Una pequeña dosis de toxicología del desarrollo
O
Una introducción al embarazo y la toxicología del desarrollo.

Un capítulo del libro
Una pequeña dosis de toxicología – Efectos a la salud de químicos comunes

Por
Steven G. Gilbert, PhD, DABT
Institute of Neurotoxicology & Neurological Disorders (INND)
Seattle, WA 98115

E-mail: sgilbert@innd.org

Sitios web de apoyo
web: www.asmalldoseof.org - "A Small Dose of Toxicology"
web: www.toxipedia.org - Connecting Science and People

Introducción e historia

> " La naturaleza crea monstruos con el propósito de sorprendernos y divertirse"
>
> Plinio (61–105 d.C.)

Muchos organismos, incluidos los humanos, evolucionan a través de la reproducción sexual y el desarrollo a veces prolongado de la descendencia resultante. Es realmente asombroso que las células germinales masculinas y femeninas (un espermatozoide y un óvulo) puedan fusionarse y desarrollarse en un organismo independiente. Con el fin de facilitar la discusión de este tema enorme y complejo, se dividirá en tres áreas: reproducción: los problemas asociados con el óvulo y el esperma; embarazo: el entorno crítico del desarrollo temprano; **y** el desarrollo del infante. La atención se centrará principalmente en los seres humanos, pero el desarrollo de todos los organismos puede verse afectado negativamente por agentes químicos o físicos. El capítulo proporciona solo el examen más breve de los trastornos y los efectos adversos de diversos agentes sobre la reproducción y el desarrollo. Los agentes dañinos afectan al organismo en desarrollo de manera dramática y sutil y pueden dañar a una persona de por vida con un enorme costo para el individuo y la sociedad.

Solo en los últimos 100 años hemos empezado a comprender los misterios de la reproducción y el desarrollo. Antes de los avances en las ciencias biológicas, la civilización antigua invocó a una diosa de la fertilidad para supervisar la reproducción. Muchos pensaron que los bebés malformados o anormales eran un mensaje o advertencia de eventos futuros. Una pequeña estatua de gemelos unidos que data de 6500 aC fue descubierta en Turquía. Una tableta de arcilla (2000 aC) encontrada a lo largo del río Tigris describió 62 malformaciones y relacionó las anomalías con eventos futuros. En los siglos XV y XVI, se creía que los bebés malformados eran un producto del demonio y tanto la madre como el niño eran asesinados. Algunos pensaban que el desarrollo del niño estaba influenciado por lo que la madre estaba viendo. Por lo tanto, Aristóteles recomendó que las madres vean hermosas estatuas para aumentar la belleza de su hijo. Una definición de la palabra monstruo es un animal o planta anormal. Monster se deriva del latín *monstrum omen* (augurio), y de *monere* (para advertir), lo que refleja la noción de que los bebés anormales hablaban del futuro. Griego para monstruo es teras, que es la ruta de la teratología, el estudio de las malformaciones o monstruos.

La investigación más científica del desarrollo anormal comenzó en la década de 1830 cuando Etienne Geoffroy Saint-Hilaire estudió los efectos de diferentes condiciones en el desarrollo de los huevos de gallina. Pero no fue hasta finales de 1800 y principios de 1900 cuando se reconoció más ampliamente que la genética desempeñaba un papel importante en el desarrollo. En los años 1930 y 1940, los experimentos de Josef Warkany y otros demostraron claramente que una amplia gama de agentes como la deficiencia de vitamina A, la mostaza nitrogenada, los agentes alquilantes, la hipoxia y los rayos X

podrían causar malformaciones en los roedores. En 1941, la infección por el virus de la rubéola se relacionó con bebés malformados. Sin embargo, muchos pensaron que el ambiente placentario protegía al bebé durante el embarazo. Este entendimiento cambió dramáticamente con el descubrimiento de que el metilmercurio era un tóxico para el desarrollo y en la década de 1960, cuando la talidomida causó anormalidades severas (ver más abajo).

Si bien el conocimiento de que los agentes tóxicos pueden afectar de forma dramática al feto en desarrollo es relativamente reciente, existe una larga y curiosa historia de toxicología y reproducción. Desde la antigüedad, las personas han buscado formas de detener el inicio de la reproducción matando a los espermatozoides antes de que se encuentren con el óvulo. Se utilizó una variedad de productos naturales con diversos grados de éxito. Ahora, los químicos más modernos específicamente diseñados para ser tóxicos para los espermatozoides, como el nonoxinol-9, se usan como espermicidas. Existe un esfuerzo continuo para desarrollar compuestos que no sean tóxicos para las personas pero que sean tóxicos para los virus y las bacterias que causan enfermedades de transmisión sexual.

Los continuos avances en las ciencias biológicas y la tecnología proporcionaron una mayor comprensión del proceso reproductivo. Esta investigación se convirtió en una comprensión detallada de las hormonas que controlan el proceso reproductivo femenino. En las décadas de 1950 y 1960, los científicos desarrollaron "la píldora", que manipulaba las hormonas naturales estrógeno y progesterona y, por lo tanto, el inicio del proceso reproductivo. Las primeras versiones de "la píldora" tenían una serie de efectos secundarios indeseables, que disminuían cuando se reducían los niveles de dosificación del fármaco. En esencia, "la píldora" es un disruptor endocrino deseable. Posteriormente se descubrió que muchos químicos diferentes podían afectar o alterar el sistema endocrino (ver el Capítulo 15). Algunos de estos productos químicos, como el DDT, las dioxinas y los ftalatos, se distribuyeron ampliamente en el medio ambiente y comenzaron a reducir la fertilidad de la vida silvestre.

Ahora examinaremos con más detalle algunos de los aspectos fisiológicos y toxicológicos de la reproducción, el embarazo y el desarrollo.

Reproducción

Para todas las especies, la reproducción es esencial, y la mayoría de los casos comienzan con la fusión de los óvulos y las células espermáticas. En los seres humanos, se estima que el 50% de todos los embarazos terminan en pérdidas tempranas o abortos espontáneos, a menudo antes de que las mujeres se den cuenta de que están embarazadas. La razón más común para que un embarazo falle es la anormalidad cromosómica. Las células humanas tienen 46 cromosomas, que son los genes que controlan la función celular y nos hacen únicos. El óvulo y las células espermáticas contienen solo 23 cromosomas cada uno y deben combinarse correctamente durante la reproducción para crear una célula con 46 cromosomas y comenzar el proceso de desarrollo. Se cree que las

fallas en este proceso y las primeras etapas de la división celular son la razón principal de la pérdida temprana del embarazo.

La reproducción exitosa (y el sexo) involucra muchos procesos químicos complejos que pueden alterarse en varios puntos para reducir la fertilidad y la concepción. Parte de este proceso está bajo el control del sistema endocrino y los químicos que afectan el sistema endocrino se denominan disruptores endocrinos. En la década de 1950, la comprensión del sistema endocrino condujo al desarrollo de píldoras anticonceptivas como una forma de reducir la fertilidad en los humanos. Este es un uso deseable y planificado de los disruptores endocrinos. Posteriormente, se descubrió que una serie de productos químicos liberados en el medio ambiente podría alterar el sistema endocrino y reducir la fertilidad de la vida silvestre. A algunos les preocupa que la exposición a estos productos químicos a niveles actuales, como el DDT y la dioxina (TCDD), también pueda afectar la fertilidad humana. Aproximadamente el 15% de las parejas en edad reproductiva son infértiles. Los disruptores endocrinos también pueden afectar el desarrollo fetal, causando la desmasculinización y la feminización de la descendencia, lo que a su vez causa una fertilidad reducida en la próxima generación.

Los productos químicos también pueden afectar directamente los órganos reproductores masculinos o los espermatozoides. La disminución del recuento espermático y en la motilidad de los espermatozoides o las malformaciones en los espermatozoides pueden provocar esterilidad masculina o fertilidad reducida. Por ejemplo, la exposición ocupacional al plomo puede causar infertilidad debido a anormalidades en los espermatozoides. La esterilidad masculina también puede ser el resultado de la exposición al fungicida dibromocloropropano (DBCP). Las drogas o productos químicos, como el alcohol y los narcóticos que afectan el sistema nervioso central, también pueden reducir la actividad sexual y, por lo tanto, la fertilidad.

Los órganos reproductores femeninos también son vulnerables a los efectos de los productos químicos, incluidos los cambios en la ovulación o el ciclo menstrual, la disminución de la implantación del óvulo fertilizado o la incapacidad para mantener el embarazo.

Ejemplos de productos químicos que afectan la reproducción

Class de sustancia química	Ejemplos
Disruptores endocrinos	DDT, dioxina, fthalates
Metales pesados	Plomo (disminución o esperma anormal)
Solventes orgánicos	Tolueno, benzeno, n-Hexano
Drogas	Alcohol, narcoticos, fármacos hipotensores, agentes quimioterápicos, esteroides, dietilestibestrol
Plaguicidas	dibromocloropropano (DBCP), metoxclor, linuron (herbicida)
Enfermedades	Diabetes

Embarazo

El cuerpo femenino sufre una serie de cambios significativos durante el embarazo, algunos de los cuales pueden aumentar la vulnerabilidad a los compuestos tóxicos. Una mujer sana se adapta fácilmente a los cambios del embarazo, pero es importante conocer las consecuencias de algunos de estos cambios. A medida que avanza el embarazo, aumenta la frecuencia cardíaca y aumenta la cantidad de volumen de sangre circulante, y aumenta la presión arterial. El volumen de sangre expandido produce un aumento de la producción urinaria. Las prescripciones de antibióticos pueden necesitar ser alteradas para acomodar los cambios en el volumen de sangre y la excreción urinaria. La respiración se ve afectada ya que el consumo de oxígeno aumenta en un 15 a 20%. Se requieren más nutrientes como hierro y calcio durante el embarazo, y el tracto gastrointestinal cambia para aumentar la absorción de los nutrientes seleccionados. Una consecuencia involuntaria de este cambio es una mayor absorción de plomo durante el embarazo. Normalmente, el adulto absorbe el 10% de plomo después de la exposición oral, pero como el plomo sustituye al calcio, la absorción de plomo durante el embarazo aumenta a niveles similares a los de un niño. La función del hígado disminuye, lo que resulta en la disminución del metabolismo de ciertas drogas (un aumento en la vida media). Por ejemplo, el metabolismo de la cafeína disminuye durante el segundo y tercer trimestres del embarazo, lo que resulta en niveles más altos de cafeína en la sangre durante periodos de tiempo más largos. La vida media de la cafeína en una mujer aproximadamente se duplica durante el embarazo. La cafeína y sus metabolitos cruzan fácilmente la placenta, exponiendo al bebé a estos productos químicos.

Cambios fisiológicos durante el embarazo

Cardiovascular	Incrementado- gasto cardíaco, presión sanguínea, el volumen de sangre se expande
Respiración	Se incrementa el consume de oxígeno 15 a 20%
Producción de orina	Incrementa
Cambios en la absorción intestinal	Gran absorción de hierro y calcio (o compuestos tóxicos como el plomo)
Metabolismo hepático	Disminuye para algunas drogas o químicos – p.ej., cafeína (vida media más larga)

Desarrollo

Una de las grandes lecciones aprendidas en los últimos 50 años es que el organismo en desarrollo es más vulnerable que el adulto a los efectos de muchos productos químicos. Esta sensibilidad comienza en el momento de la fertilización y continúa durante toda la infancia. Este conocimiento ha sido reforzado varias veces a través de la experiencia trágica con la talidomida, el alcohol, el metilmercurio, el plomo y muchos otros agentes. Nuestro conocimiento ha pasado de preocuparse solamente por los químicos que causan

malformaciones fetales físicas al reconocimiento de que los químicos pueden causar efectos mucho más sutiles, pero aún dañinos.

Una razón principal para la sensibilidad del feto en desarrollo es la cantidad de células que se multiplica rápidamente. No solo las células se están dividiendo rápidamente, sino que están cambiando a células específicas de órganos. Solo el sistema nervioso tiene más de 100 mil millones de células nerviosas responsables de la transmisión de información, así como más de 1 billón de células gliales o de conexión. Muchas de estas células experimentarán migración a diferentes regiones del cerebro, formación de conexiones sinápticas con otras células, y algunas incluso morirán de manera programada. Durante la gestación, diferentes órganos o células dentro de un órgano están pasando por varias fases de crecimiento y desarrollo. Los productos químicos pueden interferir con este proceso de maneras muy inesperadas e impredecibles.

El bebé sigue siendo vulnerable a la exposición a productos químicos después del nacimiento. El hígado del bebé solo comienza a funcionar gradualmente después de los seis meses de edad. Este retraso tiene implicaciones importantes si el bebé está expuesto a drogas que dependen del metabolismo hepático. Por ejemplo, un bebé no puede metabolizar la cafeína. El bebé solo puede excretar la cafeína en la orina, lo que hace que la vida media de la cafeína se mida en días en lugar de horas, como lo haría para un adulto. Los bebés también crecen rápidamente y requieren nutrientes como calcio y hierro, que se absorben fácilmente en el tracto gastrointestinal. El plomo, un neurotóxico bien establecido, se absorbe junto con el calcio, haciendo que el bebé sea más vulnerable a cualquier exposición al plomo. Los bebés absorberán el 50% del plomo de la exposición oral, mientras que los adultos solo absorberán el 10%. Los bebés también son mucho más pequeños que los adultos, por lo que incluso una pequeña cantidad de exposición representa una gran dosis. El comportamiento mano-boca de los infantes aumenta la exposición a los contaminantes que pueden estar en el polvo de la casa o en los juguetes. Además, los bebés tienen una frecuencia respiratoria más alta y consumen más alimentos en relación con su peso corporal. Todos estos y otros factores se combinan para aumentar la vulnerabilidad de los infantes a productos químicos nocivos. La siguiente tabla enumera solo algunos de los compuestos que se sabe que afectan el desarrollo fetal e infantil.

Agentes y productos químicos que afectan al infante en desarrollo

Metales	Plomo, metilmercurio, arsénico (en animales)
Químicos	Clorobifenilos, solventes (Tolueno), disruptores endocrinos (DDT, TCDD)
Radiación	Rayos X (terapéutico), precipitación atómica
Infecciones	Virus de la rubeola, virus del herpes simple, toxoplasmosis, sífilis
Fármacos	Antibióticos (tetraciclinas), drogas antineoplásicas, anticonvulsivantes (ácido valproico), litio, retinoides (vitamina A), talidomida, diestilestilbestrol (DES), anticoagulantes (warfarina)
Drogas recreacionales	Alcohol (etanol), tabaco, cocaína, abuso de solventes
Plantas	Muchas hierbas, col de mofeta oriental (*Veratrum californicum*) –ovejas y ganado, parásitos (ranas).

Ejemplos

Talidomida

La talidomida se introdujo en 1956 como sedante (pastilla para dormir) y para reducir las náuseas y los vómitos durante el embarazo. Fue retirado en 1961 después de que se descubriera que era un teratógeno humano. En 1960, investigadores en Australia y Alemania observaron un aumento inusual de malformaciones humanas raras de extremidades ausentes (amelia) o huesos largos acortados (focomelia), particularmente de los brazos. Pronto se hizo evidente que estas malformaciones inusuales se asociaban con el consumo de talidomida por la madre durante el embarazo temprano. Más de 5000 bebés fueron afectados por la talidomida, principalmente en Europa, Canadá y Australia. Hubo muy pocos casos en los Estados Unidos porque un revisor de la Administración de Alimentos y Fármacos de EE. UU., Frances Kelsey, MD, PhD, exigió datos de seguridad adicionales antes de la aprobación de la talidomida. Los estudios rutinarios de seguridad en animales en ese período no habían podido predecir los efectos adversos de la talidomida. Este evento dio lugar a cambios significativos en los requisitos de pruebas con animales para evaluar los posibles efectos teratogénicos y del desarrollo de las drogas. Recientemente, la talidomida se aprobó para tratar el mieloma múltiple y la lepra, pero se tomaron precauciones extraordinarias debido a sus efectos sobre el desarrollo.

Etanol (Alcohol)

> " Concebirás y darás a luz un hijo ... ahora ten cuidado de no tomar vino ni bebida fuerte ni comer nada inmundo ".
> Biblia - Jueces 13:3-4

La Biblia (Jueces 13: 3-4) advirtió contra el consumo de alcohol durante el embarazo, pero no fue hasta la década de 1970 cuando se describieron detalladamente los trágicos efectos fetales del alcohol. El síndrome de alcoholismo fetal (SAF), que se caracteriza por malformaciones faciales, retraso del crecimiento, cabeza pequeña y una inteligencia muy reducida, se debe al consumo materno de alcohol. El SAF afecta de 4,000 a 12,000 bebés recién nacidos en los Estados Unidos y de 1 a 3 nacimientos por cada 1000 en el mundo por año. Una forma más leve de los efectos del alcohol sobre el desarrollo es el efecto del alcohol fetal (EAF). Los bebés EAF tardan en desarrollarse y tienen problemas de aprendizaje. El EAF afecta hasta a 36,000 bebés en los Estados Unidos, mientras que se desconoce el número de infantes afectados en todo el mundo. El consumo de alcohol durante el embarazo es la causa prevenible más común del desarrollo adverso del sistema nervioso. El alcohol no debe consumirse durante el embarazo en cualquier cantidad.

Metilmercurio

Las bacterias convierten el mercurio inorgánico (plata rápida) en metilmercurio (CH_3-Hg) en un esfuerzo por desintoxicar el mercurio. Otros organismos, incluidos los peces, consumen la bacteria junto con el metilmercurio. Los peces más grandes consumen los peces más pequeños y acumulan el metilmercurio en el músculo. Los humanos y otros animales consumen el pescado y pueden ser intoxicados por el mercurio. El feto en desarrollo es particularmente sensible a los efectos adversos del metilmercurio en el desarrollo. Los trágicos efectos de la exposición fetal al metilmercurio se observaron por primera vez en la década de 1950 en Minamata, Japón. Se observó una alta exposición y graves efectos en el desarrollo en otros incidentes desafortunados, incluido el consumo de semillas de cereales recubiertas con mercurio orgánico en Iraq. Estudios posteriores revelaron que incluso bajos niveles de exposición al metilmercurio dañan al feto en desarrollo. En todo el mundo hay advertencias sobre el consumo de pescado relacionados con el metilmercurio para niños y mujeres en edad fértil. Este es un suceso desafortunado ya que los peces son una excelente fuente de proteínas y grasas esenciales.

Plomo

El uso de plomo en la pintura y como aditivo para la gasolina fue uno de los mayores desastres de salud pública del siglo XX. El médico griego Dioscórides informó en el siglo II aC que "El plomo hace que la mente ceda". En 1922, la Liga de las Naciones prohibió la pintura interior de blanco de plomo, una medida que los Estados Unidos declinaron seguir y un año después, la gasolina con plomo salió a la venta en los Estados Unidos. Nuestra experiencia con plomo enfatiza la sensibilidad y vulnerabilidad del sistema nervioso en desarrollo. El sistema nervioso en desarrollo no solo es más sensible al plomo, sino que los niños absorben más plomo que los adultos después de la exposición oral y su pequeño tamaño significa que reciben una mayor dosis de plomo. Ahora se acepta que incluso niveles bajos de exposición al plomo dañan el sistema nervioso en desarrollo, lo que reduce el coeficiente intelectual durante toda la vida. Las autoridades reguladoras de todo el mundo están trabajando para reducir la exposición al plomo al eliminar el plomo de la gasolina y eliminar las pinturas a base de plomo.

Químicos disruptores endocrinos

Dependiendo de la circunstancia y los efectos deseados, los químicos que interrumpen el sistema endocrino pueden ser buenos o malos. El sistema endocrino es un sistema finamente equilibrado responsable de la fertilidad y de muchos de los rasgos femeninos y masculinos con los que todos estamos familiarizados. Los disruptores endocrinos son utilizados por millones de mujeres en forma de "píldora" para controlar la fertilidad. Los productos químicos en las píldoras anticonceptivas manipulan sutilmente el sistema endocrino para reducir la fertilidad. Desafortunadamente, ahora sabemos que muchos productos químicos son capaces de influir en el sistema endocrino. Cuando estos químicos, como DDT y TCDD, se liberan al medio ambiente, reducen la fertilidad de la vida silvestre. La exposición a disruptores endocrinos está relacionada con la disminución de la fertilidad en crustáceos, peces, aves y mamíferos. Se ha demostrado que los disruptores endocrinos, como el nonilfenol, feminizan el pez macho e interfieren con la reproducción. Algunos estudios también han relacionado la exposición a disruptores endocrinos con la disminución en el recuento de espermatozoides masculinos humanos. Irónicamente, los metabolitos urinarios de la píldora anticonceptiva, así como la hormona femenina estrógeno pasan a través de las plantas de tratamiento de residuos y se liberan en el medio acuático, donde incluso pequeñas concentraciones causan la feminización de los peces machos.

Medicamentos a base de hierbas en el embarazo

Los remedios a base de hierbas o "naturales" son un negocio multimillonario que en gran medida no está regulado por las agencias gubernamentales. Los productos a base de hierbas están disponibles y a menudo se dice que mejoran la salud, pero también contienen muchos productos químicos fisiológicamente activos. Los ingredientes no se han sometido a las pruebas rigurosas que se requieren de medicamentos para determinar si existen efectos indeseables en el feto o bebé en desarrollo. Hay una larga historia de remedios herbales que se usan como anticonceptivos, para inducir abortos, o para retrasar o aumentar las contracciones uterinas. Cualquiera de estos posibles efectos indica que el producto herbal no se debe consumir durante el embarazo. Los fabricantes no están obligados a demostrar la seguridad de los productos a base de hierbas o "naturales". Dada la sensibilidad del feto en desarrollo, el consumo de productos herbales durante el embarazo debe abordarse con mucha cautela.

Asuntos reglamentarios

Las autoridades reguladoras del gobierno en Europa, América del Norte y Asia requieren pruebas exhaustivas de aditivos alimentarios y nuevos medicamentos para efectos reproductivos y del desarrollo. Una expansión significativa de las pruebas de drogas se produjo después de la trágica experiencia con la talidomida. Los requisitos de prueba han evolucionado gradualmente, volviéndose más sofisticados con nuestra mayor comprensión de los posibles efectos sobre el sistema nervioso. También se requieren pruebas de reproducción y desarrollo de algunos plaguicidas y otros productos químicos

que pueden liberarse en el medio ambiente o que tienen una exposición humana significativa.

Se puede realizar una variedad de estudios basados en células y en animales para asegurar que un nuevo químico no cause efectos reproductivos o de desarrollo. Se realiza una batería de pruebas para garantizar que no haya efectos nocivos sobre la fertilidad. Los estudios de teratogenicidad se realizan para garantizar que el producto químico no cause malformaciones físicas en la descendencia debido a la exposición durante el embarazo. Múltiples generaciones de animales podrían estar continuamente expuestos para garantizar que un compuesto sea seguro.

Se estima que hay de 50,000 a 60,000 productos químicos industriales de uso común. Sabemos muy poco sobre los efectos reproductivos y de desarrollo de la mayoría de estos productos químicos. Además, no existen requisitos de prueba de seguridad para productos "naturales". En 1986, los votantes del estado de California aprobaron una ley que exige que el gobernador del estado "publique, al menos anualmente, una lista de productos químicos que el estado sabe que causan cáncer o toxicidad para la reproducción". Este esfuerzo es una excelente fuente de información sobre sustancias químicas que pueden causar defectos de nacimiento o daño reproductivo.

Recomendaciones y conclusiones

La toma de conciencia sobre los efectos potenciales de los productos químicos en la reproducción, el embarazo y el desarrollo necesita una mayor atención por parte de las personas y la sociedad. El cuerpo creciente de conocimiento indica que el organismo en desarrollo es más vulnerable a los efectos adversos de la exposición química. La planificación de un bebé saludable es la mejor forma de comenzar antes de la concepción, continuar durante todo el embarazo y el posterior desarrollo fetal. La exposición a productos químicos peligrosos debe reducirse o eliminarse para evitar efectos adversos en el desarrollo.

Más información y referencias

Diapositivas

- Pregnancy and Developmental Toxicology presentation material and references online is available at Toxipedia. Online: http://www.toxipedia.org or http://toxipedia.org/wiki/display/toxipedia/Pregnancy+and+Developmental+Toxicology.
  El sitio web contiene material de presentación relacionado con este libro para cada capítulo.

Agencias europeas, asiáticas e internacionales

- European Teratology Society (ETS). Online: < http://www.etsoc.com/> (accessed: 26 July 2009).

La sociedad está dedicada a la prevención de efectos adversos sobre la reproducción y el desarrollo.

- The Thalidomide Victims Association of Canada. Online: <http://www.thalidomide.ca> (accessed: 26 July 2009).
  Información sobre la talidomida en inglés o francés.

- WHO Pregnancy. Online: < http://www.who.int/topics/pregnancy/en/> (accessed: 26 July 2009).
  Información de la Organización Mundial de la Salud sobre los esfuerzos para mejorar el resultado del embarazo.

Agencias norteamericanas

- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) – Report and Committee Opinion: Exposure to Toxic Environmental Agents (September 23, 2013). Online: http://www.acog.org/About-ACOG/ACOG-Departments/Health-Care-for-Underserved-Women/Toxic-Environmental-Agents (accessed: 12 November 2014).
  La evidencia científica de los últimos 15 años muestra que la exposición a agentes ambientales tóxicos antes de la concepción y durante el embarazo puede tener efectos significativos y duraderos en la salud reproductiva.

- Center for the Evaluation of Risks to Human Reproduction (CERHR) - The National Toxicology Program. Online: <http://cerhr.niehs.nih.gov/> (accessed: 26 July 2009).
  El sitio web de CERHR tiene "información sobre los efectos potencialmente peligrosos de los productos químicos en la reproducción y el desarrollo humanos".

- U.S. National Library of Medicine – Current Bibliographies in Medicine 97-4 – Thalidomide: Potential Benefits and Risks. Online: <http://www.nlm.nih.gov/archive/20040831/pubs/cbm/thalidomide.html> (accessed: 26 July 2009).
  El sitio de NLM contiene una extensa bibliografía sobre la talidomida.

- US Food and Drug Administration - Center for Food Safety and Applied Nutrition – Information for Pregnant Women Online: <http://vm.cfsan.fda.gov/~dms/wh-preg.html> (accessed: 26 July 2009)
  Este sitio web de la FDA contiene información amplia para mujeres embarazadas.

- US Department of Health and Human Services – healthfinder – Information for Pregnant Women. Online: <http://www.healthfinder.gov/scripts/SearchContext.asp?topic=688&refine=1> (accessed: 26 July 2009)

El sitio contiene información general y enlaces sobre el embarazo y el desarrollo fetal para hombres y mujeres.

- US Centers for Disease Control and Prevention (CDC) – Health Topic: Pregnancy. Online: <http://www.cdc.gov/health/pregnancy.htm> (accessed: 26 July 2009)
  El sitio contiene información y enlaces sobre el embarazo y el desarrollo fetal.

- US National Children's Study. <http://www.nationalchildrensstudy.gov/> (accessed: 26 July 2009)
  "El National Children's Study examinará los efectos de las influencias ambientales en la salud y el desarrollo de 100,000 niños en todo Estados Unidos, siguiéndolos desde antes del nacimiento hasta los 21 años. El objetivo del estudio es mejorar la salud y el bienestar de los niños."

- California – Office of Environmental Health Hazard Assessment – Proposition 65. Online: <http://www.oehha.ca.gov/prop65.html> (accessed: 26 July 2009)

  Aprobada en 1986 por los votantes de California, la Proposición 65 "requiere que el Gobernador publique, al menos una vez al año, una lista de productos químicos que el estado sabe que causan cáncer o toxicidad reproductiva".

Organizaciones no gubernamentales

- Teratology Society. Online: <http://teratology.org/> Accessed: 26 July 2009).

  "La sociedad de teratologia es una sociedad científica multidisciplinaria fundada en 1960, cuyos miembros estudian las causas y los procesos biológicos que conducen al desarrollo anormal y defectos congénitos a nivel fundamental y clínico, y medidas apropiadas para la prevención."

- Society for Developmental Biology. Online: < http://www.sdbonline.org/> (accessed: 26 July 2009).
  "El propósito de la Sociedad es promover el estudio del desarrollo en todos los organismos."

- March of Dimes. Online: <http://www.modimes.org> (accessed: 26 July 2009).
  ""March of Dimes trabaja para" dar a todos los bebés una oportunidad de luchar contra las amenazas a su salud: prematurez, defectos de nacimiento, bajo peso al nacer ".

Referencias

Riddle, John M. Eve's Herbs: A History of Contraception and Abortion in the West., Harvard University Press; Cambridge, Mass 1999, 352 pages.

World Health Organization, Geneva Switzerland. Principles for Evaluating Health Risks in Children Associated with Exposure to Chemicals. Environmental Health Criteria 237 (2007). http://www.who.int/ipcs/publications/ehc/ehc237.pdf. (accessed: 26 July 2009). This volume addresses the unique vulnerability of children to social economic factors, nutrition, environmental chemicals and other hazards.

Hood, R.D. (2005) Developmental and Reproductive Toxicology: A Practical Approach, 2nd edition CRC Press, Boca Raton, FL