embarazo y lactancia. 2016;6(1).
5. Gallego Úbeda M, Delgado Téllez de Cepeda L, Campos Fernández de Sevilla Mª de los A, Lorenzo Pinto A de, Tutau Gómez F. Actualización del uso de fármacos durante el embarazo: categorías de riesgo. Farm Hosp. agosto de 2014;38(4):364-78.
6. Nevitt SJ, Sudell M, Weston J, Tudur Smith C, Marson AG. Antiepileptic drug monotherapy for epilepsy: a network meta- analysis of individual participant data. Cochrane Database Syst Rev. 15 de diciembre de 2017;2017(12):CD011412.
7. Melnik BC. Apoptosis May Explain the Pharmacological Mode of Action and Adverse Effects of Isotretinoin, Including Teratogenicity. Acta Derm Venereol. 8 de febrero de 2017;97(2):173-81.
8. Zomerdijk IM, Ruiters R, Houweling LMA, Herings RMC, Sturkenboom MCJM, Straus SMJM, et al. Isotretinoin exposure during pregnancy: a population-based study in The Netherlands. BMJ Open. 12 de noviembre de 2014;4(11):e005602.
9. Buawangpong N, Teekachunhatean S, Koonrungsomboon N. Adverse pregnancy outcomes associated with first-trimester exposure to angiotensin-converting enzyme inhibitors or angiotensin II receptor blockers: A systematic review and meta-analysis. Pharmacol Res Perspect. octubre de 2020;8(5):e00644.
10. Skorpen CG, Hoeltzenbein M, Tincani A, Fischer-Betz R, Elefant E, Chambers C, et al. The EULAR points to consider for use of antirheumatic drugs before pregnancy, and during pregnancy and lactation. Ann Rheum Dis. 1 de mayo de 2016;75(5):795-810.
11. Verberne EA, de Haan E, van Tintelen JP, Lindhout D, van Haelst MM. Fetal methotrexate syndrome: A systematic review of case reports. Reprod Toxicol. 1 de agosto de 2019;87:125-39.
12. Vargesson N. Thalidomide- induced teratogenesis: History and mechanisms. Birth Defects Res. junio de 2015;105(2):140-56.
13. Adam AHB, de Haan LHJ, Louisse J, Rietjens IMCM, Kamelia L. Assessment of the in vitro developmental toxicity of diethylstilbestrol and estradiol in the zebrafish embryotoxicity test. Toxicol In Vitro. 1 de abril de 2021;72:105088.
14. Reed CE, Fenton SE. Exposure to diethylstilbestrol during sensitive life stages: A legacy of heritable health effects. Birth Defects Res Part C - Embryo Today Rev. 2013;99(2):134-46.
15. Löwy I, Dias Villela Corrêa MC. The «Abortion Pill» Misoprostol in Brazil: Women's Empowerment in a Conservative and Repressive Political Environment. Am J Public Health. mayo de 2020;110(5):677-84.
16. Pirmez R, Freitas MET, Gasparetto EL, Araújo APQC. Moebius syndrome and holoprosencephaly following exposure to misoprostol. Pediatr Neurol. noviembre de 2010;43(5):371-3.
17. Azenkot T, Schwarz EB. Special Considerations for Women of Reproductive Age on Anticoagulation. J Gen Intern Med. agosto de 2022;37(11):2803-10.
18. Lee SY, Pearce EN. Testing, Monitoring, and Treatment of Thyroid Dysfunction in Pregnancy. J Clin Endocrinol Metab. 22 de diciembre de 2020;106(3):883-92.

19. Montoya Salas K. Síndrome alcohólico fetal. *Med Leg Costa Rica*. septiembre de 2011;28(2):51-5.
20. ¿Cuáles son los riesgos de fumar durante el embarazo? [Internet]. National Institute on Drug Abuse. -- [citado 11 de junio de 2023]. Disponible en: <https://nida.nih.gov/es/publicaciones/serie-de-reportes/adiccion-al-tabaco/cuales-son-los-riesgos-de-fumar-durante-el-embarazo>
21. Banderali G, Martelli A, Landi M, Moretti F, Betti F, Radaelli G, et al. Short and long term health effects of parental tobacco smoking during pregnancy and lactation: a descriptive review. *J Transl Med*. 15 de octubre de 2015;13(1):327.
22. Chinchilla Araya T, Durán Monge M del P, Chinchilla Araya T, Durán Monge M del P. Efectos fetales y posnatales del tabaquismo durante el embarazo. *Med Leg Costa Rica*. diciembre de 2019;36(2):68-75.
23. Kessou R, Wainstock T, Sheiner E. Smoking during pregnancy as a possible risk factor for pediatric neoplasms in the offspring: A population-based cohort study. *Addict Behav*. 1 de marzo de 2019;90:349-53.
24. Dong T, Hu W, Zhou X, Lin H, Lan L, Hang B, et al. Prenatal exposure to maternal smoking during pregnancy and attention-deficit/hyperactivity disorder in offspring: A meta-analysis. *Reprod Toxicol*. 1 de marzo de 2018;76:63-70.
25. Xuan Z, Zhongpeng Y, Yanjun G, Jiaqi D, Yuchi Z, Bing S, et al. Maternal active smoking and risk of oral clefts: a meta-analysis. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 1 de diciembre de 2016;122(6):680-90.
26. Zhang Q, Zhang ZC, He XY, Liu ZM, Wei GH, Liu X. Maternal smoking during pregnancy and the risk of congenital urogenital malformations: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2022;10:973016.
27. Can marijuana use during and after pregnancy harm the baby? [Internet]. National Institute on Drug Abuse. -- [citado 13 de junio de 2023]. Disponible en: <https://nida.nih.gov/publications/research-reports/marijuana/can-marijuana-use-during-pregnancy-harm-baby>
28. Commissioner O of the. Lo que debe saber acerca del uso de cannabis, incluyendo CBD, mientras está embarazada o amamantando a su bebé. FDA [Internet]. 20 de diciembre de 2019 [citado 13 de junio de 2023]; Disponible en: <https://www.fda.gov/consumers/articulos-para-el-consumidor-en-espanol/lo-que-debe-saber-acerca-del-uso-de-cannabis-incluyendo-cbd-mientras-esta-embarazada-o-amamantando>
29. Chiriboga CA, Kuhn L, Wasserman GA. Neurobehavioral and Developmental Trajectories Associated with Level of Prenatal Cocaine Exposure. *J Neurol Psychol*. noviembre de 2014;2(3):12.
30. Guilbaud L, Beghin D, Dhombres F, Blondiaux E, Friszer S, Pointe HDL, et al. Pregnancy outcome after first trimester exposure to ionizing radiations. *Eur J Obstet Gynecol Reprod Biol*. 1 de enero de 2019;232:18-21.
31. Kumar R, De Jesus O. Radiation Effects On The Fetus. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 8 de mayo de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK564358/>
32. Williams PM, Fletcher S. Health Effects of Prenatal Radiation Exposure. *Am Fam Physician*. 1 de septiembre de 2010;82(5):488-93.
33. George S, Viswanathan R, Sapkal GN, George S, Viswanathan R, Sapkal GN. Molecular aspects of the teratogenesis of rubella virus. *Biol Res* [Internet]. 2019 [citado 12 de mayo de 2023];52. Disponible en: http://www.scielo.cl/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S0716-97602019000100501&lng=es&nrm=iso&tlng=en
34. Mawson AR, Croft AM. Rubella Virus Infection, the Congenital Rubella Syndrome, and the Link to Autism. *Int J Environ Res Public Health*. octubre de 2019;16(19):3543.
35. Auriti C, De Rose DU, Santisi A, Martini L, Piersigilli F, Bersani I, et al. Pregnancy and viral infections: Mechanisms of fetal damage, diagnosis and prevention of neonatal adverse outcomes from cytomegalovirus to SARS-CoV-2 and Zika virus. *Biochim Biophys Acta Mol Basis Dis*. 1 de octubre de 2021;1867(10):166198.
36. Belanger BG, Lui F. Embryology, Teratology TORCH. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 19 de junio de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK545148/>
37. Vaz Ferreira C, Sobrero H, Moraes M, Pirez C, Pujadas M, Badía F, et al. Guía para el abordaje de la mujer embarazada y el recién nacido expuesto o infectado por virus herpes

- simple. Enfoque prenatal y neonatal. Arch Pediatría Urug [Internet]. diciembre de 2021 [citado 20 de junio de 2023];92(2). Disponible en: http://www.scielo.edu.uy/scielo.php?script=sci_abstract&pid=S1688-12492021000301601&lng=es&nrm=iso&tlng=es
38. Giorgio E, De Oronzio MA, Iozza I, Di Natale A, Cianci S, Garofalo G, et al. Parvovirus B19 during pregnancy: a review. *J Prenat Med*. 2010;4(4):63-6.
 39. Macedo-da-Silva J, Marinho CRF, Palmisano G, Rosa-Fernandes L. Lights and Shadows of TORCH Infection Proteomics. *Genes*. 5 de agosto de 2020;11(8):894.
 40. Bhavsar SM, Mangat C. Congenital Varicella Syndrome. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 20 de junio de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK568794/>
 41. Hussain SA, Vaidya R. Congenital Syphilis. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 20 de junio de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK537087/>
 42. Xiao PL, Zhou YB, Chen Y, Yang MX, Song XX, Shi Y, et al. Association between maternal HIV infection and low birth weight and prematurity: a meta-analysis of cohort studies. *BMC Pregnancy Childbirth*. 8 de octubre de 2015;15:246.
 43. Hernandez-Lopez JM, Hernandez-Medina C, Medina-Corvalan C, Rodenas M, Francisca A, Perez-Garcia C, et al. Neuronal progenitors of the dentate gyrus express the SARS-CoV-2 cell receptor during migration in the developing human hippocampus. *Cell Mol Life Sci*. 7 de mayo de 2023;80(6):140.
 44. Hernández-Díaz S, Smith LH, Wyszynski DF, Rasmussen SA. First trimester COVID-19 and the risk of major congenital malformations-International Registry of Coronavirus Exposure in Pregnancy. *Birth Defects Res*. 1 de septiembre de 2022;114(15):906-14.
 45. Heidarzadeh M, Taheri M, Mazaheripour Z, Abbasi-Khameneh F. The incidence of congenital anomalies in newborns before and during the Covid-19 pandemic. *Ital J Pediatr*. 15 de septiembre de 2022;48(1):174.
 46. Kosaki Y, Maeyama H, Nojima T, Obara T, Nakao A, Naito H. Carbon monoxide poisoning during pregnancy treated with hyperbaric oxygen. *Clin Case Rep*. 5 de mayo de 2021;9(5):e04138.
 47. Arroyo HA, Fernández MC. Tóxicos ambientales y su efecto sobre el neurodesarrollo. *Med B Aires*. septiembre de 2013;73:93-102.
 48. Fujimura M, Usuki F. Cellular Conditions Responsible for Methylmercury-Mediated Neurotoxicity. *Int J Mol Sci*. 29 de junio de 2022;23(13):7218.
 49. Bhandari J, Thada PK, Khattar D. Diabetic Embryopathy. En: StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; 2023 [citado 28 de junio de 2023]. Disponible en: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK558974/>
 50. Murphy E. Pregnancy in women with inherited metabolic disease. *Obstet Med*. junio de 2015;8(2):61-7.



REVISIÓN SISTÉMICA SOBRE TERATÓGENOS: La amenaza silente en la gestación: Teratógenos

**Autor: Carlos Valiente Lubián,
Tutor: Francisco Javier Agudo Bernal**

INTRODUCCIÓN

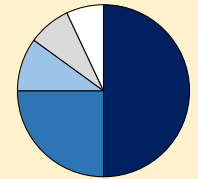
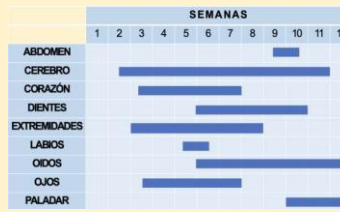
Durante el siglo XX ocurrieron dos hitos históricos relacionados con el uso de la talidomida y la infección de rubeola en embarazadas, a partir de los cuales hubo un aumento de la incidencia de malformaciones congénitas y que hizo reflexionar a la humanidad sobre una posible relación. A partir de entonces surgió la necesidad de investigar este hito, creando la ciencia de la teratología. El 50% de las causas responsables de las malformaciones son desconocidas, 25% de causa multifactorial y sólo un 7% causas ambientales(1). Los teratógenos pueden actuar en cualquier momento del desarrollo, ocurriendo las anomalías estructurales cuando actúan en la organogénesis, pero cada teratógeno tiene tropismo por un órgano y cada órgano tiene su momento para el desarrollo(2).

OBJETIVOS

Describir con cada teratógeno sus malformaciones asociadas, mediante qué mecanismos patológicos actúan y las fuentes de exposición de aquellas sustancias más frecuentes o relevantes.

METODOLOGÍA

Se realizó una búsqueda sobre teratógenos y sus consecuencias en bases electrónicas como Pubmed, Scielo, NIH y Google académico, además de la biblioteca de la Universidad de Medicina de Valladolid y el Departamento de biología celular, genética, histología y farmacología.



RESULTADOS

TERATÓGENOS QUÍMICOS

FÁRMACOS: La FDA los clasifica según su seguridad en el embarazo:

Categoría A: seguridad demostrada.

Categoría X: Fármacos contraindicados. Demostrado su riesgo teratogénico.

Antibióticos. Tetraciclina provoca alteración del desarrollo esquelético y esmalte. Estreptomycin ocasiona hipoacusia. Trimetoprim bloquea síntesis de ácido fólico.

Antiepilépticos. Menos teratogénico si se usan en monoterapia. Ácido valproico causa síndrome fetal del valproato, provocando espina bífida, malformaciones cardíacas, esqueléticas y de extremidades. Fenitoína causa síndrome de hidantoína fetal, provocando alteraciones craneofaciales, del crecimiento, retraso mental (RM)...

Análogos Vit A. Defectos relacionados con la cresta neural dando malformaciones faciales, de timo y cardíacas. Importante programa de prevención de embarazo.

Antihipertensivos. Desaconsejados en 2º y 3 trimestre por riesgo de oligohidramnios y fallo renal. El uso de IECA en 1º trimestre asocia defectos cardiovasculares o SNC.

Antagonistas de ácido fólico. Puede relacionarse con incremento de abortos o dar síndrome metrotexato fetal, dando tetralogía de Fallot, defectos en extremidades...

Talidomida. Malformaciones en las cuatro extremidades.

Andrógenos. En ♀ masculinización fetal. En ♂ aumenta hipospadias.

Dietilestilbestrol. Se usaba para retrasar el parto, dando resultados contrarios.

Misoprostol. Píldora abortiva ineficaz. La mitad de veces provoca síndrome de Moebius.

Warfarina. Aumenta malformaciones, sangrados fetales y abortos. Sustituir por HBPM.

Antitiroideos. Metamizol más grave que propiltiouracilo.

DROGAS:

Alcohol. Responsable del síndrome alcohólico fetal mediante múltiples mecanismos. Provocan alteraciones en el crecimiento, en rasgos faciales y en el SNC.

Tabaco. Compuesto por múltiples sustancias. Asocia prematuridad, muerte súbita fetal y riesgo de aborto. Favorece asma y atopia futuro. La nicotina altera el neurodesarrollo.

Cannabis. Altera el desarrollo cerebral y favorece bajo peso al nacer, prematuro y muerte fetal.

TERATÓGENOS FÍSICOS

Radiaciones ionizantes. Aumenta el riesgo de abortos espontáneos, muerte neonatal, RCIU, malformaciones motoras y neurológicas, RM, incluso cáncer (leucemia).

Hipertermia. Se relaciona con alteración del tubo neural: anencefalia y espina bífida.

TERATÓGENOS BIOLÓGICOS → Microorganismos

Rubeola. Provoca el síndrome de la rubeola congénito, provocando alteración de los órganos de los sentidos como hipoacusia, cataratas..., en SNC y hepáticas.

CMV. Primer responsable de hipoacusia congénita no genética. Además de RM y motor.

VHS. Aumenta riesgo de microcefalia, RCIU incluso muerte fetal.

Parvovirus B19. Rara transmisión transplacentaria. Da malformaciones de SNC graves.

Toxoplasmosis gondii. Las malformaciones ocurren de forma tardía. Da lugar a alteración motora, cerebelosa, hipoacusia, microcefalia y calcificaciones intracraneales.

VZV. Da lugar a síndrome de varicela fetal que incrementa la muerte fetal, prematuridad, RCIU y malformaciones muy variadas: dermatológicas, neurológicas...

Treponema pallidum. Provoca sífilis congénito. Incidencia en aumento. Provoca la triada clásica de Hutchinson (dientes de Hutchinson, hipoacusia y queratitis intersticial).

Virus Zika. Asocia malformaciones de SNC como microcefalia, calcificaciones, RCIU...

COVID-19. Mecanismo teratogénico relacionado con receptores de AT2 que asocia alteración del desarrollo del hipocampo(3). Posible alteración de SNC y genitourinario.

OTROS TERATÓGENOS

CO. La intoxicación aguda asocia malformaciones de extremidades, SNC y RM.

Bifenilos policlorados. Posible carcinogénesis fetal. Alteración nerviosa y favorece TDAH.

Mercurio. Causa enfermedad de Minamata fetal y da parálisis cerebral con retraso motor.

Diabetes. Su descontrol tiene riesgos en la madre y el hijo. Asocia malformaciones en SNC (hidrocefalia, microcefalia) y cardiovascular (transposición grandes vasos...).

Fenilcetonuria. Enfermedad genética que acumula fenilalanina. Asocia RCIU, RM, microcefalia, abortos..

DISCUSIÓN

La revisión ha conseguido reunir las últimas actualizaciones de teratógenos y su relación con malformaciones. Pero se han encontrado dificultades en ocasiones a la hora de sacar resultados concluyentes por tamaños muestrales pequeños de los estudios y las múltiples exposiciones tanto conocidas como desconocidas a las que se presenta la embarazada. Un claro ejemplo de estas limitaciones es el estudio del COVID-19 como teratógeno.

CONCLUSIÓN

Este estudio ha conseguido conocer el potencial maligno de algunas sustancias y sus posibles consecuencias en el feto/embrión. Este estudio puede ser de utilidad para prevención para poblaciones de riesgo. Queda mucho por estudiar, ya que la mitad de las causas que provocan malformaciones son aún desconocidas. Pero las limitaciones de estos tipos de estudios dificultan el avance.

BIBLIOGRAFÍA

1- M. Carlson B. Embriología humana y biología del desarrollo. 6.ª ed. Michigan. Elsevier; 2020. 2- Sandoval Paredes J, Sandoval Paz C. Uso de fármacos durante el embarazo. Horiz Méd Lima. abril de 2018;18(2):71-9. 3- Hernandez-Lopez JM, Hernandez-Medina C, Medina-Corvalan C, Rodenas M, Francisca A, Perez-Garcia C, et al. Neuronal progenitors of the dentate gyrus express the SARS-CoV-2 cell receptor during migration in the developing human hippocampus. Cell Mol Life Sci. 7 de mayo de 2023;80(6):140.