



unidade **didáctica** 3.5

TERATOXÉNESE

Angelines Cruz Landeira
Departamento de Anatomía Patolóxica e Ciencias Forenses
Facultade de Medicina



© Universidade de Santiago de Compostela, 2008

Deseño
Unidixital

Edita
Vicerreitoría de Cultura
da Universidade de Santiago de Compostela
Servizo de Publicacións
da Universidade de Santiago de Compostela

Imprime
Unidixital
Servizo de Edición Dixital da
Universidade de Santiago de Compostela

Dep. Legal: C 874-2008
ISBN 978-84-9750-935-0

ADVERTENCIA LEGAL: reservados todos os dereitos.
Queda prohibida a duplicación parcial ou total desta
obra, en calquera forma ou por calquera medio (elec-
trónico, mecánico, gravación, fotocopia ou outros) sen
consentimento expreso por escrito dos editores.

MATERIA: TOXICOLOXÍA

TITULACIÓN: FARMACIA

PROGRAMA XERAL DO CURSO

Localización da presente unidade didáctica

PARTE I. PRINCIPIOS BÁSICOS

LECCIÓN 1.- Toxicoloxía. Concepto, evolución histórica e clasificación. Concepto de Toxicidade. Factores que inflúen sobre ela. Clasificación das substancias tóxicas.

LECCIÓN 2.- Acción tóxica: fase de exposición. Vías de entrada e forma na que condicionan a acción tóxica. Absorción, distribución e excreción dos tóxicos. Forma na que condicionan a acción tóxica. Procesos de biotransformación. Reaccións de fase I e de fase II. Indución e inhibición enzimática. Modificacións metabólicas da toxicidade.

LECCIÓN 3.- Mecanismos de toxicidade. Mecanismos xerais. Mecanismos especiais: Mutaxénese. Carcinoxénese. Teratoxénese.

LECCIÓN 4.- Procedementos de avaliación toxicolóxica: obxectivos. Principios xerais. Estudos de toxicidade aguda. Estudos de toxicidade subcrónica. Estudos de toxicidade crónica. Avaliación da mutaxénese, carcinoxénese e teratoxénese. Ensaio de toxicidade in vitro.

PARTE II. BASES DO DIAGNÓSTICO E METODOLOXÍA ANALÍTICA EN TOXICOLOXÍA

LECCIÓN 5.- As intoxicacións. Tipos. Etioloxía. Epidemioloxía. Bases xerais do diagnóstico e tratamento das intoxicacións.

LECCIÓN 6.- Introducción á análise toxicolóxica. Funcionamento dun laboratorio de toxicoloxía. Mostraxe. Conservación das mostras. Cadea de custodia.

LECCIÓN 7.- Tratamento da mostra. Técnicas de extracción e purificación. Principais sistemas de cribado para a análise toxicolóxica.

LECCIÓN 8.- Técnicas analíticas aplicadas á Toxicoloxía. Técnicas de separación: Cromatografía. Espectrofotometría. Inmunoanálise. Espectrometría de masas. Técnicas complementarias.

PARTE III. TOXICOLOXÍA SISTÉMICA

LECCIÓN 9.- Efectos tóxicos sobre o sistema nervioso.

LECCIÓN 10.- Efectos tóxicos sobre o aparello cardiovascular.

LECCIÓN 11.- Efectos tóxicos sobre o aparello respiratorio.

LECCIÓN 12.- Efectos tóxicos sobre o fígado e o ril.

LECCIÓN 13.- Efectos tóxicos sobre o sangue.

PARTE IV. INTOXICACIONES POR MEDICAMENTOS E OUTRAS SUBSTANCIAS DE INTERESE SANITARIO

LECCIÓN 14- Substancias de abuso: alcohol, opiáceos, cocaína, anfetaminas, LSD, cannabis. Substancias de deseño.

LECCIÓN 15- Narcóticos sintéticos.

LECCIÓN 16.- Analxésicos, Antipiréticos e Antiinflamatorios non esteroideos.

LECCIÓN 17.- Psicofármacos: benzodicepinas, antidepressivos, antipsicóticos, sales de litio.

LECCIÓN 18.- Glicósidos cardiotónicos e Antiarrítmicos.

LECCIÓN 19.- Heparina e anticoagulantes orais.

- Farase tamén avaliación continua das actividades propostas, realizadas polo alumno durante o desenvolvemento da unidade.

ANEXO: LIGAZÓNS DE INTERESE

<http://www.perinatology.com/>: Páxina na que se pode atopar información relacionada co embarazo. Desde o punto de vista da teratoxénese incorpora unha calculadora en liña, para estimar o risco tras unha exposición. Tamén incorpora a clasificación da FDA e unha listaxe de fármacos e outras substancias químicas, clasificados de acordo o risco teratoxénico.

BIBLIOGRAFÍA

- ABAD GIMENO FJ, PONS CABRERA J, MICÓ MÉRIDA M, CASTERÁ MELCHOR DE, BELLÉS MEDALL MD, SÁNCHEZ PEDROCHE A. Categorías de riesgo de los medicamentos utilizados durante el embarazo: Guía rápida de consulta. FAP 2005,3(2): 49-61. Disponible en <http://www.sefap.org/revista/pdf/3.2.5.pdf>
- ELLENHORN, M.J., BARCELOUX D.G. Medical Toxicology: Diagnosis and Treatment of Human Poisoning. Cap. 8: Toxic exposure during pregnancy. New York: Elsevier; 1988.
- HASCHEK W.A. AND ROUSSEAU C.G. Fundamentals of Toxicologic Pathology. Cap 17: Fetus. San Diego: Academic Press; 1998.
- LAFUENTE GONZÁLEZ A. JIMENEZ J. Manual de Protocolos y Actuación en Urgencias para Residentes. Capítulo 100. Fármacos usados en urgencias en la mujer embarazada. Páx. 683-689. Disponible en <http://www.cht.es/docenciamir/Manual/Cap100.pdf>
- MANSON J.M., KANG Y.J. Test methods for assessing female reproductive and developmental toxicology. En HAYES A.W. editor. Principles and Methods of Toxicology. New York: Raven Press; 1994.
- PÉREZ-LANDEIRO, A. ALLENDE BANDRÉS M. A. AGUSTÍN-FERNÁNDEZ, M. J. PALOMO-PALOMO P. Teratogénesis: clasificaciones. Farmacia Hos. 2002, 26 (3): 171-177.
- PETERS P.W.J., GARBIS-BERKVEN J.M. General reproductive toxicology. En NIESINK, R.J.M., DE VRIES, J., HOLLINGER, M.A., editores. Toxicology. Principles and Applications. New York: CRC Press; 1996.

No momento de facer unha prescrición hai que ter en conta que os estudos en animais son orientativos, pero non extrapolables á especie humana. Así, por exemplo, a talidomida non demostrou ser teratoxénica nos ensaios realizados con roedores, pero si en humanos, polo que está contraindicada no embarazo (categoría X). Un caso contrario podería ser o do ácido acetilsalicílico, que mostrou efectos teratoxénicos e embriocidas en animais (categoría D) e non mostrou teratoxenia en estudos controlados realizados en humanos.

Hai que recordar, ademais, que moitos principios activos non teñen ningunha categoría asignada pola FDA, e que hai outros de uso moi común en Europa (metamizol, por exemplo) que non están comercializados en EUA, e polo tanto non están clasificados. Tamén se carece de datos de moitos medicamentos de orixe vexetal, tanto en embarazadas como en animais de experimentación. Para rematar, a categoría C é como un *caixón de xastre* onde se encadran moitos medicamentos (66% do total) aos que se lles asigna esa categoría ao aprobalos. Como se sabe, os estudos en mulleres embarazadas son retrospectivos, polo que soamente se dispón de experiencia cos fármacos máis antigos.

ACTIVIDADES PROPOSTAS

- Avaliación e interpretación do risco teratoxénico de distintas exposicións, en función do tipo de substancia e do momento de exposición.
- Clasificación dos fármacos segundo o seu risco teratoxénico. Revisión de distintas clasificacións. Análise do significado.
- Busca bibliográfica sobre os efectos teratoxénicos en relación coa exposición a certas substancias químicas. Elaboración dun resumo comentado.
- Elaboración dunha táboa cos principais teratóxenos coñecidos en humanos e os seus efectos.
- Elaboración dun listado de fármacos incluídos na Categoría X da FDA, clasificados por órganos ou sistemas.
- Resolución de supostos prácticos.

AVALIACIÓN

Esta unidade será avaliada de dúas maneiras:

- Os contidos teóricos serán avaliados co conxunto das unidades que compoñen o programa do curso, mediante unha proba obxectiva, cun exame escrito tipo test. O peso que terá na puntuación final será proporcional ao tempo dedicado ao seu estudo.

ÍNDICE

Presentación	7
Os obxectivos	7
Os principios metodolóxicos	8
Os contidos básicos	8
1. INTRODUCCIÓN.....	8
2. O CICLO REPRODUTOR.....	10
3. FACTORES QUE DETERMINAN A SUSCEPTIBILIDADE AOS EFECTOS TERATOXÉNICOS	13
3.1. FACTORES QUE DEPENDEN DA DROGA/FÁRMACO	13
3.2. FACTORES QUE DEPENDEN DO EMBRIÓN/FETO	14
3.3. FACTORES QUE DEPENDEN DA NAI	17
4. POSIBLES EFECTOS TRAS A EXPOSICIÓN A UN TERATÓXENO	18
5. MECANISMOS-PATOXÉNESE.....	20
6. CLASIFICACIÓN DE FÁRMACOS PARA O SEU USO DURANTE O EMBARAZO	21
Actividades propostas	24
Avaliación	24
Anexo: Ligazóns de interese	25
Bibliografía	25

Categoría A:

- Os estudos controlados realizados en mulleres embarazadas non demostraron un aumento no risco de anormalidades fetais en ningún trimestre do embarazo.
- **Poden prescribirse** en calquera trimestre do embarazo, xa que a posibilidade de dano fetal parece remota. O número de fármacos incluídos nesta categoría é moi baixo ao non poder garantir que non aparezan efectos nocivos.

Categoría B:

- Os estudos realizados en animais non demostraron risco fetal, pero non hai estudos adecuados nin ben controlados en mulleres embarazadas; ou ben os estudos en animais mostraron un efecto adverso, pero os estudos realizados en mulleres grávidas non puideron demostrar risco sobre o feto en ningún trimestre do embarazo. Neste grupo inclúense os fármacos sobre os que non existe evidencia de risco fetal.
- O uso destes medicamentos **acéptase**, xeralmente, durante o embarazo.

Categoría C:

- Os estudos realizados en animais demostraron efectos adversos no feto, pero non hai estudos adecuados nin ben controlados en mulleres embarazadas, ou ben non se realizaron estudos en animais nin existen estudos adecuados e ben controlados en mulleres grávidas.
- Nesta categoría inclúense un gran número de medicamentos, especialmente os de recente comercialización, dos que se carece de información.
- Estes medicamentos deben ser administrados **soamente se o posible beneficio desexado xustifica o risco** potencial para o feto.

Categoría D:

- Os estudos controlados e observacionais realizados en mulleres embarazadas demostraron un **risco** para o feto.
- Con todo, o beneficio do seu uso en mulleres embarazadas **pode aceptarse a pesar do risco**. Por exemplo, se a vida do paciente está en risco ou en casos de enfermidades graves para as cales os medicamentos máis seguros non poden usarse ou son ineficaces.

Categoría X:

- Os estudos controlados e observacionais realizados en animais ou en mulleres embarazadas demostraron unha clara evidencia de anormalidades ou risco para o feto.
- O risco da utilización do medicamento na muller embarazada excede claramente calquera posible beneficio.
- O medicamento está **contraindicado** na muller que está ou que pode quedar embarazada.

tratamento da responsabilidade da propia enfermidade en dito efecto.

- Tamén hai que ter en conta a mulleres con condicións que se crían incompatibles co embarazo, como o lupus eritematoso ou enfermidades cardíacas, nas que o número de embarazos medrou moito nas últimas décadas.

Por todo isto o consumo de medicamentos en xestantes é elevado. Segundo algúns estudos entre o 60-90% das mulleres toman algún fármaco durante o embarazo por prescrición facultativa ou por automedicación e ata un 55% das embarazadas toman medicación durante o primeiro trimestre. É frecuente tamén a polimedicación, e o número medio de fármacos durante o embarazo varía entre 2,6 e 13,6 fármacos por muller xestante. O tipo de medicación empregada tamén é preocupante xa que nun estudo levado a cabo na poboación danesa viuse que o 26,6% das embarazadas recibiran medicación potencialmente daníña para o feto e un 28,7% recibiran medicación sen clasificación teratoxénica. Os resultados obtidos noutro estudo realizado en Francia sinalan que o 59% das mulleres embarazadas recibiron medicamentos clasificados coa categoría D da FDA, un 1,6% recibiron medicamentos da categoría X e un 78,9% medicamentos que non teñen ningunha categoría asignada.

Hai que considerar, ademais, os cambios fisiolóxicos propios da xestación (variación do volume plasmático e aclaramento renal, aparición de novos compartimentos como a placenta e órganos fetais), que poden afectar os parámetros farmacocinéticos dos fármacos alterando a súa eficacia e toxicidade, tanto para a nai como para o feto.

A administración de fármacos durante o embarazo sempre é problemática xa que é unha das causas de malformacións conxénitas que poderían previrse. Algúns estudos estiman que entre o 2 e o 5% de todas as anomalías conxénitas pódese atribuír ao consumo de fármacos. Debido á preocupación sobre este tema, xurdiu a necesidade de dispor dun sistema de clasificación dos fármacos en base ao seu potencial teratoxénico, e que sirva de guía a hora de prescribir ás mulleres embarazadas. Desenvolvéronse múltiples clasificacións para agrupar os medicamentos en función do seu risco teratoxénico, pero a máis frecuente e útil no noso medio é a da FDA, o que non exclúe a utilidade doutros tipos de clasificacións.

Clasificación da FDA: Esta clasificación foi descrita por primeira vez en setembro de 1979 no *FDA Drug Bulletin* e vaise renovando periodicamente. Non foi a primeira en utilizarse, xa que a sueca é anterior, pero si é a de uso máis frecuente no noso país. A Food and Drug Administration (FDA) estableceu cinco categorías de fármacos (A, B, C, D, X), segundo o nivel de risco que posúen para o feto:

PRESENTACIÓN

A presente unidade didáctica forma parte da lección 3, que trata de mecanismos de toxicidade. Xunto á mutaxénese e a carcinoxénese constitúe un mecanismo especial de toxicidade. Tamén xunto aos anteriores caracterízase polo longo período de latencia que pasa, moitas veces, entre a exposición a un tóxico e a manifestación dos efectos. Comparte, ademais con eles a característica de que, ás veces, un mecanismo xenotóxico está na base fisiopatolóxica do proceso.

A teratoxénese é un problema que preocupou o home desde tempos remotos, pero ata mediados do século pasado pensábase que non tiña relación con exposicións ambientais, xa que se consideraba que a placenta actuaba como unha barreira de protección do feto. Foi a raíz do caso da talidomida, un fármaco empregado para tratar as náuseas do primeiro trimestre do embarazo, alá polos anos 60, cando xurdiu a alarma sobre os posibles riscos da exposición intraútero ás substancias químicas. A partir dese punto estableceuse a necesidade de avaliar o risco dos novos fármacos para o seu uso durante o embarazo, para evitar que o caso da talidomida se repetise. Tamén a partir de entón se estableceron uns principios básicos de teratoxénese, que serven para comprender cando unha determinada exposición pode supor un risco para o embarazo ou non.

Debido á frecuencia con que as mulleres embarazadas están expostas a tratamentos farmacolóxicos, é preciso que os farmacéuticos teñan unhas nocións básicas e claras sobre estes principios básicos e sobre os mecanismos de teratoxénese. Deste xeito poderán facer unha interpretación crítica do risco que pode supor o uso dun determinado fármaco nunha determinada etapa da xestación. Tamén é importante que coñezan algún sistema de clasificación de fármacos en base ao seu potencial teratoxénico, e que se acostumen ao seu manexo e interpretación.

OS OBXECTIVOS

- Enumerar e describir as etapas do desenvolvemento intrauterino na especie humana.
- Definir o termo *teratóxeno*.
- Identificar e explicar os principais factores de risco teratoxénico.
- Analizar e interpretar cando unha determinada exposición supón unha situación de risco.
- Usar calculadoras *en liña* para predicir o risco dunha determinada exposición.
- Enumerar e explicar os posibles efectos dos teratóxenos.
- Clasificar os fármacos segundo o risco que impliquen para a xestación, seguindo a clasificación da FDA.
- Recoñecer as implicacións do uso dun determinado fármaco durante a xestación, segundo a categoría da FDA á que pertenza.

- Habituarase a investigar o risco teratoxénico dos fármacos que dispense a mulleres en idade fértil.
- Saber informar dos posibles riscos a unha paciente exposta a un fármaco antes de saber que estaba embarazada.
- Ser consciente dos riscos que pode supor o uso inadecuado dos medicamentos nunha muller embarazada e ser responsable no seu exercicio profesional.

OS PRINCIPIOS METODOLÓXICOS

A Metodoloxía Didáctica empregada nesta unidade pódese dividir en tres apartados:

Lección maxistral:

- Realizarase a introdución ao tema, abordando o concepto de teratoxénese e os principais fitos históricos.
- Explicaranse as distintas etapas do desenvolvemento intrauterino, e a susceptibilidade variable do embrión ou feto en cada unha delas.
- Analizaranse os principais mecanismos polos que se producen os efectos teratoxénicos.

Aprendizaxe cooperativa:

- Mediante grupos puzzle de 5 alumnos afondarase no estudo dos factores de susceptibilidade, os principais efectos dos teratóxenos e a clasificación de fármacos da FDA.
- En grupos de 5 alumnos elaborarán táboas cos principais teratóxenos coñecidos, táboas de fármacos incluídos na categoría X da FDA.

Clases prácticas:

- O alumno habituarase a manexar calculadoras en liña para a avaliación do risco teratoxénico.
- Realizará unha procura bibliográfica en bases de datos, sobre o risco teratoxénico da substancia química proposta e elaborará un resumo.

OS CONTIDOS BÁSICOS

1. INTRODUCCIÓN

As anomalías conxénitas fascinaron ao home nas distintas culturas ao longo da historia, servindo ata de modelo para figuras mitolóxicas ou deidades. O problema dos nenos malformados preocupou á humanidade dende tempos remotos e ao longo da historia buscáronse distintas explicacións. Así, por exemplo Aristóteles atribuíu as malformacións a causas físicas ou ás im-

- **Aumento da morte celular** mediante efectos citotóxicos directos. As poboacións celulares cun alto índice de proliferación ou as que comezan a diferenciarse son as máis susceptibles á citotoxicidade. A excesiva morte celular ten un efecto dramático sobre o desenvolvemento das extremidades. Crese que é o mecanismo dos defectos de membros reducidos pola exposición á ciclofosfamida.
- **Interferencia coa morte celular fisiolóxica:** a morte celular é un fenómeno fisiolóxico durante o desenvolvemento. É necesaria, por exemplo, para a separación dos dedos, para limitar o seu tamaño ou para a dexeneración de estruturas primitivas. A interferencia con este proceso fisiolóxico pode orixinar estruturas supernumerarias, polidactilia, etc.
- **Diminución da velocidade de proliferación celular:** pode ser orixe dun retardo simple do crecemento, pero outras veces ten efectos dramáticos, cando dá orixe á perda de sincronía entre o crecemento de distintos órganos. Así a hipovitaminose A produce cegueira en porcos pola compresión do tracto óptico debido á pechadura prematura das suturas craniais.
- **Fallo nas interaccións celulares ou inhibición dos movementos morfoxénicos** fisiolóxicos durante o desenvolvemento embrionario. Así o tratamento con EDTA induce malformacións cardíacas por redución do movemento das células pioneiras a través da xelatina cardíaca. Ao quelar o Ca^{++} o EDTA paraliza as células cardíacas durante o período crítico da organoxénese.
- **Redución na biosíntese de compoñentes esenciais**, como o ADN, ARN, proteínas, ATP, etc, que pode producir profundos efectos no crecemento e desenvolvemento.
- **Disrupción mecánica** das estruturas en desenvolvemento. Pode alterar as interaccións celulares, impedir os movementos morfoxénicos e ata producir necrose por presión.

6. CLASIFICACIÓN DE FÁRMACOS PARA O SEU USO DURANTE O EMBARAZO

A exposición a medicamentos durante o embarazo é moi elevada, por varias razóns:

- Segundo algúns estudos máis da metade dos embarazos son non planificados, e unha alta porcentaxe das embarazadas estiveron en contacto con axentes potencialmente prexudiciais para o embarazo antes de saber que están embarazadas.
- O incremento da idade media das xestantes fai que aumente o número de mulleres que estean sometidas a tratamentos de longa duración por enfermidades diagnosticadas antes de quedarse embarazadas. Moitas veces este é un factor que complica a análise cando xorde algún efecto teratoxénico, xa que pode ser difícil separar a responsabilidade do fármaco empregado no

Carcinóxese transplacentaria ou neoplasia conxénita:

Os tecidos embrionarios e fetais son moi sensibles aos carcinóxenos, debido á súa elevada actividade proliferativa. A carcinóxese transplacentaria é o desenvolvemento de neoplasias nos descendentes de mulleres que estiveron expostas a determinados compostos químicos durante o embarazo. En animais de experimentación observouse este fenómeno no caso dos nitrocompostos, as micotoxinas ou os hidrocarburos policíclicos aromáticos. Na especie humana, con todo só se coñece un composto capaz de provocar carcinóxese transplacentaria, o dietilestilbestrol (DES). O tratamento das nais durante o embarazo, por ameaza de aborto, asociouse co desenvolvemento de adenocarcinoma de vaxina nas fillas, ao chegar á puberdade, polo efecto promotor que exercerían nese momento as hormonas sobre o tecido previamente danado (células iniciadas para a carcinóxese). O período sensible coincide coa organóxese tardía, posiblemente porque moitos carcinóxenos necesitan bioactivarse mediante o metabolismo, e polo tanto non se metabolizan mentres non se desenvolven os sistemas enzimáticos no feto.

Efectos farmacolóxicos:

A administración de fármacos á nai pode provocar efectos farmacolóxicos similares no feto. Así os barbitúricos, o alcohol ou o diacepán poden afectar ao sono fetal. Estes efectos adoitan ser reversibles, pero aínda así poden ocasionar complicacións, sobre todo cando se administran en torno ao momento do parto: a) Síndrome de abstinencia, en neonatos fillos de nais adictas a narcóticos, psicofármacos, drogas de abuso, hipnóticos, etc. b). Hemorragias no momento do parto, en fillos de nais a tratamento con anticoagulantes ou antiagregantes plaquetarios, etc.

5. MECANISMOS-PATOXÉNESE

No organismo en desenvolvemento hai un delicado balance entre a proliferación celular, a diferenciación celular e a apoptose. O modo exacto de acción dos axentes embrio-feto-tóxicos ou teratoxénicos descoñécese en moitos casos, pero sinaláronse varias alteracións como posibles responsables dos efectos teratoxénicos:

- Mutacións puntuais e aberracións cromosómicas.
- Alteración ou inhibición do metabolismo intracelular; por exemplo, bloqueos metabólicos e ausencia de coenzimas, precursores ou substratos para a biosíntese.
- Interrupción da síntese do ADN ou ARN
- Interferencia na mitose ou na división celular
- Redución na achega de enerxía
- Alteración das características de membrana
- Alteración na regulación do balance hidroelectrolítico

Estes mecanismos tóxicos pódense producir a nivel de calquera tecido, pero no organismo en desenvolvemento moitos destes insultos celulares poden desencadear respostas patoxénicas únicas, tales como:

presións e emocións maternas, mentres que no mundo xudeo-cristián eran consideradas como un castigo divino.

Ao longo do século XX fóronse atopando asociacións entre a exposición a certos axentes e o desenvolvemento de teratoxénese. A primeira epidemia humana de malformacións conxénitas inducida por axentes externos foi comunicada por Gregg en 1941, en relación cunha epidemia de rubéola. Ata entón asumíase que os defectos conxénitos eran causados principalmente por factores hereditarios. Observou que os embrións expostos ao virus da rubéola presentaban anormalidades como cataratas, xordeira, defectos cardíacos e atraso mental. Ademais o risco de anormalidades variaba segundo o momento do embarazo en que tivera lugar a infección: se se producía no primeiro ou segundo mes, predominaban os defectos cardíacos e oculares, mentres que se ocorría no terceiro mes predominaban os defectos de oído e o atraso mental. Pouco despois descubriuse que o *Toxoplasma*, un parasito unicelular, tamén podía inducir anormalidades no embrión.

A primeira asociación entre a exposición intraútero a un axente químico e o desenvolvemento de malformacións descubriuse en 1961, en relación co tratamento con talidomida, administrada para tratar as náuseas na primeira etapa do embarazo. Ata entón críase que a placenta actuaba como unha barreira que protexía ao feto dos efectos adversos das substancias químicas. O desastre da talidomida cambiou drasticamente esta percepción, ao demostrar que a exposición fetal a este fármaco durante os períodos críticos do desenvolvemento producía graves defectos nas extremidades e disxenesias noutros órganos (ril, corazón, etc...). A pesar da alta porcentaxe de malformacións (20-30%) e do seu patrón característico, a teratoxenicidade da talidomida non foi sospeitada durante anos.

É a partir deste momento que xorde a alarma, ante a crenza de que potencialmente calquera fármaco pode ser unha nova talidomida. Xorde así a necesidade de establecer estudos que demostren a seguridade dos fármacos para o seu uso durante o embarazo, antes da súa comercialización. Dos máis de 4100 compostos estudados en relación á súa capacidade para causar teratoxénese, o 66% resultaron non teratoxénicos, o 7% son teratoxénicos para máis dunha especie, o 18% son teratoxénicos para a maioría das especies estudadas e o 9% produciron resultados equívocos. Con todo, só unhas 35-40 substancias químicas foron documentadas como causantes de alteracións do desenvolvemento prenatal en humanos. Os estudos científicos sobre os efectos da exposición prenatal ás drogas de abuso comezaron nos anos 70, sobre os opiáceos, cambiando a mediados dos 80 o foco de atención á cocaína e aos denominados bebés crack (crack babies).

O termo teratoxénese, que ten a súa orixe na raíz grega *teras*, *monstro*, evoca, en xeral, a imaxe dun neno con malformacións físicas. De feito, no sentido máis estrito, pódese entender por *teratóxeno todo axente que pode interferir co normal desenvolvemento do embarazo e dar lugar a defectos estruturais conxénitos*, mentres que a *Teratoloxía* foi tradicionalmente definida como *o estudo das malformacións físicas do embrión e de feto causadas pola exposición intraútero a un axente estraño*.

Esa concepción, inicialmente restritiva, foi ampliada e neste momento inclúense dentro do concepto de teratoxénese alteracións moito máis sutís, moitas delas non detectables no nacemento, e algunhas que só se manifestan na idade adulta. Do mesmo xeito, aínda que habitualmente se pensa que os efectos teratoxénicos se derivan exclusivamente da exposición intraútero a un axente nocivo esta é unha idea errónea, xa que os efectos puideron producirse producido nas células xerminais previamente á concepción.

Nun sentido amplo, que é o que aplicaremos neste texto, un *teratóxeno* pode ser definido como un *axente ambiental que incrementa a incidencia de anomalías estruturais ou funcionais* (alteracións bioquímicas, metabólicas, hormonais, inmunolóxicas, do crecemento e do comportamento) *na descendencia se é administrado aos pais antes da concepción, á femia durante o embarazo ou ata directamente ao organismo en desenvolvemento.*

O ámbito do problema na especie humana:

Aínda que existe a percepción de que a maioría dos embarazos conclúen co nacemento dun neno completamente normal e san, a evidencia acumulada suxire que o resultado exitoso dos embarazos na poboación xeral presenta unha frecuencia inferior ao 50%, sendo a frecuencia dos defectos maiores do 2-3% no momento do nacemento e do 6-7% ao ano de vida. Os defectos menores (14%), o baixo peso ao nacer (7%) ou as alteracións neurolóxicas (16-17%), así como á perda post-implantación constitúen tamén efectos adversos importantes que hai que ter en conta neste apartado. As causas destes efectos adversos son, na maioría dos casos, descoñecidas. As causas ambientais, que inclúen as enfermidades maternas, infeccións, factores mecánicos, axentes químicos, fármacos e drogas e axentes físicos, só son responsables do 10% de todos os defectos conxénitos.

2. O CICLO REPRODUTOR

Un requisito previo para comprender o desenvolvemento anormal é o firme coñecemento do proceso normal de desenvolvemento. Este desenvolvemento caracterízase por cambios na talla ou tamaño, cambios bioquímicos e fisiolóxicos e cambios morfolóxicos e funcionais. Debido aos rápidos cambios ocorridos durante o período de desenvolvemento a natureza do embrión/feto como branco da toxicidade é tamén cambiante.

O *ciclo menstrual* dura en torno a 28 días. Considérase o día 1 do ciclo, o día en que comeza a menstruación, e a ovulación acontece en torno ao día 14. Se non hai embarazo, o día 28 conclúe o ciclo, e o día seguinte empezaría outro ciclo cunha nova menstruación. Cando hai embarazo, este prodúcese en torno ao día 14-15, co proceso de fertilización. Ao redor do día 21 implántase o embrión no útero, e o día 1 do seguinte ciclo non se produce a menstruación (amenorrea). Habería, xa que logo, un atraso menstrual e o test de embarazo sería positivo.

A *idade xestacional* adóitase medir en días ou semanas de amenorrea dende a data da última regra (FUR), que adoita ser un dato coñecido. A

Trastornos funcionais:

Para que o neonato se adapte sen complicacións á vida fóra do útero, a formación e diferenciación dos órganos e sistemas debe realizarse adecuadamente dentro do mesmo. Durante este proceso o seu organismo é susceptible á influencia de tóxicos, axentes infecciosos, etc. As consecuencias destes efectos prexudiciais non son necesariamente evidentes tras o nacemento, como ocorre coas malformacións físicas, xa que moitas veces trátase de alteracións moi sutís (alteracións metabólicas, inmunolóxicas, do comportamento, etc). A *Teratoloxía do comportamento*, por exemplo, consiste no estudo dos cambios posnatais do comportamento provocados por unha exposición prenatal e é unha área que vén suscitando un interese crecente nos últimos anos. Intenta identificar os limiares a partir dos cales os axentes químicos producen alteracións do comportamento en ausencia de defectos morfolóxicos evidentes, mediante estudos experimentais que utilizan modelos animais. Moitos de tales efectos, tanto no neonato como no neno e no adulto, poden ser moi sutís e poderían estar afectados, ademais, por factores ambientais posnatais. No caso das drogas de abuso, por exemplo, os nenos expostos intraútero tamén están a miúdo expostos a riscos, pre e posnatais, para o desenvolvemento alleos ás propias drogas (desnutrición, abandono, infeccións, etc). Todo isto fai cada vez máis complicado establecer unha asociación causal entre a exposición á droga de interese e o efecto teratoxénico sobre o comportamento, a medida que o neno medra. Por outra banda, os neonatos non teñen a madurez de desenvolvemento necesaria para expresar certos comportamentos que son potencialmente vulnerables á exposición prenatal aos tóxicos, facendo a avaliación de certas disfuncións imposibles ata que o neno é maior. Xa que logo, existen evidentes dificultades para establecer unha relación causal entre a exposición prenatal a un teratóxeno e unha lesión do sistema nervioso do feto que só se manifeste no desenvolvemento posnatal como unha alteración do comportamento. En xeral o período de susceptibilidade para estes efectos é maior que para as malformacións estruturais do SNC e non sempre están en concordancia ambos achados. Ás veces danos estruturais graves do SNC non dan lugar a alteracións importantes do comportamento e viceversa.

Trastornos da fertilidade:

A formación e o desenvolvemento do sistema reprodutor é un complexo proceso que inclúe a gametoxénese, o desenvolvemento dos órganos sexuais, as hormonas sexuais e o comportamento sexual. Durante o período embrionario ten lugar a formación e migración das células xerminais primordiais aos ovarios ou testes. O feto femia é especialmente susceptible ás interferencias durante este período, dado que todos os oocitos se forman antes do nacemento. Polo tanto os efectos dos compostos que interfíren coa ooxénese son permanentes. A espermatoxénese, con todo, non comeza ata a puberdade, polo que é menos vulnerable que a ooxénese. Debido ao prolongado período de tempo que transcorre entre a gametoxénese, a maduración sexual, e a detección dos efectos (o máis evidente é a redución da fertilidade, que se observa na idade adulta), pode ser difícil relacionar estes efectos coa exposición intraútero a unha substancia química.

4. POSIBLES EFECTOS TRAS A EXPOSICIÓN A UN TERATÓXENO

A exposición a un axente teratóxeno pode non ter consecuencias prexudiciais para o feto, en función dos distintos factores que xa analizamos. Pero naqueles casos en que produce efectos estes poden ser moi variables, e poden ir dende efectos reversibles unha vez cesada a exposición ata a morte do embrión/feto, pasando por alteracións intermedias como as malformacións ou os trastornos funcionais.

Morte intraútero:

Na especie humana un número moi elevado de embarazos pérdense antes de chegar a término (momento do nacemento). Esta perda pode ocorrer no período que transcorre dende a fertilización (día 14-15) ata a implantación (día 21), no momento da implantación ou en distintos momentos trala implantación. A maioría dos óvulos fertilizados pérdense no primeiro período, entre a fertilización e a implantación, e no momento da implantación, polo que en ambos casos a maioría dos embarazos non chegan a diagnosticarse. Ao final do embarazo, segundo diversos estudos, morrerían aproximadamente o 75% dos embrións. Xa que logo asúmese que só unha de cada 4 fertilizacións termina co nacemento dun neno vivo. A porcentaxe de anomalías cromosómicas e malformacións é moito maior nos fetos mortos ca nos nenos nados vivos (nalgúns casos é ata 10 veces superior), polo que se cre que o aborto espontáneo actúa como unha vía de finalización selectiva dos embarazos anormais.

Defectos estruturais ou malformacións:

Comprenden todas as anormalidades que son inmediatamente visibles ou demostrables no nacemento ou no momento de producirse o aborto. Ata a data son os principais parámetros para determinar a teratoxenicidade das substancias químicas en animais de experimentación. Trátase de cambios anatómicos permanentes. Indúcense principalmente durante o período embrionario, entre a 2ª e a 8ª semanas de vida. O termo *síndrome* fai referencia a un patrón de anormalidades recoñecibles, as que se asume que teñen a mesma causa. Un exemplo é a síndrome alcohol-fetal: defectos craniofaciais, anormalidades nas extremidades, defectos cardiovasculares e do SNC. Unha *anomalía* é unha alteración cos seus cambios estruturais resultantes, por exemplo a anencefalia. A prevalencia de malformacións visibles ao nacemento en humanos é do 2%.

Retardo do crecemento intrauterino:

Trátase do nacemento de nenos pequenos para a súa idade xestacional. Aínda que se adoita crer que é a insuficiencia placentaria (incapacidade para fornecer dos nutrientes necesarios ao feto) a responsable deste retardo no crecemento, non sempre é así: O retardo do crecemento fetal pode ser a expresión dos efectos xerais dun tóxico ou teratóxeno. De feito o crecemento fetal é un parámetro importante na determinación da teratoxenicidade dos compostos químicos. Exemplos de compostos que causan retardo do crecemento son o alcohol, o tabaco, os narcóticos ou a warfarina. O retardo do crecemento intrauterino é tamén moi frecuente nos nenos con malformacións conxénitas, cuxa severidade se correlaciona inversamente co peso corporal do feto.

idade xestacional real, ou idade do embrión é de dúas semanas menos, xa que é dende o momento da fertilización, que coincide co da ovulación.

Da ovulación á post-implantación precoz:

O punto tradicional para comezar a descrición do ciclo reprodutor é o momento da fertilización do óvulo polo espermatozoide, que ocorre no terzo externo da trompa de Falopio. Os espermatozoides depositados na vaxina deben entrar no útero, atravesalo e desprazarse pola trompa de Falopio para alcanzar o óvulo. Orixínase así o *cigoto* ou embrión unicelular, que inicia unha fase de división celular de 3-4 días, para formar unha masa sólida de células denominada *mórula*. As células da mórula seguen dividíndose e, no momento en que o embrión en desenvolvemento alcanza o útero, transformouse nunha bóla oca denominada *blastocisto*. Mentres isto ocorre é transportado cara ao útero, que está hormonalmente preparado para que se implante no endometrio. O período de transporte dun óvulo fecundado antes da implantación é de uns 5-7 días. Durante esta fase precoz, o embrión pode estar exposto á acción dos compostos químicos que penetren nos líquidos uterinos. O blastocisto entra no útero e implántase no endometrio aproximadamente sete días logo da ovulación. A implantación permite ao blastocisto absorber nutrientes ou substancias tóxicas a partir das glándulas e vasos sanguíneos do endometrio. A Figura 1 ilustra os procesos da ovulación, fertilización, transporte e implantación, con a súa cronoloxía estimada, en días, considerando o día 0 día en que ocorre a ovulación.

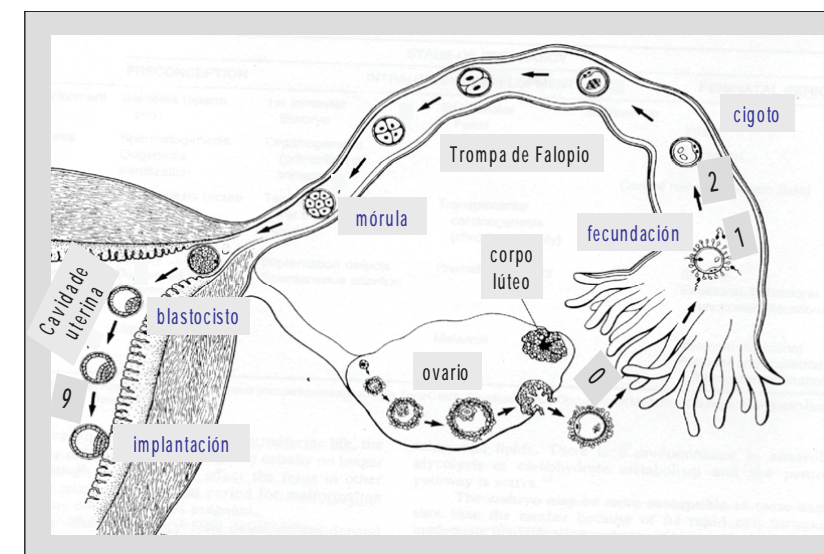


Figura 1: Da ovulación á implantación (Modificado de Ellenhorn & Barceloux, 1988).

A Táboa 1 resume a cronoloxía dos principais acontecementos durante o primeiro mes de xestación.

DÍA	Ciclo Menstrual	Embarazo	Idade Xestacional	Idade Embrión
1	Inicio da menstruación	FUR		
14	Ovulación	Fertilización	2 semanas	0 semanas
21	-	Implantación	3 semanas	1 semana
28	-		4 semanas	2 semanas
1	Inicio esperado da menstruación			+ 1 día
2	Amenorrea	Test embarazo (+)		+ 2 días

TÁBOA 1: Cronoloxía básica no primeiro mes da xestación

Tras a implantación o ovo divídese en dúas porcións: a parte periférica contacta co endometrio e orixina o trofoblasto, que nutrirá o embrión e formará a placenta. A parte central é o botón embrionario, do que se orixinará primeiro o embrión, e logo o feto.

Etapa de organoxénese:

O período que vai dende a semana 3 ata a semana 8 de vida do embrión é o mais complexo do desenvolvemento: as células, ata entón todas iguais e pluripotenciais, diferéncianse e especialízanse para orixinar os distintos xermes dos órganos maiores. É durante este breve período cando os axentes tóxicos poden producir os efectos máis devastadores no desenvolvemento.

Período fetal:

É o período que segue á organoxénese, e a súa duración é especie-dependente. Na especie humana abarca o 70% do tempo total da xestación, pero só o 25% nos roedores. Neste período prodúcese un importante crecemento e a histoxénese e maduración funcional dos tecidos dos órganos xa formados durante a etapa anterior. Enténdese por histoxénese a maduración das células cara a unha capacidade funcional completa. O tempo que dura a maduración funcional das células depende do sistema orgánico en cuestión. Así o SNC continúa o seu desenvolvemento no período posnatal, mentres que outros sistemas son xa funcionalmente competentes durante a xestación.

dos en animais, ao home) e entre individuos da mesma especie. Tamén pode ser debido a diferenzas no xenotipo o amplo rango de efectos observado tras idénticas exposicións en distintos individuos.

3.3. FACTORES QUE DEPENDEN DA NAI

O papel da placenta:

O intercambio entre o embrión e o organismo materno está controlado pola placenta, cuxa estrutura e función varían entre as distintas especies e en cada estadio xestacional. Durante moito tempo falouse da *barreira placentaria* como un mecanismo de defensa que preservaría a integridade do ser en desenvolvemento fronte ás agresións químicas que lle puidesen chegar a través do sangue materno. Actualmente sábese que a barreira placentaria *per se* non existe, e que a maioría das substancias químicas poden atravesar a placenta e chegar ao embrión e ao feto. Entre os factores que determinan a capacidade dunha substancia química para atravesar a placenta e alcanzar o embrión figuran o seu *peso molecular* (p.m.) e o seu grao de liposolubilidade. En xeral compostos con p.m. superior ou igual a 1000 Da non cruzan rapidamente a placenta, mentres que aqueles con p.m. igual ou inferior a 600 Da si que o fan. A maioría dos fármacos e drogas de abuso están entre os 250 e 400 Da, e xa que logo, cruzan facilmente a placenta. Outros factores como o grao de ionización, a liposolubilidade ou o grao de unión a proteínas, determinan tamén o paso de substancias a través da placenta, igual que en calquera outra membrana. A maioría dos medicamentos cruzan a placenta por un mecanismo de difusión simple. Diversos estudos puxeron de manifesto que drogas como a cocaína, marihuana e heroína, entre outras, poden atravesar tamén a placenta. A placenta é, ademais un tecido metabolicamente activo, que pode contribuír ao metabolismo e activación de substancias que poden afectar ao feto. Finalmente, as substancias químicas poden ata actuar como teratóxenos afectando directamente á función da placenta, e impedindo o aporte de osíxeno e nutrientes ao feto.

Enfermidades maternas:

Nos casos en que a malformación se produce nun neno fillo dunha nai cunha enfermidade crónica que estivo a tratamento farmacolóxico durante o embarazo pode ser difícil determinar ata que punto a malformación é debida á propia enfermidade materna ou ao tratamento administrado para a mesma. Afortunadamente as alteracións na homeostase materna teñen que ser severas para afectar o feto, pero aínda así o 3,5% de todas as malformacións conxénitas en humanos relaciónanse con enfermidades tales como hipotirodismo, diabetes, malnutrición, etc.

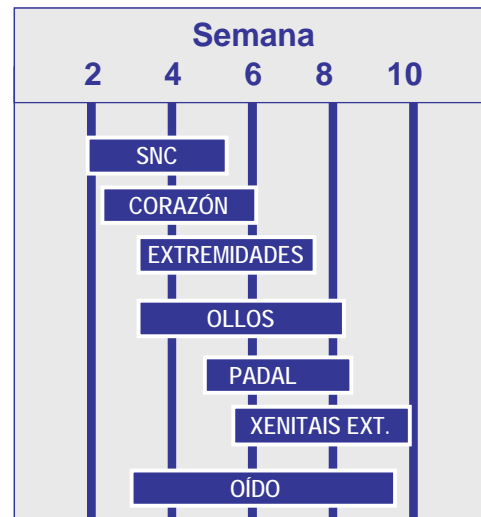


Figura 3: Diagrama esquemático dos períodos críticos do desenvolvemento de distintos órganos no ser humano (Modificado de Ellenhorn & Barceloux, 1988)

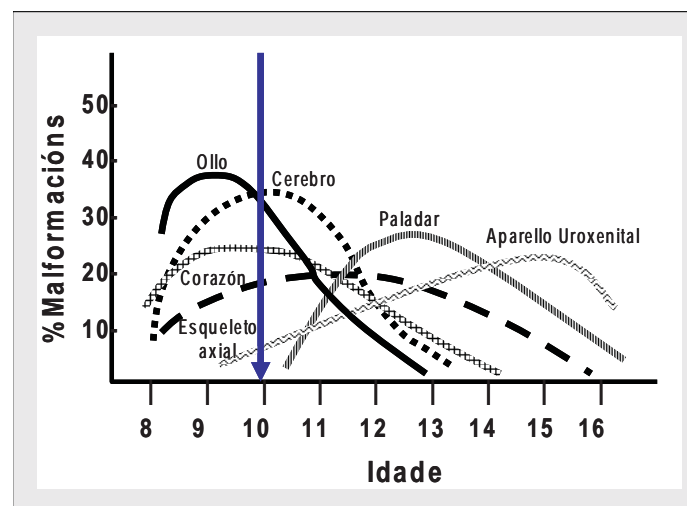


Figura 4: Patrón de susceptibilidade hipotético dos distintos órganos da rata ante unha exposición teratóxénica. (Modificado de Hayes, 1994)

A susceptibilidade biolóxica do feto, que depende do seu xenotipo, é tamén un factor importante que pode determinar que unha mesma exposición sexa ou non teratóxénica. O xenotipo fetal (e tamén o materno) pode afectar o transporte placentario, a absorción, o metabolismo, distribución e os receptores para o axente. Diferenzas neste punto poden contribuír a explicar as variacións nos efectos teratoxénicos entre as distintas especies (de aí a dificultade para extrapolar os resultados dos estudos de toxicidade, efectua-

3. FACTORES QUE DETERMINAN A SUSCEPTIBILIDADE AOS EFECTOS TERATOXÉNICOS

Existen uns principios básicos en embriotoxicidade e teratoxénese, algúns deles xa apuntados por Wilson en 1959, que axudan a comprender cando unha determinada exposición pode ser teratoxénica ou non. No proceso de teratoxénese existen 3 elementos que xogan un papel fundamental, que son o embrión ou feto, a nai e a substancia potencialmente teratoxénica. Os principais factores que determinan a susceptibilidade para o desenvolvemento de efectos teratoxénicos pódense organizar así da seguinte forma:

3.1. FACTORES QUE DEPENDEN DA DROGA/FÁRMACO

A natureza do axente:

As súas características físico-químicas, por exemplo, condicionan de modo moi importante que este poida atravesar a placenta e chegar ou non ao embrión, como veremos mais adiante. Pero aínda no caso de que cheguen ao embrión, non todos se comportan de igual xeito e certos axentes, como a talidomida ou a isotretinoína teñen maior potencial teratoxénico ca outros. Con todo, é inapropiado clasificar os axentes como teratoxénicos e non teratoxénicos, xa que a teratoxenicidade depende ademais da idade xestacional e da dose de exposición. Ademais, a resposta do embrión ou feto é característica para cada axente teratoxénico, aínda que hai certa similitude entre certos teratóxenos. A administración conxunta de dous ou máis compostos pode producir un efecto teratoxénico novo.

A dose:

O efecto é dose-dependente e para moitos compostos está descrita unha dose limiar por baixo da cal non se observa ningún efecto. A medida que a dose aumenta por encima da dose limiar tamén aumentan a frecuencia e a severidade dos efectos teratoxénicos. Pola contra, tanto a incidencia como a severidade das malformacións restrínxense conforme diminúe a dose, e por baixo da dose limiar non se producen efectos. Para un determinado composto a dose teratoxénica sitúase dentro dunha estreita marxe entre a dose limiar e a dose que mata o embrión. No entanto, este limiar é a miúdo difícil de establecer, xa que para o mesmo tóxico poden existir diferentes niveis de susceptibilidade, para os distintos efectos provocados, como no caso do alcohol. Pero practicamente calquera axente pode ter consecuencias adversas sobre o embrión en desenvolvemento se se administra a doses suficientemente elevadas como para producir toxicidade materna. As exposicións crónicas habitualmente teñen un maior potencial teratoxénico que as exposicións agudas a similares doses.

3.2. FACTORES QUE DEPENDEN DO EMBRIÓN/FETO

Estadio do desenvolvemento no momento da exposición:

O período do desenvolvemento no cal ocorre a exposición vai determinar cales son as estruturas máis susceptibles aos efectos da substancia química e a capacidade do embrión para reparar o dano sufrido. Pódense diferenciar tres períodos de susceptibilidade ben definidos durante o desenvolvemento intrauterino:

O Período de Prediferenciación:

Durante as dúas primeiras semanas post-concepción (días 1-14 do embrión, ou semanas 1-4 de xestación) é improbable que se produzan malformacións porque as células non se diferenciaron, son células pluripotenciais. Se o dano é pouco importante as células que morren poden ser substituídas por outras (xa que todas son iguais) e os embrións que sobreviven teñen altas posibilidades de ter un potencial de desenvolvemento normal. Pola contra, se se danan ou morren demasiadas células, o embrión non sobrevivirá, provocando un aborto precoz. A este período denomínaselle ás veces o *período do todo ou nada*, porque habitualmente as exposicións tóxicas durante o mesmo ou matan (todo) o embrión ou non producen efectos permanentes (nada) nos embrións que sobreviven. Esta característica foi ás veces erroneamente interpretada como que nesta etapa non se poden producir malformacións. Todo o contrario, moitas substancias poden producir malformacións nesta etapa, pero neste caso é máis probable que o proceso conclúa cun aborto que coa supervivencia dun embrión malformado. De feito a porcentaxe de malformacións é do 2-3% nos neonatos vivos, pero do 50% nos abortos precoces. Do mesmo modo, as anomalías cromosómicas están presentes no 60% dos abortos de menos de 12 semanas de xestación. O aborto espontáneo é unha vía de finalización selectiva dos embarazos anormais. A maioría dos óvulos fertilizados pérdense no primeiro período, entre a fertilización e a implantación ou no momento da implantación, e moitos destes embarazos non chegan a diagnosticarse.

O Período Embrionario:

Entre os días 15 a 56 post-concepción (semanas 5-10 de xestación) ten lugar a *organoxénese* en humanos, é dicir, prodúcese a diferenciación das células embrionarias, ata este momento todas iguais, e orixínanse os órganos rudimentarios. É o período durante o cal o embrión é máis susceptible ás exposicións teratoxénicas, e é durante este período, de elevada vulnerabilidade, cando se poden producir as malformacións anatómicas máis groseiras. Os distintos órganos e sistemas posúen un ou máis períodos de vulnerabilidade altamente específicos, coñecidos como *períodos críticos*, dentro da etapa de organoxénese, que coinciden co seu período de máximo desenvolvemento. Os períodos críticos de distintos órganos poden solaparse, é por iso polo que a exposición a un teratóxeno pode producir un espectro de malformacións que inclúa varios órganos. Os períodos críticos da organoxénese varían entre as distintas especies, e dependen en parte da lonxitude total da xestación. Malia os controis do embarazo, cada vez máis amplamente estendidos á poboación xeral, considérase que preto do 50% dos embarazos

son non planeados ou non desexados. Xa que logo é frecuente a exposición do embrión, de modo non consciente por parte da nai, a substancias químicas durante esta fase do embarazo, sobre todo naquelas mulleres que teñen ciclos menstruais irregulares.

O Período Fetal:

Abarca dende o día 56 de vida ata o final do embarazo (> 10 semanas de xestación) e está marcado polo rápido crecemento e maduración celular, a proliferación e a migración, especialmente no SNC. Aínda así, os órganos rudimentarios xa se formaron na etapa anterior. As exposicións teratoxénicas durante este período poden causar retardo no crecemento fetal, morte, disfunción do SNC e alteracións do comportamento, ou ata infertilidade.

As figuras que seguen ilustran o diferente grao de vulnerabilidade do embrión/feto ao longo da xestación, concretamente:

- A Figura 2 representa a susceptibilidade variable os efectos teratoxénicos ao longo dos períodos embrionario e fetal. O período xeral de máxima susceptibilidade coincide co pico máximo da curva, que se sitúa no medio do período embrionario. Este período coincide coa organoxénese.
- A Figura 3 representa os períodos de máximo desenvolvemento dalgúns órganos e sistemas, que coinciden cos seus períodos críticos. Pódese observar o solapamento dos períodos críticos, antes comentado.
- A Figura 4 ilustra o solapamento dos períodos de máximo desenvolvemento de certos órganos na rata e os efectos (% de malformacións) que tería a exposición a un teratóxeno no día 10 da xestación. Como se pode observar os órganos máis susceptibles serían o ollo e o cerebro, seguidos do corazón e o esqueleto axial. O aparello urogenital sería pouco susceptible mentres que o padal non se vería afectado pola exposición nese día, xa que aínda non empezou o seu desenvolvemento.

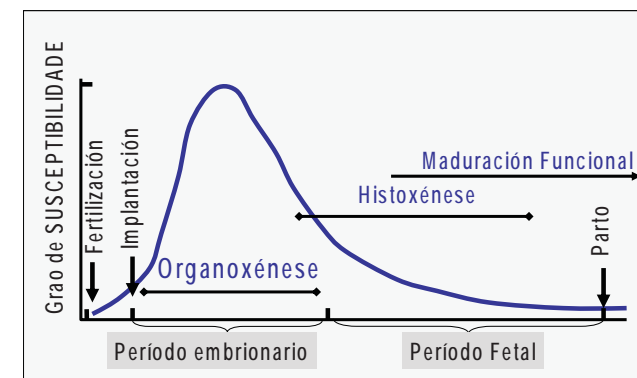


Figura 2: Susceptibilidade do embrión/feto aos insultos dos xenobióticos (Modificado de Haschek & Rousseaux, 1998)