

TOXICOLOGÍA DEL DESARROLLO

John M. Rogers y Robert J. Kavlock

PANORAMA DEL PROBLEMA: LA EXPERIENCIA HUMANA

Talidomida
Dietilestilbestrol
Etanol
Humo del tabaco
Cocaína
Retinoides

PRINCIPIOS DE LA TOXICOLOGÍA DEL DESARROLLO

Periodos críticos de susceptibilidad
y criterios de valoración de la toxicidad
Características de la respuesta a la dosis
y concepto de umbral

MECANISMOS Y PATOGENIA DE LA TOXICIDAD DURANTE EL DESARROLLO

Adelantos en las bases moleculares
de la dismorfogénesis

FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO DURANTE EL EMBARAZO

RELACIÓN ENTRE LA TOXICIDAD PARA LA MADRE Y LA TOXICIDAD DURANTE EL DESARROLLO

Factores maternos que afectan al desarrollo

Constitución genética
Enfermedades maternas
Alimentación
Estrés
Toxicidad para la placenta
Toxicidad para la madre

TOXICIDAD DE LOS «DESORGANIZADORES» ENDOCRINOS DURANTE EL DESARROLLO

Pruebas en animales de laboratorio
Pruebas en seres humanos
Consecuencias para los programas de
detección y de investigación

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD EN LA ACTUALIDAD

Normas que regulan las pruebas *in vivo*
Pruebas en varias generaciones
Salud infantil
Métodos de investigación alternativos
Epidemiología
Concordancia de los datos
Elementos de la evaluación del riesgo

CAMINOS HACIA EL FUTURO

ASPECTOS CLAVE

- La toxicología del desarrollo abarca el estudio de la farmacocinética, los mecanismos, la patogenia y las consecuencias de la exposición a agentes o a enfermedades que alteran el desarrollo.
- La toxicología del desarrollo también abarca la teratología o el estudio de los defectos estructurales congénitos.
- La *gametogénesis* es el proceso de formación de las células germinales haploides: el óvulo y el espermatozoide.
- La *organogénesis* abarca el período durante el cual se constituyen la mayoría de las estructuras del cuerpo. En los seres humanos, este período de gran susceptibilidad a las malformaciones comprende desde la tercera hasta la octava semanas de gestación.

PANORAMA DEL PROBLEMA: LA EXPERIENCIA HUMANA

La toxicología del desarrollo describe los resultados biológicos de la exposición a sustancias o situaciones que alteran la progresión del proceso de formación de las células germinales, así como la maduración desde etapas embrionarias hasta la edad adulta.

La frecuencia de los embarazos que logran un desenlace satisfactorio es sorprendentemente baja en la población general. Entre las posibles complicaciones se encuentran el aborto postimplantación (31%), las malformaciones congénitas importantes (2-3% al nacer, cifra que aumenta a 6-7% al año de vida, a medida que se diagnostican más malformaciones), los defectos congénitos leves (14%), el bajo peso al nacer (7%), la muerte del lactante (antes del primer año de vida, 1.4 %) y la disfunción neurológica (16-17%). Así pues, menos de la mitad de todas las concepciones humanas finaliza con el nacimiento de un lactante sano y completa-

mente normal. Hay cientos de sustancias químicas que son teratógenas; la mayoría produce anomalías congénitas por un mecanismo desconocido. En el Cuadro 10-1 se enumeran las sustancias, las clases de compuestos químicos y las enfermedades que se sabe que alteran el desarrollo prenatal de los seres humanos.

Talidomida

En 1960 se registró en Alemania Occidental un gran aumento de recién nacidos con malformaciones infrecuentes de las extremidades, como la amelia (ausencia de una extremidad) o diversos grados de focomelia (reducción de los huesos largos de las extremidades). Se detectaron cardiopatías congénitas, anomalías oculares, intestinales y renales, y malformaciones del oído externo e interno. La talidomida, que fue identificada como agente etiológico, había sido utilizada en gran parte del mundo para favorecer el sueño y para aliviar las náuseas y vómitos que acompañan al embarazo. A

Cuadro 10-1

Tóxicos para el desarrollo humano

Radiación	Fármacos y sustancias químicas
Terapéutica	Andrógenos
Yodo radiactivo	Inhibidores de la enzima conversora de la angiotensina (captopril, enalapril)
Lluvia radiactiva	Antibióticos (tetraciclinas)
	Antineoplásicos (aminopterina, metilaminopterina, ciclofosfamida, busulfan)
	Antiepilépticos (difenilhidantoina, trimetadiona, ácido valproico)
	Antitiroideos (metimazol)
	Quelantes (penicilamina)
	Clorobifenilos
	Humo de cigarrillos
	Cocaína
	Anticoagulantes cumarínicos (warfarina)
	Etanol
	Óxido de etileno
	Fluconazol a dosis altas
	Dietilestilbestrol
	Yoduros
	Litio
	Metales (mercurio orgánico, plomo)
	Azul de metileno en inyección intraamniótica
	Misoprostol
	Retinoides (ácido 13- <i>cis</i> retinoico, etretinato)
	Talidomida
	Inhalación de tolueno
Infecciones	
Virus de la rubéola	
Citomegalovirus (CMV)	
Virus del herpes simple I y II	
Toxoplasmosis	
Virus de la encefalitis equina venezolana	
Sífilis	
Parvovirus B-19 (eritema infeccioso)	
Virus de la varicela	
Traumatismos y trastornos metabólicos de la madre	
Alcoholismo	
Amniocentesis precoz	
Biopsia de vellosidades coriónicas (antes del día 60)	
Cretinismo endémico	
Diabetes	
Déficit de ácido fólico	
Hipertermia	
Fenilcetonuria	
Enfermedades reumáticas y bloqueo cardíaco congénito	
Síndrome de Sjögren	
Tumores virilizantes	

dosis de exposición terapéuticas, la talidomida no había mostrado una toxicidad evidente ni propiedades adictivas en personas adultas y en animales.

Como consecuencia de esta catástrofe, los organismos reguladores establecieron las condiciones para la evaluación de los efectos de los fármacos sobre la evolución del embarazo.

Dietilestilbestrol

El dietilestilbestrol (DES) es un estrógeno no esteroideo sintético que fue ampliamente utilizado en Estados Unidos entre las décadas de 1940 y 1970 para prevenir la amenaza de aborto. Se observó que el consumo materno de DES antes de las 18 semanas de gestación era la condición necesaria para que la descendencia padeciera anomalías en el aparato genital; la incidencia global de las alteraciones no cancerosas de la vagina y del cuello uterino podía alcanzar hasta un 75%. En la descendencia masculina de las mujeres embarazadas expuestas se observó una incidencia elevada de anomalías del aparato reproductor, junto con una disminución del volumen y la calidad del semen. La confirmación de las manifestaciones latentes y de los estragos causados por la exposición prenatal a DES amplió la dimensión y la trascendencia de los posibles efectos nocivos de la exposición durante la vida intrauterina.

Etanol

Aunque la toxicidad del etanol durante el desarrollo se conoce desde los tiempos bíblicos (p. ej., Jueces 13:3-4), este efecto tóxico sólo fue realmente admitido a partir de la descripción de la fetopatía alcohólica hecha en 1971. Este síndrome alcohólico fetal abarca una dismorfia craneofacial, retraso de crecimiento intrauterino y posnatal, retraso del desarrollo psicomotor e intelectual y otras anomalías inespecíficas de diversa gravedad.

La exposición durante la vida intrauterina a concentraciones de etanol inferiores a las que producen una fetopatía alcohólica completa se asocia a una amplia gama de efectos, como la presencia de rasgos aislados del síndrome y trastornos neurológicos y del comportamiento de menor intensidad. Estas manifestaciones tóxicas más sutiles de la exposición prenatal al etanol se han denominado efectos fetales del alcoholismo. El consumo de alcohol afecta al peso al nacer en función de las dosis ingeridas.

Humo del tabaco

Es posible que la exposición al humo del tabaco o a sus constituyentes durante el período prenatal y al principio de la vida posnatal sea hoy en día la primera causa de enfermedades del desarrollo y de morbilidad por factores ambientales. Las consecuencias de la exposi-

ción al humo del tabaco durante el desarrollo abarcan el aborto espontáneo, la muerte perinatal, un alto riesgo de síndrome de muerte súbita del lactante (SMSL), menor peso al nacer y un mayor riesgo de padecer trastornos del aprendizaje, del comportamiento y de la atención. Uno de los componentes del humo del tabaco, la nicotina, es un neuroteratógeno conocido en los animales del laboratorio y provoca por sí solo muchos de los trastornos del desarrollo asociados al humo del tabaco. Además, la exposición perinatal puede afectar a la ramificación durante la morfogénesis de los pulmones y a la maduración de estos órganos, alterando su función fisiológica. El humo del tabaco presente en el ambiente (pasivo) también supone un riesgo importante para las mujeres embarazadas que no fuman.

Cocaína

La cocaína es un anestésico local que tiene propiedades vasoconstrictoras. Sus efectos sobre el feto son complicados y discutidos, lo que demuestra lo difícil que es vigilar sus consecuencias perjudiciales para la reproducción humana. Averiguar con exactitud el grado de exposición es una tarea complicada por la gran cantidad de factores de confusión que pueden intervenir, como la situación socioeconómica y el consumo simultáneo de cigarrillos, alcohol y otras drogas ilegales. Asimismo, los efectos sobre el feto y el lactante que se han descrito (trastornos neurológicos y de la conducta) son difíciles de identificar y de cuantificar. A pesar de todo, en los seres humanos se han demostrado algunas consecuencias de la exposición a cocaína, entre las que se encuentran el desprendimiento prematuro de la placenta, el parto prematuro, la microcefalia, la alteración del desarrollo del prosencéfalo, un menor peso al nacer, SMSL y un síndrome neurológico neonatal consistente en trastornos del sueño, temblor, dificultades para alimentarse, irritabilidad y en ocasiones convulsiones.

Retinoides

La exposición a la vitamina A (retinol) puede causar malformaciones en la cara, las extremidades, el corazón, el sistema nervioso central y el esqueleto. También se han registrado abortos espontáneos, lactantes nacidos vivos con al menos una malformación grave y numerosos niños con un CI inferior a 85 a los 5 años de edad.

PRINCIPIOS DE LA TOXICOLOGÍA DEL DESARROLLO

En el Cuadro 10-2 se citan algunos principios básicos de teratología propuestos por Jim Wilson en 1959 y que siguen siendo importantes en la actualidad.

Cuadro 10-2

Principios generales de la teratología, de Wilson

- I. La susceptibilidad a la teratogénesis depende del genotipo del embrión y de la forma en la que éste interacciona con los factores ambientales nocivos.
- II. La susceptibilidad a la teratogénesis varía según la etapa del desarrollo embrionario en la que se produce la exposición a una influencia nociva.
- III. Los teratógenos actúan sobre las células y tejidos en desarrollo mediante mecanismos específicos que ponen en marcha la secuencia de acontecimientos anormales del desarrollo (patogenia).
- IV. El acceso de las influencias nocivas a los tejidos en desarrollo depende de la naturaleza de la influencia (agente).
- V. Las cuatro manifestaciones del desarrollo anormal son la muerte, las malformaciones, el retraso del crecimiento y el déficit funcional.
- VI. Al incrementar la dosis, las manifestaciones del desarrollo anormal aumentan en frecuencia e intensidad desde ausencia de efectos hasta la muerte.

Períodos críticos de susceptibilidad y criterios de valoración de la toxicidad

El desarrollo se caracteriza por una serie de cambios o requeridos por una cascada de factores que regulan la transcripción de los genes durante todo este período. Las señales inter e intracelulares fundamentales para conseguir un desarrollo normal dependen de los controles de la transcripción, de la traslación y postraslación. Los rápidos cambios que ocurren durante el desarrollo modifican la susceptibilidad del embrión o del feto a los tóxicos. En el Cuadro 10-3 se indica la cronología de algunos acontecimientos claves del desarrollo embrionario en los seres humanos y en animales de laboratorio.

La *gametogénesis* es el proceso de formación de las células germinales haploides: el óvulo y el espermato-

zoide. Estos gametos se fusionan durante la *fecundación* para formar el *cigoto* diploide, o embrión unicelular. La gametogénesis y la fecundación son vulnerables a los tóxicos.

Después de la fecundación, el cigoto desciende por la trompa de Falopio y se implanta en la pared del útero. Durante el período *previo a la implantación* se produce fundamentalmente un aumento del número de células mediante una serie de divisiones rápidas con escaso crecimiento en tamaño (*segmentación* del cigoto) y una cavitación que da lugar al blastocelo, lleno de líquido. En esta etapa, el denominado *blastocisto* contiene células destinadas a formar el embrión y células que constituirán las membranas extraembrionarias y las estructuras de soporte.

Cuadro 10-3

Cronología de los acontecimientos fundamentales del desarrollo embrionario en algunos mamíferos

	RATA	CONEJO	MONO	SER HUMANO
Formación del blastocisto	3-5	2.6-6	4-9	4-6
Implantación	5-6	6	9	6-7
Organogénesis	6-17	6-18	20-45	21-56
Línea primitiva	9	6.5	18-20	16-18
Placa neural	9.5	—	19-21	18-20
Primer somita	10	—	—	20-21
Primer arco branquial	10	—	—	20
Primer latido cardíaco	10.2	—	—	22
10 somitas	10-11	9	23-24	25-26
Yemas de las extremidades superiores	10.5	10.5	25-26	29-30
Yemas de las extremidades inferiores	11.2	11	26-27	31-32
Diferenciación de los testículos	14.5	20	—	43
Formación de tabiques cardíacos	15.5	—	—	46-47
Cierre del paladar	16-17	19-20	45-47	56-58
Fusión de los pliegues uretrales en el varón	—	—	—	90
Duración de la gestación	21-22	31-34	166	267

NOTA: La edad de desarrollo se expresa en días de gestación.

Por lo general, la exposición antes de la implantación influye poco o nada sobre el crecimiento (debido al crecimiento regulador) o bien provoca la muerte (a través de un daño irremediable o del fracaso de la implantación). Es posible que en este momento empiecen a esbozarse las extremidades y la parte inferior del tronco. La rapidez con que se suceden las mitosis antes de la implantación hace previsible que las sustancias químicas que afectan a la integridad o a la síntesis del ADN y al acoplamiento de los microtúbulos sean especialmente tóxicas en caso de llegar hasta el embrión.

Después de la implantación, el embrión sufre la *gastrulación*, un proceso por el cual se forman las tres capas germinativas primarias: el *ectodermo*, el *mesodermo* y el *endodermo*. Como se trata de un preludio de la organogénesis, el período de gastrulación es muy sensible a los teratógenos.

La formación de la placa neural en el ectodermo señala el comienzo de la *organogénesis*, durante la cual se establecen los rudimentos de la mayor parte de las estructuras corporales. Este es un período de gran susceptibilidad a las malformaciones, y en los seres humanos abarca aproximadamente desde la tercera hasta la octava semanas de gestación. Los rápidos cambios de la organogénesis se logran mediante proliferación celular, migración celular, relaciones intercelulares y remodelación morfológica de los tejidos. Durante la organogénesis, cada estructura en formación tiene su momento de mayor susceptibilidad. La incidencia máxima de cada malformación coincide con el orden de los acontecimientos fundamentales del desarrollo de la estructura afectada.

El final de la organogénesis coincide con el comienzo del *período fetal*, caracterizado principalmente por la diferenciación, el crecimiento y la maduración fisiológica de los tejidos. Todos los órganos están presentes y son macroscópicamente identificables, si bien todavía no se han desarrollado por completo.

La exposición durante el período fetal afectará sobre todo al crecimiento y a la maduración funcional. Las anomalías funcionales del sistema nervioso central y de los órganos reproductores (incluidos los trastornos de conducta, las deficiencias cognitivas y motoras y la disminución de la fecundidad) son algunas de las consecuencias posibles.

Características de la respuesta a la dosis y concepto de umbral

Los principales efectos de la exposición prenatal observados en los estudios de toxicidad del desarrollo son la muerte intrauterina, las malformaciones congénitas y el retraso del crecimiento. Para algunos agentes, estas consecuencias representan una progresión continua

de la toxicidad en la que dosis bajas producen retrasos del crecimiento y dosis mayores provocan malformaciones y, finalmente, la muerte.

Otro elemento clave de la relación entre la dosis y la respuesta es la forma de la curva de dosis-respuesta en niveles de exposición bajos. Gracias a la gran capacidad de crecimiento reconstructor del embrión de los mamíferos, a los mecanismos homeostáticos de la célula y a las defensas metabólicas de la madre, la toxicidad durante el desarrollo en los mamíferos es considerada por lo general un fenómeno con umbral. La hipótesis del umbral significa que existe una dosis por debajo de la cual no se desencadena una reacción adversa porque existe algún sistema de defensa o de reparación capaz de combatir la exposición.

MECANISMOS Y PATOGENIA DE LA TOXICIDAD DURANTE EL DESARROLLO

El término mecanismos se utiliza aquí para referirse a los acontecimientos celulares que ponen en marcha el proceso cuyo resultado es un desarrollo anormal. La patogenia abarca las secuelas celulares, tisulares y orgánicas que se observan finalmente en la anomalía. Los mecanismos de la teratogénesis consisten en mutaciones, roturas cromosómicas, alteración de la mitosis, alteración de la integridad o de la función de los ácidos nucleicos, disminución del suministro de precursores o sustratos, disminución del aporte energético, alteración de las características de las membranas, desequilibrios osmóticos e inhibición de enzimas. Aunque no son exclusivas del período embrionario, estas agresiones a las células pueden desencadenar en el embrión respuestas patogénicas exclusivas, como la disminución de la proliferación celular, la muerte celular, la alteración de las relaciones intercelulares, una disminución de la biosíntesis, una inhibición de los movimientos morfogénicos y anomalías mecánicas de las estructuras en desarrollo.

La muerte celular ocupa un lugar esencial en la morfogénesis normal. El término *muerte celular programada (mcp)* hace referencia a un tipo específico de muerte celular, la *apoptosis*, que en el embrión se encuentra bajo control genético. La velocidad de la proliferación celular cambia espacial y temporalmente durante la ontogénesis. En el embrión existe un delicado equilibrio entre la proliferación y la diferenciación de las células y la apoptosis. Así pues, un daño del ADN puede alterar el ciclo celular y causar la muerte de la célula.

Un daño en el ADN puede inhibir la progresión del ciclo celular en la transición G₁-S, a través de la fase S y en la transición G₂-M. Si el ADN dañado es repa-

do, el ciclo celular volverá a la normalidad, pero si el daño es demasiado extenso o si el ciclo se detiene durante mucho tiempo, se desencadenará la apoptosis. En la Figura 10-1 se representa la relación entre el daño del ADN y la reparación, la progresión del ciclo celular y la apoptosis. De la abundancia de puntos de control y de factores que regulan el ciclo celular y la apoptosis se deduce que las poblaciones de células diferentes responden de manera diferente a un mismo estímulo, debido en parte a que la predisposición a la apoptosis es distinta.

Además de afectar a la proliferación y a la viabilidad de la célula, las agresiones moleculares y celulares pueden alterar procesos esenciales tales como la migración de las células, las relaciones intercelulares, la diferenciación, la morfogénesis y el metabolismo energético. Aunque el embrión posee mecanismos compensadores que contrarrestan estos efectos, la producción de una descendencia normal o malformada depen-

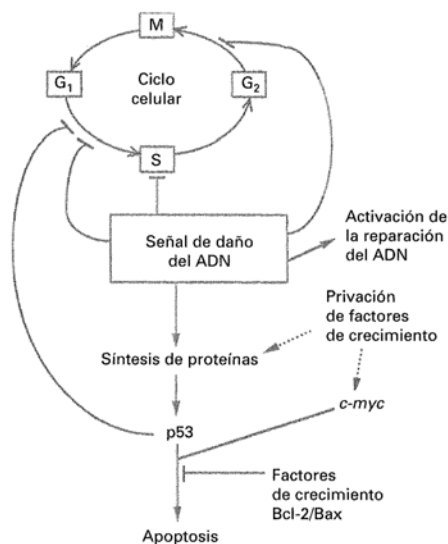


Figura 10-1. Relaciones entre el daño del ADN y la interrupción del ciclo celular o la apoptosis. El daño del ADN puede poner en marcha una señal que inhiba el ciclo celular entre G₁ y S, o entre G₂ y S. Además, la señal o las señales pueden activar los mecanismos de reparación del ADN y la síntesis de proteínas, incluida la p53, que inician la apoptosis. Los factores de crecimiento y los productos de los protooncogenes *c-myc* y de la familia Bcl-2/Bax, así como el grado de diferenciación y la fase del ciclo celular, determinan las consecuencias finales del daño del ADN del embrión.

de del equilibrio entre el daño y la reparación en cada paso de la patogénia.

Adelantos en las bases moleculares de la dismorfogénesis

La rápida progresión tecnológica está ofreciendo información nueva acerca de los mecanismos del desarrollo normal y anormal. Para estudiar la función de algunos miembros de la familia del receptor del ácido retinoico (RAR) de los factores de transcripción nuclear activados por ligandos se ha utilizado la desactivación de genes diana mediante recombinación homóloga (genes *knockout*).

Gracias al empleo de oligonucleótidos complementarios sintéticos es posible restringir temporal y espacialmente la ablación de los genes. La hibridación de estos oligonucleótidos con el ARNm de la célula inactiva al mensajero, lo cual permite «apagar» la función de un gen en momentos específicos.

También es posible obtener la función de un gen mediante ingeniería genética, insertando un promotor inducible en el gen de interés. En función del promotor elegido, la expresión ectópica del gen será ubicua o tendrá una localización específica. Añadiendo copias extra mediante la transducción en adenovirus se puede lograr la hiperexpresión transitoria de un gen determinado.

FARMACOCINÉTICA Y METABOLISMO DURANTE EL EMBARAZO

La medida en que las sustancias químicas alcanzan al embrión determina si éstas pueden afectar a su desarrollo. Los compartimentos materno, placentario y embrionario son sistemas independientes pero relacionados entre sí que sufren grandes modificaciones a lo largo del embarazo. Las alteraciones de la fisiología de la placenta pueden afectar enormemente a la captación, la distribución, el metabolismo y la eliminación de los xenobióticos. En la madre, por ejemplo, la disminución de la motilidad intestinal y del vaciamiento gástrico prolonga la permanencia de las sustancias ingeridas en la porción superior del tubo digestivo. El gasto cardíaco aumenta un 50% durante el primer trimestre del embarazo y se mantiene elevado a lo largo de toda la gestación, el volumen sanguíneo se incrementa y las proteínas plasmáticas y la resistencia vascular periférica disminuyen. El aumento relativo del volumen de sangre respecto al volumen de eritrocitos da lugar a una anemia limítrofe y a un edema generalizado, de modo que el espacio extracelular crece hasta un 70%. Así pues, durante el embarazo se produce una variación considerable en el volumen de distribución de una sus-

tancia y en la cantidad de ésta que se fija a las proteínas plasmáticas. Los riñones, el hígado y los pulmones también sufren cambios. Evidentemente, la farmacocinética de las sustancias químicas en la madre influirá en el grado de embriotoxicidad.

La placenta también influye en la exposición del embrión, pues ayuda a regular el flujo sanguíneo, ofrece una barrera al transporte y metaboliza las sustancias químicas. La placenta permite el intercambio bidireccional de sustancias entre los compartimentos materno y fetal. Es importante recordar que prácticamente cualquier sustancia presente en la sangre materna cruzará en alguna medida la placenta. El tránsito de la mayoría de los fármacos a través de la placenta se produce mediante difusión pasiva simple. Otros factores que modifican de forma significativa la velocidad y la magnitud del paso transplacentario son la liposolubilidad, el peso molecular, la unión a proteínas, el tipo de transporte (difusión pasiva, facilitada o transporte activo), el grado de ionización y el metabolismo de la placenta. Es probable que el principal factor limitante del paso de la mayoría de los compuestos liposolubles sea el flujo sanguíneo.

El metabolismo materno de los xenobióticos es un determinante importante pero variable de la toxicidad durante el desarrollo embrionario. Respecto a otros criterios de valoración de la salud, el incipiente campo de la farmacogenómica ofrece esperanzas de mejorar nuestra capacidad de identificar las subpoblaciones susceptibles en función de las relaciones empíricas entre el genotipo materno y el fenotipo fetal.

RELACIÓN ENTRE LA TOXICIDAD PARA LA MADRE Y LA TOXICIDAD DURANTE EL DESARROLLO

Aunque la toxicidad durante el desarrollo intrauterino se debe en último término a una agresión en el nivel celular, esta agresión puede ser un efecto ejercido directamente sobre el embrión o feto, indirectamente a través de la toxicidad para la madre y para la placenta, o mediante un mecanismo mixto, directo e indirecto. En la Figura 10-2 se muestran algunas enfermedades que pueden perjudicar al feto.

En la interpretación de las pruebas para la evaluación de la seguridad llevadas a cabo en animales gestantes es importante distinguir entre toxicidad directa e indirecta sobre el organismo en desarrollo, ya que en estos experimentos la dosis máxima se elige basándose en su capacidad para producir algún efecto tóxico en la madre (p. ej., disminución del consumo de agua o de alimentos, adelgazamiento, signos clínicos). Sin embargo, la toxicidad para la madre definida únicamente por estas manifestaciones proporciona escasa información acerca de los efectos tóxicos de un xeno-

biótico. Cuando la toxicidad para el organismo en desarrollo se observa únicamente en presencia de toxicidad para la madre, es posible que se trate de un efecto indirecto (secundario a una alteración del ambiente materno más que a una interacción directa del feto con el tóxico). Para comprender la trascendencia que tienen las observaciones en la valoración de la seguridad humana es preciso conocer mejor las alteraciones fisiológicas que causan los efectos tóxicos de la madre y determinar su relación con los efectos sobre el desarrollo.

Factores maternos que afectan al desarrollo

Constitución genética. Está bien demostrado que la constitución genética de la embarazada es un factor fundamental para la evolución del desarrollo intrauterino. En Estados Unidos se ha investigado la aparición de labio leporino, paladar hendido o ambas anomalías (LL/PH), más frecuentes en la raza blanca que en la negra, en la descendencia de parejas interracialas. Los hijos de madres de raza blanca presentaban una mayor incidencia de LL/PH que los de madres de raza negra una vez corregida la raza paterna, mientras que en los hijos de padres de raza blanca la incidencia no era mayor que la de los de padres de raza negra una vez corregida la raza de la madre.

Enfermedades maternas. La hipertensión arterial crónica, la diabetes mellitus descontrolada y determinadas infecciones (p. ej., citomegalovirus y *Toxoplasma gondii*) son las causas principales de diversos tipos de anomalías en el feto. La exposición a la hipertermia (como en las enfermedades de la madre que cursan con fiebre) también están involucradas en los defectos del tubo neural.

Alimentación. Se conocen numerosas carencias dietéticas, desde la malnutrición calórico-proteica hasta déficit de vitaminas, oligoelementos y cofactores enzimáticos, que tienen consecuencias adversas para el embarazo. De hecho, la administración de suplementos de ácido fólico disminuye la incidencia de los defectos del tubo neural en los recién nacidos.

Estrés. Algunos efectos tóxicos sobre la madre tienen en común que provocan una respuesta fisiológica al estrés. Con el fin de identificar los efectos del estrés sobre el desarrollo intrauterino, se sometió a animales preñados a diversos tipos de sobrecarga física. El exceso de ruido durante la gestación en las ratas o ratones gestantes puede afectar al desarrollo intrauterino. En los ratones, el estrés secundario a la reclusión pro-

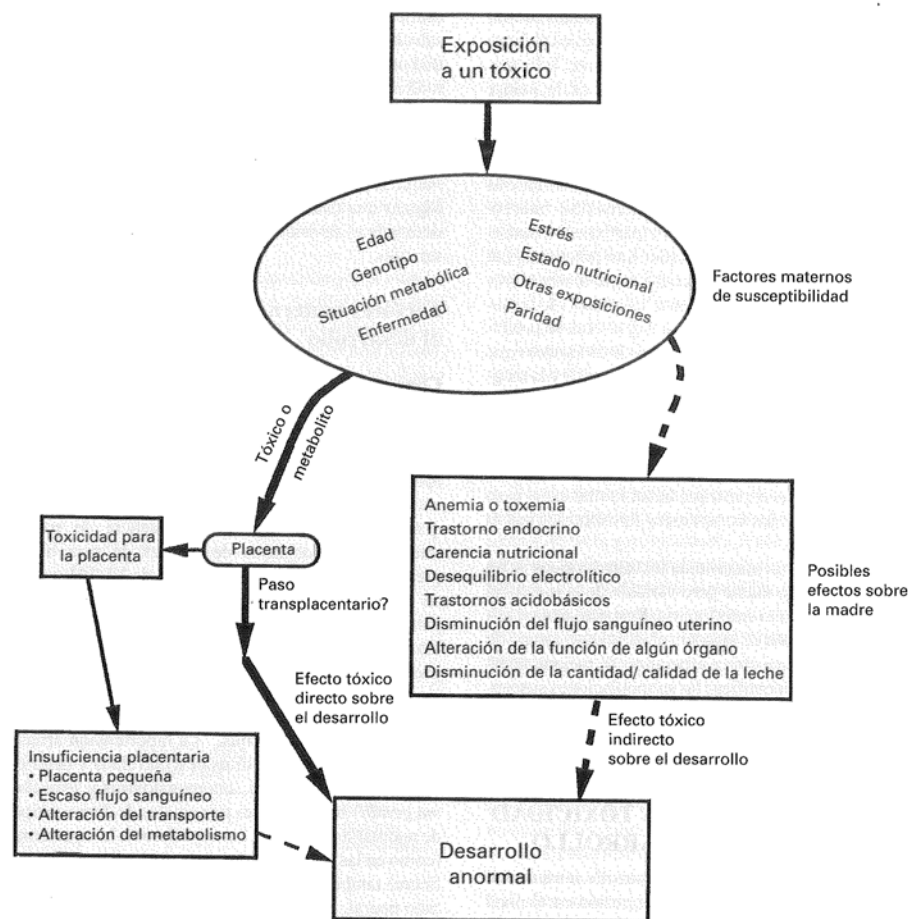


Figura 10-2. Relaciones entre los factores maternos de susceptibilidad, el metabolismo, las alteraciones funcionales o fisiológicas provocadas en la madre, el paso a través de la placenta, los efectos tóxicos sobre esta última y la toxicidad durante el desarrollo. Una sustancia tóxica durante el desarrollo intrauterino puede causar anomalías a través de cualquiera de las vías siguientes o por una combinación de ellas. Los factores de susceptibilidad de la madre determinan su predisposición a responder frente a la agresión de un tóxico, y los efectos citados pueden perjudicar al organismo en desarrollo. La mayoría de las sustancias químicas atraviesan la placenta de alguna manera, y la placenta también puede ser un objetivo para la toxicidad. En la mayoría de los casos, la toxicidad durante el desarrollo embrionario probablemente estará regulada por una combinación de estas vías.

duce un aumento de la muerte fetal en las ratas y malformaciones tales como paladar hendido, fusión intercostal o costillas supernumerarias y encefalocele. En los seres humanos existe una relación definitiva entre el estrés y algunos trastornos del desarrollo, como el bajo peso al nacer y las malformaciones congénitas.

Toxicidad para la placenta. La placenta es la interfase entre la madre y el embrión o feto a través de la cual se produce el intercambio de nutrientes y gases, así como la eliminación de sustancias de desecho. Además, la placenta sintetiza hormonas esenciales para el mantenimiento del embarazo y puede metabolizar o al-

macenar xenobióticos. Los efectos tóxicos sobre la placenta ponen en peligro todas estas funciones. Las sustancias que ejercen efectos demostrados sobre la placenta son el cadmio, el arsénico y el mercurio, el humo de los cigarrillos, el etanol, la cocaína, las endotoxinas y el salicilato sódico.

Toxicidad para la madre. El análisis retrospectivo de las relaciones entre la toxicidad para la madre y el tipo concreto de efectos prenatales detecta la existencia de asociaciones específicas de especie entre los efectos padecidos por la madre y determinadas consecuencias desfavorables para el desarrollo. Algunas de estas consecuencias son la muerte intrauterina, el bajo peso al nacer, las costillas supernumerarias y el ensanchamiento de la pelvis renal.

Numerosos estudios han establecido una relación directa entre algunas consecuencias nocivas para la madre y la toxicidad durante el desarrollo, como cuando la sustancia química investigada ocasiona a la madre efectos que intensifican la embriotoxicidad y la fetotoxicidad. No obstante, resulta difícil separar la importancia relativa de la toxicidad indirecta (sobre la madre) y de la toxicidad directa (sobre el embrión o el feto).

El diflunisal, un analgésico y antiinflamatorio, provoca defectos del esqueleto axial en los conejos. Las dosis tóxicas durante el desarrollo embrionario causaban en la madre una anemia grave y una disminución del ATP de los eritrocitos. La teratogénesis, la anemia y la depleción del ATP eran efectos exclusivos de los conejos. La teratogénesis por diflunisal se debía probablemente a la hipoxia secundaria a la anemia de la madre.

En los animales del laboratorio, el antiepiléptico fenitoína afecta al metabolismo del ácido fólico de la madre, efecto que podría participar en la capacidad teratogénica del fármaco. Uno de los mecanismos propuestos relaciona la teratogénesis con la depresión de la frecuencia cardíaca materna y la hipoxia del embrión. Otros estudios complementarios han demostrado que la hiperoxia disminuye la capacidad teratogénica de la fenitoína en los ratones.

TOXICIDAD DE LOS «DESORGANIZADORES» ENDOCRINOS DURANTE EL DESARROLLO

La preocupación por la posibilidad de que las sustancias químicas que interaccionan con el sistema endocrino supongan un peligro serio para la salud ha ido en aumento. Un «desorganizador» endocrino es un agente exógeno que interfiere en la producción, la libera-

ción, el transporte, el metabolismo, la unión a receptores, la acción o la eliminación de las hormonas naturales que intervienen en el mantenimiento de la homeostasis y en la regulación de los procesos del desarrollo durante la vida intrauterina. Las hormonas cumplen una función fundamental en la diferenciación de muchos tejidos, por lo que el organismo en desarrollo es especialmente vulnerable a las fluctuaciones en el momento o la intensidad de la exposición a las sustancias que ejercen una actividad hormonal (o antihormonal). Muchas clases de sustancias químicas provocan toxicidad durante el desarrollo mediante al menos cuatro mecanismos de acción sobre el sistema endocrino: 1) actuando como ligandos de los receptores para las hormonas esteroideas, 2) modificando las enzimas que metabolizan las hormonas esteroideas, 3) alterando la secreción de las hormonas hipotálamicas e hipofisarias, y 4) a través de otros mecanismos próximos aún no caracterizados.

Pruebas en animales de laboratorio

Entre los tóxicos con actividad estrogénica (o antiestrogénica) que afectan al desarrollo están el DES, el estradiol, los antiestrogénicos como el tamoxifeno y el citrato de clomifeno, así como algunos pesticidas y compuestos químicos industriales. La descendencia femenina es más sensible que la masculina, y son consecuencias frecuentes la alteración del desarrollo puberal, la disminución de la fertilidad y las anomalías del aparato reproductor.

Los antiandrógenos son otra clase importante de sustancias que provocan trastornos endocrinos. Las manifestaciones principales de la exposición a un antiandrógeno durante el desarrollo se limitan normalmente a los varones y consisten en hipospadias, retención de los pezones, bajo peso de los testículos y de las glándulas sexuales accesorias e hipozoospermia. A través de su acción en distintos lugares, los bifenilos policlorados (PCB) disminuyen la concentración de hormonas tiroideas durante el desarrollo y causan defectos en el peso corporal y auditivos. Los PCB también provocan trastornos del aprendizaje y alteran los patrones de la actividad motora en roedores y monos.

Pruebas en seres humanos

No está claro si la exposición a un «desorganizador» endocrino presente en el ambiente afecta de forma desfavorable a la salud humana. Existen dos tipos de informes:

1. Observaciones de los efectos nocivos para el desarrollo y la función del aparato reproductor después de la exposición a sustancias que tienen una actividad endocrina demostrada y que están pre-

sentos en medicamentos, en alimentos contaminados o en el lugar de trabajo. Estas observaciones suelen corresponder a exposiciones relativamente altas a dichas sustancias.

- Pruebas epidemiológicas de una mayor tendencia a los trastornos del desarrollo y del aparato reproductor que tienen una base endocrina. Por ejemplo, se han publicado las tendencias seculares de la criptorquidia, el hipospadias, la calidad del semen y el cáncer testicular, pero la ausencia de valoración de la exposición hace que estos estudios aporten pocas pruebas de la existencia de una relación de causa y efecto.

Consecuencias para los programas de detección y de investigación

La observación de que la exposición en las primeras etapas de la vida a sustancias con efectos endocrinos altera el desarrollo del aparato reproductor llevó a revisar las pruebas tradicionales para la evaluación de la seguridad. Hoy en día, estas pruebas incluyen la valoración de la periodicidad del estro de las hembras, la motilidad y la morfología de los espermatozoides tanto en el padre como en la primera generación (F1), la edad de la pubertad en F1, la histopatología de los órganos afectados, la distancia anogenital en la generación F2 y el recuento de folículo primordial en las progenitoras y en F1. Una modificación importante de las normas actuales para las pruebas prenatales de la toxicidad durante el desarrollo, dirigida a mejorar la detección de los «desorganizadores» endocrinos, es la ampliación del período de exposición desde el final de la organogénesis (cierre del paladar) hasta el final del embarazo para abarcar todo el período de la diferenciación urogenital.

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD EN LA ACTUALIDAD

La experiencia con las sustancias químicas capaces de provocar efectos tóxicos durante el desarrollo indica que para proteger de manera adecuada la salud pública son necesarias tanto las pruebas realizadas en animales de laboratorio como la vigilancia de la población humana (es decir, los estudios epidemiológicos).

Normas que regulan las pruebas *in vivo*

Los nuevos protocolos de investigación que han sido internacionalmente aceptados se basan en que el investigador cumpla el objetivo principal de detectar y hacer público cualquier indicio de toxicidad para la reproducción. En el Cuadro 10-4 se enumeran los elementos clave de diversas pruebas. El objetivo gene-

ral de estos estudios es identificar el nivel sin efecto adverso observable (NOAEL), que es la dosis más alta que no produce un aumento significativo de los efectos nocivos sobre la descendencia.

Pruebas en varias generaciones

Los estudios que exponen a los animales de forma continua a la sustancia investigada durante una o más generaciones también aportan información acerca de la toxicidad durante el desarrollo. En el Capítulo 20 se ofrece una información más detallada sobre estas pruebas.

Salud infantil

Los niños tienen una alimentación y una actividad diferentes de las de los adultos, y por lo tanto su exposición también es diferente. Los niños gatean por el suelo o por la tierra, se introducen las manos y objetos extraños en la boca, y levantan polvo y suciedad al jugar. Incluso la altura a la que realizan sus actividades (más cerca del suelo) influye en la exposición a algunos tóxicos. Además de estas diferencias en la exposición, los niños están creciendo y desarrollándose, y esto les hace más vulnerables a determinadas agresiones. Las consecuencias de la exposición infantil precoz, como los efectos neuroconductuales y el cáncer, pueden no manifestarse hasta más adelante. El enfoque que se debe seguir para la valoración del riesgo en los lactantes y los niños sigue siendo objeto de debate.

Métodos de investigación alternativos

Para matizar, reducir o sustituir la confianza en las pruebas reguladoras convencionales llevadas a cabo en mamíferos con el fin de valorar la toxicidad prenatal se han propuesto numerosos sistemas de investigación alternativos (Cuadro 10-5). Estas pruebas consisten en cultivos celulares, cultivos de embriones *in vitro* (incluidas especies de submamíferos) y estudios *in vivo* a corto plazo. En un principio se esperó que los métodos alternativos fueran aplicables a todas las sustancias químicas y ayudasen a priorizar las investigaciones a gran escala. Por supuesto, dada la complejidad de la embriogénesis y la abundancia de mecanismos y lugares de acción de los posibles teratógenos, era utópico pensar que una sola prueba o incluso una pequeña batería de pruebas pudiera conseguir un cribado exacto de la actividad de las sustancias químicas en general.

Una excepción a la escasa aceptación que tuvieron las pruebas alternativas para el cribado de la toxicidad durante el desarrollo es la prueba *in vivo* de Chernoff y Kavlock. Durante la organogénesis principal se expone a las hembras preñadas a un pequeño número de dosis diferentes, próximas a las que provocan efectos

Cuadro 10-4
Resumen de las normas que regulan los protocolos *in vivo* para la evaluación de la toxicidad durante el desarrollo

ESTUDIO	EXPOSICIÓN	CRITERIOS ANALIZADOS	COMENTARIOS
Segmento I: Estudio de fecundidad y de reproducción en general	Machos: 10 semanas antes del apareamiento Hembras: 2 semanas antes del apareamiento	Desarrollo de los gametos, fecundidad, viabilidad preimplantación y postimplantación, parto, lactancia	Valora la capacidad reproductora de machos y hembras tras la exposición durante un ciclo completo de la espermatogénesis o durante varios ciclos de estro
Segmento II: Prueba de capacidad teratógena	Desde la implantación (o apareamiento) hasta el final de la organogénesis (o a término)	Viabilidad y morfología (externa, visceral y ósea) del feto inmediatamente antes de nacer	Exposición más breve para evitar la adaptación metabólica de la madre y someter el embrión a una exposición alta durante la gastrulación y la organogénesis. Posibilidad de comenzar antes la exposición para los agentes bioacumulables o para los que afectan a la nutrición materna. La opción de la exposición más tardía cubre el desarrollo del aparato reproductor masculino y el crecimiento y la maduración del feto.
Segmento III: Estudio perinatal	Desde el último trimestre del embarazo y durante la lactancia	Supervivencia posnatal, crecimiento y morfología externa	Persigue observar los efectos sobre el desarrollo de la capacidad funcional de los órganos principales durante el período perinatal; así pues, puede ser relativamente más sensible para los efectos nocivos en ese momento
ICH 4.1.1: Protocolo de fecundidad	Machos: 4 semanas antes del apareamiento Hembras: 2 semanas antes del apareamiento	Machos: peso e histología de los órganos reproductores, cantidad y movilidad de los espermatozoides Hembras: viabilidad de los fetos a la mitad del embarazo o más adelante	Valora mejor las consecuencias para el aparato reproductor masculino: tratamiento más breve que en el segmento I
ICH 4.1.2: Efectos sobre el desarrollo prenatal y posnatal, incluida la función materna	Desde la implantación hasta el final de la lactancia	Toxicidad relativa para la gestante frente a la no gestante; viabilidad posnatal, defectos del crecimiento, del desarrollo y funcionales (incluidas la conducta, la maduración y la reproducción)	Igual que para el estudio del segmento I
ICH 4.1.3: Efectos sobre el desarrollo embrionario/fetal	Desde la implantación hasta el final de la organogénesis	Viabilidad y morfología (externa, visceral y ósea) de los fetos inmediatamente antes de nacer	Igual que para el estudio de segmento II. Suele llevarse a cabo en dos especies (roedores y no roedores)
OECD 4.1.4: Estudio de toxicidad para el desarrollo prenatal	Desde la implantación (o apareamiento) hasta el día antes de la cesárea	Viabilidad y morfología (externa, visceral y ósea) de los fetos inmediatamente antes de nacer	Igual que para el estudio del segmento II. Suele llevarse a cabo en dos especies (roedores y no roedores)

Cuadro 10-5
Resumen de los métodos de investigación alternativos para la toxicidad durante el desarrollo

PRUEBA	DESCRIPCIÓN BREVE Y CRITERIOS EVALUADOS
Tumor ovárico de ratón	Se añaden células marcadas de tumor de ovario en placas de cultivo con discos recubiertos de concanavalina A durante 20 minutos. El criterio es la inhibición de la unión de las células a los discos.
Mesénquima del paladar de embrión humano	Crecimiento de células mesenquimales de paladar de embrión humano en un medio de cultivo sólido. Se valora el número de células al cabo de 3 días.
Cultivos de micromasa	Se extraen células del mesencéfalo y de las yemas de las extremidades de embriones de ratas y se cultivan en micromasas durante 5 días. Se valoran la proliferación celular y los marcadores bioquímicos de la diferenciación.
Célula madre embrionaria (CME) de ratón	1) Se valora la diferenciación y la citotoxicidad de las CME de ratón en 96 placas después de 7 días. 2) Se valora la viabilidad de las CME de ratón y de las células 3T3 en 96 placas a cabo de 3 y 5 días. Las CME crecidas en gotas suspendidas (<i>hanging drops</i>) durante 3 días forman cuerpos embrioides que se colocan en placas y se examinan a los 10 días para comprobar la diferenciación a cardiocitos.
Cultivo de célula de la neurorretina de embrión de pollo	Se extrae la neurorretina de embriones de pollo de 6,5 días de vida y se hacen crecer en un cultivo de suspensión rotatorio durante 7 días. Los criterios de valoración son la agregación celular, el crecimiento, la diferenciación y los marcadores bioquímicos.
<i>Drosophila</i>	Se hacen crecer larvas de mosca crecidas desde el depósito del huevo hasta la incubación de adultos. En las moscas adultas se examinan los defectos estructurales específicos (cerdas dobladas y alas escotadas).
Hidra	Las células de <i>Hydra attenuata</i> se agregan para formar un «embrión artificial» permitiendo que se regenere. Se compara la respuesta a la dosis con la de la toxicidad de la hidra adulta.
FETAX	Los embriones de <i>Xenopus</i> en la etapa intermedia de blástula se exponen durante 96 horas y se evalúa la viabilidad, el crecimiento y la morfología.
Cultivo de embrión íntegro de roedor	En los embriones de roedores postimplantación crecidos <i>in vitro</i> durante 48 horas como máximo se evalúa el crecimiento y el desarrollo.
Prueba de Chernoff y Kavlock	A los ratones y ratas embarazadas expuestas durante la organogénesis se les permite dar a luz. Se valora el crecimiento posnatal, la viabilidad y la morfología macroscópica de los residuos.

tóxicos sobre la madre, y a continuación se evalúan las malformaciones externas, el crecimiento y la viabilidad de la descendencia durante un período neonatal breve. Esta prueba ha demostrado ser fiable con un gran número de agentes y de clases químicas.

Epidemiología

La epidemiología de la reproducción es el estudio de la posible asociación estadística entre una exposición determinada del padre o de la mujer embarazada y el resultado final del embarazo. La verosimilitud del vínculo entre una exposición concreta y una serie de casos aislados aumenta con la infrecuencia del defecto y de la exposición en la población, el pequeño tamaño de la población de origen, la brevedad del período de estudio y la verosimilitud biológica de la asociación. En otras circunstancias, como ocurre con el etanol y con el ácido valproico, las asociaciones se investigan con estudios de casos y testigos o con estudios de cohortes. Para detectar un riesgo elevado, ambos métodos exigen una comprobación exacta de las anomalías provocadas y de las exposiciones, así como un efecto y una población de estudio suficientemente grandes. Otro reto al que se enfrentan los epidemiólogos es el alto porcentaje de abortos relacionados con una exposición que puede pasar inadvertida en la población general. Además, la disponibilidad de las pruebas de diagnóstico prenatal permite interrumpir de manera programada los embarazos con embriones malformados (sobre todo los que presentan defectos del tubo neural). Por todo ello, es posible que la incidencia observada de anomalías congénitas no refleje la tasa auténtica de anomalías; cuando el denominador es el número de nacidos vivos en lugar del número total de embarazos, es preferible utilizar el término prevalencia en lugar de incidencia.

Otros aspectos particularmente importantes para la epidemiología de la reproducción son la homogeneidad, la calidad del registro y los factores de confusión. La homogeneidad hace referencia al hecho de que un resultado determinado puede ser descrito de manera diferente por distintas unidades de registro, y que incluso para un resultado específico puede haber varias causas patógenas (p. ej., el paladar hendido tiene varios posibles mecanismos). Las dificultades de registro se relacionan con las incongruencias de las definiciones y de la nomenclatura, así como con los inconvenientes a la hora de comprobar o recordar los datos de los resultados y las exposiciones. Por ejemplo, el peso al nacer suele estar bien determinado y registrado, pero es posible que no ocurra lo mismo con los abortos espontáneos y ciertas malformaciones. Por último, para controlar las variables que afectan tanto a la exposición como al resultado hay que tener en cuen-

ta los factores de confusión, como la edad y la paridad de la madre, la alimentación, las enfermedades y el uso de fármacos, así como las características sociales.

Los estudios epidemiológicos sobre las consecuencias anormales del embarazo suelen tener tres propósitos. El primero es la investigación científica de las causas de las anomalías congénitas observadas y suele consistir en el análisis de casos aislados o agrupados. El segundo objetivo es la prevención y persigue una vigilancia más amplia de las tendencias mediante los registros de los defectos congénitos en todo el mundo. El último consiste en informar al público y transmitir tranquilidad. Los estudios de cohortes, con la valoración prospectiva de la exposición y la capacidad para vigilar tanto las consecuencias desfavorables como las favorables, pueden ser el método más sólido para identificar las sustancias que resultan tóxicas durante el desarrollo humano.

La información sobre la distinta vulnerabilidad genética a los defectos congénitos continuará ampliándose. Es posible que los datos nuevos permitan aclarar las relaciones entre la genética y la susceptibilidad a la enfermedad a un ritmo que antes era imposible. Conociendo la base genética de la vulnerabilidad a los defectos congénitos provocados por las condiciones ambientales podrán hacerse evaluaciones del riesgo más completas y se comprenderán mejor los mecanismos de acción de las sustancias que son tóxicas para el desarrollo.

Concordancia de los datos

Los estudios sobre la semejanza de la respuesta a las sustancias tóxicas para el desarrollo entre los animales de investigación y los seres humanos respaldan la hipótesis de que los resultados de las pruebas de laboratorio predicen los posibles efectos para las personas. La concordancia es máxima cuando existen datos positivos en más de una especie investigada. Los seres humanos suelen ser más sensibles a las sustancias tóxicas para el desarrollo que la mayoría de las especies de laboratorio.

Elementos de la evaluación del riesgo

La extrapolación de los datos de la toxicidad para el desarrollo obtenidos en animales de laboratorio sigue dos direcciones básicas: una para fármacos, para los que la exposición es voluntaria y habitualmente a dosis altas, y otra para los agentes ambientales, para los que la exposición suele ser involuntaria y a concentraciones bajas. En el caso de los fármacos, la utilización durante el embarazo se clasifica como A, B, C, D o X en función de las pruebas existentes de que la sustancia supone un riesgo para el embrión o el feto huma-

no. Por ejemplo, los fármacos se sitúan en la categoría A si hay suficientes estudios bien controlados en mujeres embarazadas que no han podido demostrar un riesgo, y se encuadran en la categoría X (contraindicados durante el embarazo) si los estudios en animales o en los seres humanos, o los informes poscomercialización, demuestran que el riesgo fetal sobrepasa claramente cualquier beneficio posible para la paciente. La categoría C (los riesgos no pueden ser descartados) se asigna cuando no existen estudios en seres humanos y en los estudios en animales el riesgo para el feto es nulo o positivo pero los beneficios justifican el uso del fármaco. Las categorías B y D representan respectivamente situaciones de riesgo relativamente menor o mayor.

En el caso de las sustancias ambientales, la evaluación del riesgo de toxicidad durante el desarrollo persigue generalmente definir la dosis, la vía de administración, el momento y la duración de la exposición que provocan los efectos más bajos en el animal de laboratorio más adecuado. A continuación se somete la exposición que provoca este «efecto crítico» a diversos factores de seguridad o de incertidumbre, para extrapolar así la exposición que es relativamente inocua para los seres humanos. Como norma general, en ausencia de datos definitivos de las pruebas en animales se formulan varias suposiciones por defecto, entre las que se encuentran las siguientes: 1) un agente que provoca un efecto nocivo para el desarrollo en animales de experimentación supondrá un peligro para las personas tras una exposición prenatal suficiente; 2) las cuatro manifestaciones de la toxicidad durante el desarrollo (muerte, anomalías estructurales, alteraciones del crecimiento

y defectos funcionales) son importantes; 3) los efectos específicos sobre el desarrollo observados en los estudios en animales no son necesariamente los mismos que los que se pueden producir en las personas; 4) para calcular el riesgo para las personas se utiliza la especie más apropiada si se dispone de datos (en ausencia de tales datos, la especie más sensible es adecuada); y 5) en general, para los agentes que producen toxicidad durante el desarrollo se admite la existencia de un umbral en la curva de dosis-respuesta.

Un aspecto preocupante y subjetivo de la evaluación del riesgo de los tóxicos que actúan durante el desarrollo es la distinción entre los efectos que son perjudiciales para la salud y los efectos más leves que no se consideran importantes para la salud humana. La interpretación de la disminución del crecimiento fetal que se hace en los estudios sobre la toxicidad durante el desarrollo ilustra la mayoría de los tópicos. Aunque en los seres humanos el bajo peso al nacer está definido y se sabe por qué el retraso del crecimiento intrauterino aumenta el riesgo de muerte durante la lactancia y de retraso mental, carecemos de toda esta información en roedores. Estudios epidemiológicos recientes indican que el peso al nacer en los seres humanos predispone a enfermedades de comienzo en la edad adulta, como la hipertensión arterial, los trastornos cardiovasculares y la diabetes.

CAMINOS HACIA EL FUTURO

Algunos de los mecanismos del desarrollo normal están protegidos en diversos animales, como la mosca de

la fruta, el áscar, la cebrita (*Brachydanio rerio*), la rana, el pollo y el ratón. Hay descritas diecisiete vías de señalización intercelular protegidas que se utilizan repetidamente en diferentes momentos y lugares durante el desarrollo de estos y otros animales, así como en los seres humanos (Cuadro 10-6). El hecho de que las vías fundamentales estén protegidas ofrece un argumento científico sólido para utilizar estos animales en beneficio de la toxicología del desarrollo. Estos animales son bien conocidos en cuanto a su genética y su embriología, se reproducen con rapidez y además son vulnerables a la manipulación genética para mejorar la sensibilidad de determinadas vías del desarrollo o para incorporar genes humanos con el fin de responder los

interrogantes de la extrapolación interespecies.

Los progresos en el conocimiento de los polimorfismos genéticos de los seres humanos y su contribución a la susceptibilidad a los defectos congénitos, el uso de modelos animales sensibles para la extrapolación de dosis altas y bajas, el empleo del estrés y de las vías de control como indicadores de la toxicidad durante el desarrollo, la puesta en marcha de sistemas bioinformáticos que mejoren el archivo y la recuperación de datos, y una mejor formación e investigación de las causas de las anomalías congénitas desde un punto de vista multidisciplinar facilitarán el estudio del riesgo que suponen los tóxicos para el desarrollo.

BIBLIOGRAFÍA

- Fort DJ, Stover EL, Farmer DR, Lemen JK: Assessing the predictive validity of frog embryo teratogenesis assay—*Xenopus* (FETAX). *Teratogenesis Carcinog Mutagen* 20:87–98, 2000.
- Kavlock RJ, Daston GP (eds): *Drug Toxicity in Embryonic Development, II*. Berlin: Springer-Verlag, 1997.
- Khoury MJ: Genetic susceptibility to birth defects in humans: From gene discovery to public health action. *Teratology* 61:17–20, 2000.
- Korach KS (ed): *Reproductive and Developmental Toxicology*. New York: Marcel Dekker, 1998.

- Mazo J del (ed): *Reproductive Toxicology: In Vitro Germ Cell Developmental Toxicology from Science to Social Industrial Demand*. New York: Plenum Press, 1998.
- Pagon RA, Covington M, Tarczy-Hornoch P: *Helix: A directory of medical genetics laboratories*, <http://www.genetests.org>, 1998.
- Schardein JL: *Chemically Induced Birth Defects*, 3d ed. New York: Marcel Dekker, 2000.

Cuadro 10-6

Las 17 vías de señalización intercelular usadas en el desarrollo de la mayoría de los metazoos

PERÍODO DEL DESARROLLO	VÍA DE SEÑALIZACIÓN
Antes de la organogénesis; más adelante, para el crecimiento y la renovación tisulares	1. Vía Wingless-Int
	2. Vía del factor β transformador del crecimiento
	3. Vía Hedgehog
	4. Vía del receptor de la tirosina cinasa
	5. Vía Delta-Notch
	6. Vía de la citocina (vía STAT)
Organogénesis y citodiferenciación; más adelante, para el crecimiento y la renovación tisulares	7. Vía del factor nuclear kappa B de la interleucina-1-toll
	8. Vía del receptor nuclear para las hormonas
	9. Vía de la apoptosis
	10. Vía del receptor de la fosfotirosina fosfatasa
Fisiología de la larva y el adulto	11. Vía del receptor de la guanilato ciclasa
	12. Vía del receptor del óxido nítrico
	13. Vía del receptor acoplado a la proteína G (proteínas G grandes)
	14. Vía de la integrina
	15. Vía de la cadherina
	16. Vía de la unión intercelular comunicante
	17. Vía del canal catiónico con puerta de ligando