

# Teratogenia: puesta al día

ELMER LUCIANO CHÁVEZ-LOYAGA<sup>1</sup>

### INTRODUCCIÓN

En ginecoobstetricia, es muy común la consulta sobre si determinado medicamento, sustancia o artefacto podría afectar al bebé durante el embarazo o causarle malformaciones. Es, además, preocupante saber que, según algunos estudios, el uso de medicamentos con y sin receta durante el embarazo es sorprendentemente frecuente. Entre 40 y 90% de las gestantes consumen al menos un fármaco durante el embarazo, y el porcentaje de automedicación es muy elevado. Varios estudios han señalado que algunas embarazadas toman una media de cuatro fármacos aparte de los suplementos nutricionales y aproximadamente la mitad de estas los consumen durante el primer trimestre. Asimismo, muchas de ellas no saben que están embarazadas hasta después del primer mes de amenorrea, y continúan ciertas costumbres inadecuadas como el consumo de cigarrillos o de alcohol y la automedicación, entre otros.

Efectivamente, existe el temor de provocar una anomalía durante la gestación tanto para la embarazada como para los que la rodean genera mucha angustia. Esta situación trae como consecuencia la aparición de una serie de mitos que se esparcen entre las gestantes con una velocidad increíble. Lamentablemente a pesar de los continuos progresos de la ciencia, no existe siempre la posibilidad de atribuirles o descartar efectos teratogénicos, menos aún basados en evidencias.

Hemos revisado parte de la literatura actual a fin de determinar qué hay de cierto sobre la posibilidad de afectar el embarazo, desde aspectos cotidianos, como el tinte de cabello por la embarazada, hasta cuestiones más complejas, como las radiaciones electromagnéticas de los celulares o los microondas.

### CONSIDERACIONES GENERALES

Hacia los años cuarenta se creía que los embriones humanos estaban protegidos frente a factores ambientales como tóxicos y

virus, gracias a las membranas ovulares, la placenta y el útero. Sin embargo, comenzaron a detectarse los primeros casos confirmados de rubéola congénita, con anomalías congénitas graves (cataratas, defectos cardíacos, sordera), y, posteriormente, el devastador efecto de la talidomida marcó un hito en la teratología. Hacia los años 60, la talidomida produjo miles de casos de amelia o focomelia (meromelia), sobretodo en Europa, y fue gracias a los estudios epidemiológicos que se pudo establecer una relación causal del medicamento.

En la actualidad, se cuestiona en parte el papel protector de la llamada barrera placentaria, cuya 'protección' resultaría parcial para el feto.

Se encuentran anomalías estructurales importantes en un 2 a 3% de los recién nacidos vivos, y otro porcentaje igual se reconoce en niños dentro de los cinco primeros años de vida. Las anomalías congénitas son causa principal de mortalidad infantil y representan aproximadamente el 21% de las muertes durante la infancia. Ocupan, además, el quinto lugar como causa de muerte antes de los 65 años y son un factor que contribuye de manera significativa con la discapacidad.

Las malformaciones ocurren en todas las razas, sin carácter discriminatorio y la gemelaridad ha contribuido con 0,5 a 1% como causa de defectos al nacimiento.

Las alteraciones se clasifican, por su repercusión clínica, en mayores (por ejemplo, focomelia, meningocele) o menores (sindactilia o retraso en el desarrollo del comportamiento) y, por su número, en únicas o múltiples.

En un 15% de recién nacidos se observan anomalías menores, como microtia (orejas pequeñas), apéndices auriculares, manchas pigmentarias o polidactilia, alteraciones que no afectan su salud. Sin embargo, es importante tener en cuenta que ante su presencia debemos buscar otras malformaciones asociadas. Por ejemplo, una sola anomalía fetal tiene una probabilidad de 3% de asociarse a una malformación mayor; con dos, se puede llegar al 10% y de tener tres o más se puede asociar desde 20 hasta 90% con malformaciones mayores.

1. Ginecoobstetra. Hospital Nacional Almanzor Aguinaga Asenso, Essalud. Chiclayo, Perú.

## Definición de términos

La palabra teratogenia proviene de los vocablos griegos *teratos*, que significa monstruo, y *genos*, que significa originar. Teratogenia, es, por lo tanto, toda situación que puede producir alguna malformación en el feto. La teratología es la rama de la ciencia que estudia las causas, los mecanismos y los patrones de desarrollo anormal presentes al momento del nacimiento. Estas anomalías incluyen trastornos estructurales, de la conducta, funcionales y metabólicos.

Se denomina teratógeno a cualquier elemento o agente capaz de producir una anomalía congénita, o aumentar la incidencia de una anomalía en la población.

Son considerados sinónimos los términos malformación congénita, anomalía congénita o defecto congénito, así como, para algunos autores, los términos dismorfogénesis o defecto al nacimiento (*birth defect*).

## ETIOLOGÍA

Las causas de las anomalías anatómicas congénitas o defectos al nacimiento se dividen generalmente en:

- Factores genéticos (13 a 15%): anomalías cromosómicas, genes mutantes.
- Factores ambientales (7 a 10%): fármacos, drogas, virus, radiaciones, entre otras.
- Multifactorial (20 a 25%): genéticos y ambientales.
- Etiología desconocida (50 a 60%).

### Anomalías causadas por factores genéticos

Estas pueden afectar a los cromosomas sexuales y/o a los autosomas. Las personas con anomalías cromosómicas tienen por lo general fenotipos característicos (rasgos morfológicos) como ocurre con el síndrome de Down.

Las alteraciones cromosómicas se dividen en numéricas y estructurales.

Desde el punto de vista numérico las aberraciones cromosómicas se deben, por lo general, a una ausencia de disyunción (un error en la división celular en el que no se separan un par de cromosomas, o dos cromátidas de un cromosoma durante la mitosis o la meiosis). Como consecuencia el par de cromosomas o cromátidas pasa a una célula hija y la otra célula hija no recibe ninguno. Esto origina alteración del número de cromosomas, a saber: la aneuploidía, que es cualquier desviación del número diploide humano de 46 cromosomas, presenta un número de cromosomas que no es un múltiplo exacto del número haploide 23 (por ejemplo, 45 o 47), y la poliploidía, en la que el número de cromosomas es un múltiplo del número haploide 23 distinto del número diploide (por ejemplo 69). Un ejemplo de ausencia de disyunción lo constituye el síndrome de Turner (monosomía X; 45X0).

Algunas trisomías de los autosomas son el síndrome de Down (trisomía 21), el síndrome de Edwards (trisomía 18) y el síndro-

me de Patau (trisomía 13). El síndrome de Klinefelter (47XXY) es un ejemplo de trisomía de los cromosomas sexuales. Otras alteraciones que se pueden encontrar son los mosaicismos, las tetrasomías, las pentasomías, las triploidías y las tetraploidías.

Las alteraciones cromosómicas estructurales se deben generalmente a una rotura cromosómica, seguida de una reconstitución en una combinación anormal. El tipo de anomalía resultante depende de lo que ocurre con los fragmentos rotos. Es importante resaltar que las dos aberraciones estructurales que pueden transmitirse de padres a hijos son las reordenaciones estructurales como la inversión y la traslocación. Otros casos lo constituyen el cromosoma anular, isocromosoma, microdeleciones y microduplicaciones y la deleción como en el síndrome de *cri du chat* (o 'maullido de gato'), en donde hay la deleción terminal parcial del brazo corto del cromosoma 5.

Un grupo especial lo constituyen las anomalías causadas por genes mutantes. Una mutación implica una pérdida o cambio en la función de un gen y es cualquier cambio permanente heredable en la secuencia del ADN genómico. Las anomalías resultantes de mutaciones genéticas se heredan según las leyes mendelianas, por lo que es posible hacer predicciones sobre la probabilidad de que aparezcan en los hijos de las personas afectadas o parientes. Un ejemplo de herencia dominante de una anomalía congénita es la acondroplasia. Otro es el síndrome del cromosoma X frágil, que es la causa hereditaria más frecuente de retraso mental moderado.

### Anomalías causadas por factores ambientales

Aunque el embrión humano esté 'bien' protegido en el útero, los factores ambientales (teratógenos) pueden causar serias perturbaciones en su desarrollo. Parece que los teratógenos no pueden provocar anomalías hasta que haya comenzado la diferenciación celular, sin embargo, su acción temprana puede causar inclusive la muerte del embrión. Lamentablemente siguen siendo oscuros los mecanismos a través de los cuales los factores ambientales distorsionan el desarrollo embrionario y provocan anomalías.

Los agentes que con más frecuencia se han relacionado con anomalías anatómicas congénitas son, entre otros:

- Fármacos y drogas: alcohol, ácido valproico, fenitoína, carbonato de litio, isotetrinoína, metotrexato, talidomida, warfarina, tabaco, inhibidores de la enzima convertidora de la angiotensina, vitamina A (dosis altas), tetraciclinas y anfetaminas.
- Hormonas: agentes androgénicos (etisterona, noretisterona) y dietilestilbestrol.
- Sustancias químicas: mercurio, bifenilos policlorados, plomo, pesticidas, solventes industriales.
- Infecciones: citomegalovirus, parvovirus, *Toxoplasma gondii*, *Treponema pallidum*, herpes virus, virus de la rubéola, virus varicela-zóster y VIH.
- Radiación y agentes físicos: dosis altas de radiación ionizante e hipertermia.

Una consideración especial deben recibir las enfermedades maternas metabólicas e inmunológicas, como por ejemplo la obesidad, la diabetes, el hipotiroidismo y la fenilcetonuria, que se asocian con alteraciones del producto.

### Tipos de anomalías

Debemos recordar que no todas las variaciones del desarrollo son anomalías, existen variantes anatómicas normales. Sin embargo, hay cuatro tipos de alteraciones congénitas con trascendencia clínica: anomalía, interrupción, deformación y displasia.

- **Anomalía.** Defecto morfológico de un órgano o parte del cuerpo originado por un proceso intrínsecamente anormal, derivado del primordio o rudimento anormal desde el principio. Por ejemplo, las alteraciones cromosómicas de un gameto durante la fecundación potencialmente originarán una malformación.
- **Interrupción.** Defecto morfológico de un órgano o parte del cuerpo por una perturbación extrínseca de un proceso que originalmente es normal. Los teratógenos como los tóxicos y virus originan interrupciones; la interrupción no es hereditaria pero los factores hereditarios pueden influir en el desarrollo de la interrupción.
- **Deformación.** Forma, contorno o posición anormal de una parte del cuerpo por fuerzas mecánicas. El oligoamnios puede provocar pie equino varo o pie zambo.
- **Displasia.** Organización anormal de las células en los tejidos y su resultado morfológico. Se considera como el proceso y la consecuencia de la dishistogenia (formación anormal de tejido). Un ejemplo es la displasia ectodérmica congénita.

Existen además otros términos descriptivos para los recién nacidos con anomalías múltiples, basados en la etiopatogenia que son: defecto, secuencia, síndrome y asociación.

- **Defecto de campo politópico.** Conjunto de anomalías derivadas del trastorno de un campo de desarrollo único.
- **Secuencia.** Patrón de anomalías múltiples derivadas de un defecto estructural o factor mecánico único conocido o supuesto. Deriva de un factor iniciador que genera una cascada de complicaciones del desarrollo secundarias, como en la secuencia Potter, atribuida a oligoamnios, secundario a agenesia renal.
- **Síndrome.** Patrón de anomalías múltiples patogénicamente relacionadas y que no representan una secuencia o un defecto de campo politópico. Implica a menudo una causa única como en el síndrome de Down.
- **Asociación.** Aparición no al azar (no aleatoria) en dos o más individuos de anomalías múltiples, diferente de las anteriormente mencionadas. Se refiere a defectos relacionados desde el punto de vista estadístico, no patogénico ni etiológico. Un ejemplo es la asociación VACTERL (del inglés: *vertebral, anal, cardiac, tracheoesophageal, renal and limb anomalies*). Si bien las asociaciones no representan un diagnóstico en sí,

el reconocimiento de uno o más de sus componentes obliga a la búsqueda de los otros que constituyen el grupo.

### Principios de teratogenia

Para poder comprender cómo un elemento ya sea un medicamento, un compuesto químico o radiación puede convertirse en un teratógeno, hay que tener en cuenta tres principios importantes:

- Período o etapa crítica del desarrollo.
- Dosis y tiempo de exposición al teratógeno.
- Genotipo (constitución genética) del embrión y genoma materno.

#### Período crítico (o etapa crítica) del desarrollo humano

Se conocen tres etapas bien diferenciadas, en las cuales la noxa puede tener diferentes efectos.

La primera de ellas es la etapa de las dos semanas siguientes a la fecundación. En ella pueden interferir con la división del cigoto e implantación del blastocisto y/o causar la muerte precoz y aborto espontáneo del embrión. Aquí se describe el fenómeno del 'todo o nada'. Puesto que los teratógenos que actúan durante las dos primeras semanas pueden matar al embrión o sus efectos nocivos quedan compensados por las potentes propiedades reguladoras del embrión joven, gracias a la capacidad de las células pluripotenciales de reponer las células dañadas. Si el embrión sobrevive no se han descrito anomalías congénitas. Durante esta etapa, por lo general, se forman estructuras embrionarias, tales como el amnios, el saco vitelino y el saco coriónico.

El segundo momento, llamado período de organogénesis, va de la tercera a la octava semana. Es el de mayor susceptibilidad a los efectos deletéreos de los teratógenos, debido a que en esta etapa se forman los tejidos y órganos. En esta etapa se presentan las anomalías congénitas más graves.

Cada tejido, órgano y sistema de un embrión tiene un período crítico durante el cual puede alterarse su desarrollo, tal es el caso del encéfalo, cuya susceptibilidad es mayor, inclusive se extiende hasta la decimosexta semana.

La tercera etapa de riesgo se prolonga desde la octava semana hasta el nacimiento. En este período predominan las alteraciones de tipo funcional, tales como la restricción de crecimiento intrauterino o el retardo mental, entre otros.

#### Dosis y tiempo de exposición al teratógeno

La investigación en animales ha demostrado que existe una relación dosis respuesta con los teratógenos. Aunque la dosis y el tiempo empleados en experimentos con animales para producir anomalías es generalmente mucho mayor que las exposiciones en el ser humano. Esta situación hace imposible extrapolar estos estudios a los embarazos humanos. Es obvio que para que se pueda considerar un agente como teratógeno humano se debe confirmar una relación dosis respuesta, experiencia que éticamente no es posible realizar.

### Genotipo del embrión y genoma materno

Existen numerosos experimentos en animales y varias experiencias sospechosas en humanos que demuestran que hay diferencias genéticas en la respuesta a un teratógeno. Un ejemplo es la fenitoína. Este antiepiléptico es un teratógeno humano conocido, con el cual entre el 5 al 10% de los embriones expuestos presentan un síndrome de hidantoína fetal. Aproximadamente un tercio de ellos solo presenta algunas anomalías congénitas y más de la mitad de los embriones no se ven afectados. Esto hace considerar que el genotipo del embrión así como el materno determina si el teratógeno altera su desarrollo.

### Demostración de teratogenia

Uno de los retos del profesional es lograr concienciar a las pacientes acerca de que ciertas sustancias, sobretudo medicamentos, pueden alterar el desarrollo prenatal. Por lo tanto, evitar su uso puede prevenir algunas anomalías congénitas.

Lamentablemente la demostración de un teratógeno humano es muy difícil. La mayoría de estudios solo son retrospectivos, o de casos clínicos publicados, sin nivel adecuado de evidencia. Aunque las pruebas realizadas en animales preñados son importantes, tienen un valor limitado para predecir sus efectos en embriones humanos y solo pueden hacer sospechar la probabilidad de efectos similares en seres humanos.

A pesar que son aún pocos los teratógenos identificables, es conveniente que la embarazada evite los fármacos durante el primer trimestre. Solo debe usar fármacos si existe una razón convincente para su uso y si se trata de uno conocido y razonablemente seguro para el embrión humano.

### Clasificación de los medicamentos según su riesgo teratogénico

En el año 1978, el Catálogo Sueco de Especialidades farmacéuticas registradas mostraba ya una clasificación de los medicamentos en grupos. A pesar de ser la primera, no es muy conocida ni utilizada.

La Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA) de EE UU elaboró, hacia 1979, una clasificación por categorías de medicamentos en el embarazo, vigente hasta la fecha. Estas categorías se asignan en función del tipo de estudios realizados y de la información disponible para evaluar el posible riesgo. En forma resumida, se presenta a continuación:

- Categoría A. Los estudios controlados realizados en mujeres embarazadas no han demostrado un aumento en el riesgo de anomalías fetales en ningún trimestre del embarazo. Pueden prescribirse en cualquier trimestre del embarazo, ya que la posibilidad de daño fetal parece remota. El número de fármacos incluidos en esta categoría es muy bajo al no poder garantizar que no aparezcan efectos nocivos.
- Categoría B. Los estudios realizados en animales no han demostrado riesgo fetal, pero no hay estudios adecuados, ni bien controlados, en mujeres embarazadas; o bien los estudios en animales han mostrado un efecto adverso, pero los estudios

realizados en mujeres embarazadas no han podido demostrar riesgo sobre el feto en ningún trimestre del embarazo. En este grupo se incluyen los fármacos sobre los que no existe evidencia de riesgo fetal. El uso de estos medicamentos se acepta, generalmente, durante el embarazo.

- Categoría C. Los estudios realizados en animales han demostrado efectos adversos en el feto, pero no hay estudios adecuados, ni bien controlados en mujeres embarazadas, o bien no se han realizado estudios en animales, ni existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas. Estos medicamentos deben ser administrados solamente si el posible beneficio deseado justifica el riesgo potencial en el feto. En esta categoría se incluyen un gran número de medicamentos, especialmente los de reciente comercialización, de los que se carece de información.
- Categoría D. Los estudios controlados y observacionales realizados en mujeres embarazadas han demostrado un riesgo para el feto. Sin embargo, el beneficio de su uso en mujeres embarazadas puede aceptarse a pesar del riesgo. Por ejemplo si la vida de la paciente está en riesgo o con enfermedades graves para las cuales los medicamentos más seguros no pueden usarse o son inefectivos.
- Categoría X. Los estudios controlados y observacionales realizados en animales o en mujeres embarazadas han demostrado una clara evidencia de anomalías o riesgo para el feto. El riesgo de la utilización del medicamento en la mujer embarazada sobrepasa claramente cualquier posible beneficio. El medicamento está contraindicado en la mujer que está o que puede estar embarazada

Las principales críticas a esta clasificación se derivan de la incapacidad de extrapolar los estudios en animales a los seres humanos y la imposibilidad de hacer estudios en embriones humanos por razones éticas. Además, existen medicamentos que no están incluidos en ninguna categoría y la mayoría de medicamentos (66%) acaban en la categoría C, debido a la insatisfacción con las categorías de la FDA. Han aparecido una serie de clasificaciones más elaboradas, como el Australian Drug Evaluation Committee (ADEC 1989) o el Centro Andaluz de Información de Medicamentos (Cadime). Asimismo, algunos autores proponen clasificaciones adicionales de importancia (teratógeno probado, probable, posible, improbable y no teratógeno) y de frecuencia (teratógeno frecuente, ocasional, infrecuente y no teratógeno). Por ejemplo, diazepam y furosemida poseen categoría D de la FDA. Pero, el diazepam se considera un teratógeno humano improbable y que raramente produce efectos, y la furosemida se clasifica como teratógeno humano posible o probable, y sus efectos se manifiestan con mayor frecuencia que los del diazepam.

### Consideraciones especiales

#### Tabaco

Este hábito durante el embarazo es una reconocida causa de restricción de crecimiento intrauterino. En grandes fumadoras el parto prematuro es el doble de frecuente. La nicotina constriñe

los vasos sanguíneos uterinos y provoca un descenso del flujo sanguíneo. Este descenso disminuye el suministro de oxígeno y nutrientes al embrión/feto, lo que da como consecuencia una hipoxia fetal crónica.

#### Cafeína

No se ha confirmado que la cafeína sea teratogena para el ser humano. Pero, tampoco se sabe si el consumo materno elevado es seguro para el embrión.

#### Alcohol

El consumo moderado y alto de alcohol sobre todo al principio del embarazo puede alterar el crecimiento y la morfogenia del feto. Los hijos de madres alcohólicas sufren de un conjunto de alteraciones denominado síndrome alcohólico fetal. Asimismo, se considera al alcoholismo como causa de deficiencia mental (deterioro cognitivo y problemas de conducta), por lo que se aconseja la abstinencia total de alcohol durante el embarazo.

#### Tintes de cabello

Hay muy pocos estudios sobre el uso de tintes de cabello durante el embarazo. En algunos ensayos en animales con dosis 100 veces mayores a las usadas en humanos, no se encontraron alteraciones fetales. Ante la existencia de muchas marcas de tintes cuyos compuestos pueden contener amoníaco o plomo y al no existir evidencia de ausencia de daño en el embrión humano, se sugiere evitar los tintes al menos hasta el segundo trimestre de gestación.

#### Hipertermia

La elevación de la temperatura corporal, especialmente sobre los 40 grados centígrados, se ha relacionado con malformaciones fetales en humanos y animales. Por lo tanto, es recomendable tratar la fiebre materna, así como evitar asistir al sauna, especialmente durante la etapa de embriogénesis.

#### Radiaciones

La exposición a dosis elevadas de radiaciones ionizantes pueden dañar las células embrionarias y provocar la muerte celular y originar daño cromosómico o retraso del desarrollo mental y del crecimiento físico. Gran parte de esta experiencia fue reconocida en sobrevivientes a las bombas atómicas lanzadas en Japón y sus descendientes. No hay pruebas concluyentes de que las concentraciones de la radiación diagnóstica (rayos X) provoquen anomalías congénitas en el ser humano. Se considera que si la exposición embrionaria a la radiación es de 5 rad o menor, los riesgos para el embrión son mínimos. Es aconsejable, sin embargo, ser prudente durante las exploraciones radiológicas. El límite recomendado de exposición materna a la radiación corporal total de cualquier tipo es de 500 mrad, durante todo el periodo gestacional.

#### Campos electromagnéticos

No hay pruebas de que exista riesgo de retardo de crecimiento o de otros defectos del desarrollo en embriones humanos tras la exposición materna a campos electromagnéticos de baja

frecuencia. Es motivo de preocupación para muchas gestantes saber si la exposición a teléfonos celulares, microondas, televisores, computadoras, fotocopiadoras, etc. puede o no provocar malformaciones. La mayoría de estudios establecen a las radiaciones electromagnéticas como etiología muy improbable respecto a malformaciones congénitas y bajo peso al nacer, en relación con artefactos de uso doméstico. Actualmente, se hacen estudios para valorar si la exposición de larga data puede afectar al embarazo, por ejemplo el uso de telefonía móvil por más de 10 años. Sin embargo, no existe aún evidencia que descarte totalmente el posible daño fetal.

#### Ondas ultrasónicas

No se han confirmado efectos nocivos para el feto con la exploración ecográfica diagnóstica ordinaria.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Moore KL. Embriología clínica. 8ª edición. 2008. p. 457-486.
2. Langman S. Embriología médica con orientación clínica. 10ª edición. 2007. pp. 113-125.
3. Pérez-landeiro A, et al. Teratogénesis: clasificaciones. Farmacia hospitalaria. 2002;26(3):171-177.
4. Principles of human teratology: drug, chemical, and infectious exposure. SOGC clinical practice guideline. JOGC 2007;199: 911-917.
5. Graham JM Jr, et al. Teratogen update: gestational effects of maternal hyperthermia due to febrile illnesses and resultant patterns of defects in human. Teratology. 1998;58:209-221.
6. Christianson A, et al. Global report on birth defects. March of Dimes Birth defects foundation White Plains. New York; 2006.
7. Roth J, et al. Risk factors of birth defects for normal birth weight infants of non-medicaid mothers in Florida. 2003. Department of Pediatrics, University of Florida College of Medicine.
8. Holmes LB. Human teratogens: 2008 update. Mass General Hospital for Children. Genetics Unit.
9. Tassinari M. Pediatric and Maternal Health staff. FDA/CDER/OND. Teratogen update. Teratogen Society. 49ª annual meeting. 2009. Puerto Rico.
10. Holmes LB. Human teratogens: 2010 update. Mass General Hospital for Children. Genetics Unit.
11. Zarante I. Eclamc-Videmco. Estudio colaborativo latinoamericano de malformaciones congénitas. Vigilancia epidemiológica de malformaciones congénitas en Colombia. 2004.
12. Werler MM. Teratogen update: Smoking and reproductive outcomes. Teratology 1997;55:382-388.
13. Tratamientos para el cabello y el embarazo. OTIS. Organization of Teratology Information Specialists.
14. Umeres JS. Un poco de teratología. Rev Peru Pediatr. 2007;60(3).
15. Brent RL. Counseling patients exposed to ionizing radiation during pregnancy. Rev Panam Salud Pública. 2006;20(2/3):198-204.
16. Pérez MR. Irradiación durante el embarazo: mitos y verdades. Congreso Argentino de Radiología, diagnóstico y terapia radiante, Buenos Aires, Argentina 5-7 setiembre 2001.
17. <http://www.cdc.gov/spanish/forma.htm>.
18. <http://www.fundacion1000.es/>
19. <http://www.fisterra.com/material/no-explor/sitte.asp>
20. <http://www.eurocat-network.eu/>
21. <http://www.ibis-birthdefects.org/>
22. <http://visembryo.com/baby/index.html>
23. [http://www.marchofdimes.com/pnhec/159\\_4427.asp](http://www.marchofdimes.com/pnhec/159_4427.asp)
24. <http://www.micromedex.com/products/repriorisk>
25. <http://www.teratology.org>
26. <http://www.newlifecarity.co.uk>
27. <http://www.washington.edu/terisweb/teris>
28. <http://eclamc.ioc.fiocruz.br/>
29. <http://www.OTISpregnancy.org>