IX Premi PRBB al millor treball de recerca en Ciències de la Salut i de la Vida

2014

Treball guanyador del 2n premi

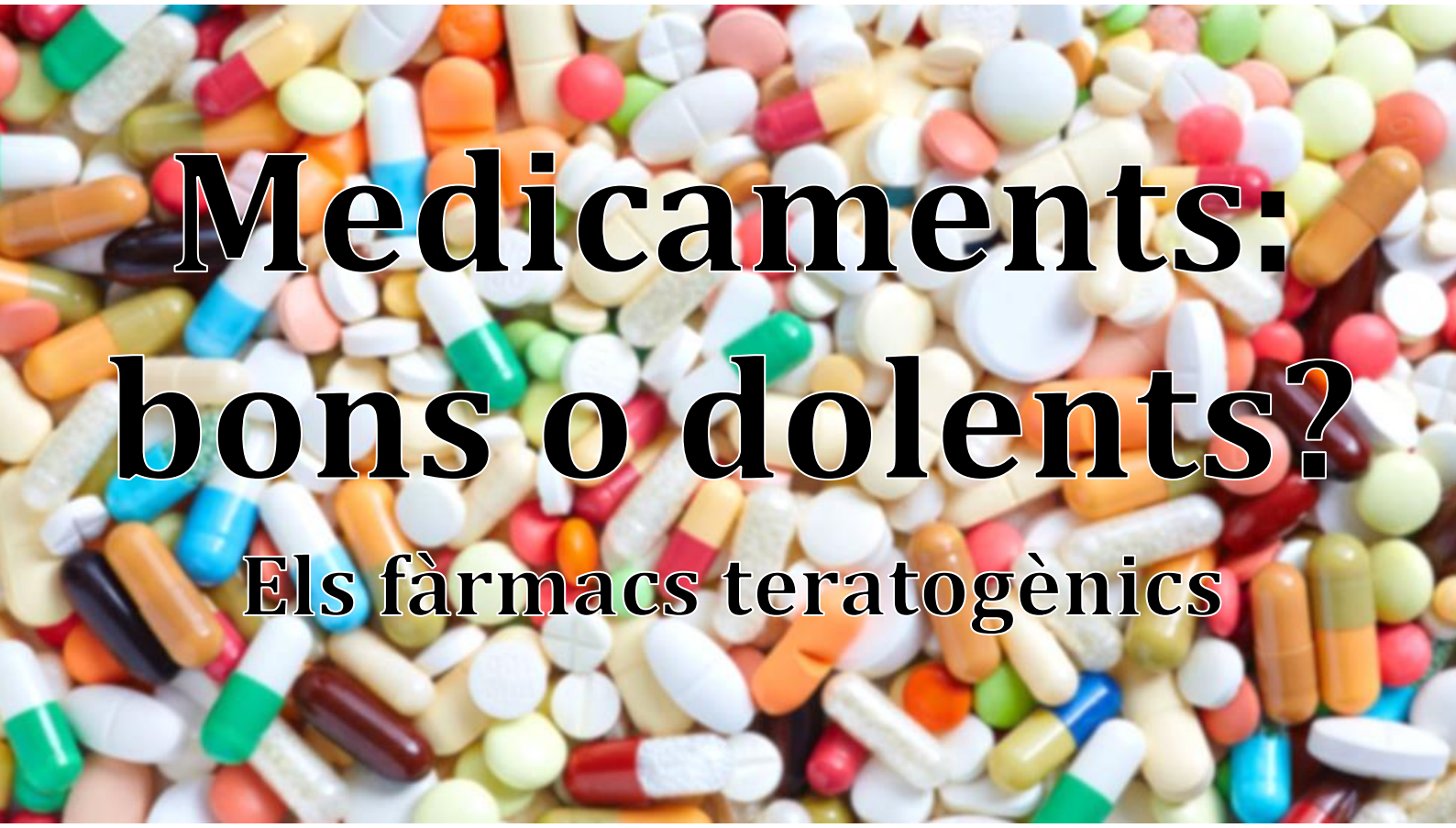
Medicaments: bons o dolents? Els fàrmacs teratogènics

Júlia Nash Monsó

Tutor: Margarita Soriano

INS Sant Just (Sant Just Desvern)

Treball de recerca



Medicaments: bons o dolents?

Els fàrmacs teratogènics

Júlia Nash Monsó

Dirigit per Margarita Soriano

2n de Batxillerat, B

IES Sant Just Desvern

Sant Just Desvern, 15 de novembre de 2013

ÍNDEX

0. INTRODUCCIÓ **3**

1. ELS FÀRMACS **5**

1.1. Classificació 5

1.2. Els analgèsics 5

1.3. Els fàrmacs teratogènics 6

1.3.1. Classificació de la *Food and Drug Administration* (FDA), Administració de medicaments i aliments. 7

1.3.2. Risc de teratogènesi dels analgèsics 9

1.3.3. El cas de la talidomida 10

2. ELS EQUINODERMS **12**

2.1. Els eriçons de mar 12

2.2. Fases embriològiques 13

3. LES ARTÈMIES **16**

4. MATERIALS I MÈTODES **17**

4.1. Estudi de tres fàrmacs en el desenvolupament embrionari 17

4.2. Concentració letal d'analgèsic 23

4.3. Estudi sobre el coneixement dels fàrmacs teratogènics a la societat 26

5. RESULTATS I DISCUSSIÓ **28**

5.1. Estudi de tres fàrmacs en el desenvolupament embrionari 28

5.2. Concentració letal DL50 d'analgèsic 40

5.3. Estudi sobre el coneixement dels fàrmacs teratogènics a la societat 44

6. CONCLUSIONS **56**

7. BIBLIOGRAFIA **59**

8. GLOSSARI **61**

9. AGRAÏMENTS **63**

10. ANNEXOS **64**

10.1. Taula de la $Xi2$ 64

10.2. Enquesta sobre els fàrmacs teratogènics 65

0. INTRODUCCIÓ

El meu treball de recerca tracta sobre els fàrmacs teratogènics, un tema del qual no havia sentit mai a parlar ni tenia cap coneixement previ, i ha aconseguit captar molt el meu interès.

M'interessa molt aquest tema perquè quan me'l va suggerir la meva tutora del treball de recerca vaig pensar que els fàrmacs teratogènics eren un concepte majoritàriament desconegut a la societat, ja que no se'n parla gairebé mai per premsa ni televisió. Penso que s'ha de tenir en compte l'existència d'aquests fàrmacs perquè són causants de malformacions en el fetus si es prenen durant el període de desenvolupament d'aquest (l'embaràs). Per altra banda, també m'atreia el tema perquè mai hagués pensat que els fàrmacs, una cosa que serveix per ajudar a la gent, poguessin ser alhora tan perjudicials i perillosos.

El treball consta de dues parts: una part teòrica, on s'explica què són els fàrmacs teratogènics i com actuen. S'ha buscat informació sobre el fàrmac a partir del qual es va començar a parlar en la població de teratogènesi; i una part pràctica que conté un experiment on s'observa l'efecte que tenen tres analgèsics que es prenen les dones embarassades (ibuprofè, aspirina i dolalgial) en el desenvolupament d'embrions d'eriçons, un experiment per determinar la concentració letal dels tres analgèsics estudiats i una enquesta per internet per observar el coneixement que té la població sobre els fàrmacs teratogènics.

Els **objectius** que s'han plantejat en aquest treball són:

1. Entendre què són i com actuen els fàrmacs teratogènics.

2. Veure com afecten alguns analgèsics al desenvolupament embrionari.

3. Descobrir quin dels tres analgèsics (ibuprofè, aspirina i dolalgial) té més efectes nocius.

4. Veure quina és la dosi letal DL50 d'ibuprofè, d'aspirina i de dolalgial.

5. Observar quin coneixement té la societat sobre els fàrmacs teratogènics i si les persones estan al corrent dels efectes que tenen.

Les **hipòtesis** corresponents als objectius anteriors són:

1. Potser els fàrmacs teratogènics són molt perillosos i tenen un efecte molt gran en el desenvolupament de l'embrió*[1] i s'hauria de vigilar molt a l'hora de prendre'ls.

2. Probablement els analgèsics esmentats, com que no són medicaments molt forts, no són fàrmacs teratogènics i no afecten al desenvolupament del fetus* quan es prenen durant l'embaràs.

3. Dels analgèsics investigats en aquest treball, potser l'ibuprofè és pitjor que l'aspirina i el dolalgial i s'hauria de prohibir prendre'l a les dones embarassades.

4. Potser les dosis letals dels analgèsics estudiats (ibuprofè, aspirina i dolalgial) són molt elevades i, per tant, no ens n'hem de preocupar.

5. És probable que la societat no tingui gens de coneixement sobre l'existència d'aquests fàrmacs i dels efectes que provoquen.

[1] Els termes marcats amb asterisc tenen una entrada en el glossari.

1. ELS FÀRMACS

Els fàrmacs, més comunament anomenats medicaments, són qualsevol tipus de substància química que s'utilitza per prevenir, curar, diagnosticar, disminuir els símptomes d'una malaltia o trastorn (definició extreta de: http://dicciomed.eusal.es/palabra/medicamento). Es pot obtenir en un laboratori o a partir d'altres organismes, com és el cas de les vacunes.

1.1. CLASSIFICACIÓ

Els fàrmacs es poden classificar de diverses maneres: per com s'administren, per les seves propietats químiques, segons el sistema biològic en què actuen o segons els efectes terapèutics que comporten. La classificació més comuna és la terapèutica i les categories més importants són:

- Els **antipirètics** que s'utilitzen per reduir la febre.
- Els **antiinflamatoris** utilitzats per reduir inflamacions produïdes majoritàriament per traumes.
- Els **antisèptics** que s'apliquen sobre la pell amb ferides, talls o cremades perquè no s'infectin.
- Els **antibiòtics** utilitzats per combatre malalties causades principalment per bacteris (infeccions bacterianes) i fongs.
- Els **antihistamínics** que s'utilitzen contra les al·lèrgies.
- Els **analgèsics** utilitzats per combatre qualsevol tipus de dolor.

1.2. ELS ANALGÈSICS

A continuació parlarem dels analgèsics, objecte d'estudi d'aquest treball.

El dolor està associat al sistema nerviós i ens serveix com a avís de que el cos ha patit un trastorn o trauma i així poder diagnosticar el problema i tractar-lo. Encara que els símptomes del dolor poden ser molt diferents, el que tenen en comú és que són sensacions que afecten els nervis* que connecten l'òrgan afectat i el cervell.

Els analgèsics actuen en aquests nervis, tant bloquejant el senyal enviat pel sistema nerviós perifèric (nervis) com distorsionant la interpretació del senyal en el sistema nerviós central (medul·la espinal i encèfal). D'aquesta manera acaba o disminueix el dolor.

Per realitzar aquest treball s'han utilitzat tres analgèsics: l'ibuprofè, l'aspirina i el dolalgial.

Ibuprofè

L'ibuprofè pertany al grup dels antiinflamatoris no esteroides (AINEs). És un grup de fàrmacs que s'utilitzen per tractar la febre, les inflamacions i el dolor i que no tenen esteroides*.

L'ibuprofè en particular s'utilitza per baixar la febre o per apaivagar dolors lleus com els mals de cap, mals d'esquena, artritis*, dolors musculars...

Aspirina

El principi actiu de l'aspirina és l'àcid acetilsalicílic. Aquest principi actiu actua com a analgèsic i antipirètic, ja que inhibeix la síntesis de prostaglandines, hormones* lipídiques que estimulen els receptors del dolor.

Per tant, igual que l'ibuprofè, atura la producció de substàncies naturals creades pel cos que causen febre, dolor i, a diferència d'aquest, també és útil per evitar els coàguls sanguinis (anticoagulant).

Dolalgial

El principi actiu del dolalgial és el clonixinat de lisina. El clonixinat de lisina actua majoritàriament com a analgèsic i, per tant, s'utilitza per combatre dolors d'intensitat lleu i moderada, ja que actua en la producció d'hormones relacionades amb el dolor.

1.3. ELS FÀRMACS TERATOGÈNICS

L'embaràs és un període molt especial per a la dona, ja que provoca molts canvis hormonals. Aquests canvis poden provocar certs problemes o trastorns com vòmits o nàusees, marejos, acidesa, hemorroides*, etc. Per això, moltes vegades les dones embarassades prenen medicaments per acabar amb aquests símptomes o disminuir-los.

També pot ser que la dona tingui alguna malaltia crònica o greu i s'hagi de tractar durant l'embaràs.

Molts medicaments presos durant l'embaràs poden ser perillosos per al fetus; aquests medicaments són els anomenats fàrmacs teratogènics i s'ha de consultar un metge sempre abans de prendre'ls.

Els fàrmacs teratogènics són medicaments que passen de la mare al fetus, a través de la placenta, com ho fan els nutrients. Quan el fàrmac, que ha estat transportat pels vasos sanguinis de la mare, arriba a la placenta, travessa una fina membrana que separa la sang materna de la sang del fetus i pot provocar danys en el creixement d'aquest.

D'un gran nombre de les malformacions no se'n sap la causa (el 40%) i la resta són degudes a factors genètics hereditaris que poden estar interaccionant amb factors ambientals com és el cas de la Síndrome de Down, malaltia genètica produïda per una mutació. Els factors ambientals que poden causar teratogènesi (penetració de la placenta) són diferents infeccions maternes o malalties i altres productes químics. S'inclouen infeccions com la rubèola*, el citomegalovirus* i la toxoplasmosi* Les malalties maternes que més risc donen de malformacions al fill són la diabetis i les epilèpsies. L'exposició a radiacions també pot augmentar el risc de malformacions congènites.

El percentatge de les malformacions causades per fàrmacs és molt baix: entre el 2 i el 5 %, però encara que sigui molt petit, s'ha de tenir present i anar amb compte a l'hora de prendre'ls.

1.3.1. Classificació de la *Food and Drug Administration* (FDA), Administració de Medicaments i Aliments

Els danys que pot causar un fàrmac teratogènic en el fetus depenen de la quantitat (la dosi presa) i la toxicitat d'aquest; per tant, cada fàrmac és diferent. També hi influeix molt en quina etapa de l'embaràs està la dona i durant quant de temps el pren.

Des del dia 1 al 17 pot ser que el fàrmac no tingui cap conseqüència negativa sobre el fetus perquè les cèl·lules encara no estan diferenciades i tenen la capacitat de regenerar-se i fer-ne de noves. En canvi, del dia 17 al 60 és quan l'embrió és més vulnerable perquè les cèl·lules comencen a diferenciar-se i s'estan començant a formar els diferents òrgans. Si es prenen medicaments durant aquesta etapa poden travessar la placenta i alterar el desenvolupament de l'òrgan i provocar malformacions o fins i tot, l'avortament.

A partir del tercer trimestre, quan l'embrió ja esta gairebé del tot format, els medicaments administrats poden causar problemes en el creixement i el funcionament dels òrgans. A més, en aquesta etapa s'hi afegeixen altres complicacions com problemes amb la placenta i amb l'intercanvi de nutrients i oxigen entre mare i fill i contraccions abans d'hora.

La FDA (*Food and Drug Administration*, Administració de Medicaments i Aliments) és una organització dels Estats Units dins del Departament de Salut i Serveis Humans del govern que s'ocupa de protegir la salut de la població, assegurant la qualitat i l'efectivitat dels medicaments, el menjar, els serveis sanitaris, els cosmètics... i també de regular la venta de tabac i altres drogues. Segons la FDA els fàrmacs es poden classificar en 5 grans grups segons els riscs corresponents a cada fàrmac i depenent de l'etapa de l'embaràs en la qual és pres. Aquesta classificació va ser escrita primerament l'any 1979 i segons les investigacions han anat avançant, s'ha anat renovant i corregint.

Les cinc categories amb les quals es classifiquen els fàrmacs són:

- **A**: els fàrmacs corresponents a aquest grup han estat estudiats i no han mostrat cap risc per al fetus en el primer trimestre ni en posteriors; per tant, es considera que la possibilitat de què siguin teratogènics és molt poca.

- **B**: els fàrmacs d'aquest grup pot ser que:

-S'hagin estudiat en animals i els resultats en aquests siguin negatius (que no hi ha hagut teratogènesi) però que no s'hagin fet estudis amb dones embarassades i, per tant, no se sap ben bé quins efectes podrien tenir en el fetus.

-Els estudis en animals han donat resultats positius (hi ha hagut teratogènesi en el fetus) però els estudis en dones embarassades han donat negatiu o no s'han obtingut resultats fiables i no es pot confirmar que siguin perjudicials.

- **C**: són d'aquest grup tots els fàrmacs que es considera que només es poden administrar si els beneficis que donen a la dona són molt majors que el possible risc pel fetus, i per tant, s'administren en funció de l'opinió de metges especialitzats. Existeixen dues possibilitats:

- Aquests medicaments han donat efectes teratogènics en animals però no s'han estudiat els efectes en dones.

- No s'han fet estudis ni amb animals ni amb humans.

- **D**: dins d'aquest grup hi ha aquells fàrmacs que han mostrat i se sap clarament que tenen un gran risc de teratogènesi i d'afectar al fetus, encara que moltes vegades s'administren pels beneficis que comporta a la dona. Exemples d'aquests medicaments són tots aquells que es donen a les embarassades perquè pateixen una malaltia greu o crònica i han de ser tractades amb aquests medicaments perquè no existeixen alternatives més segures. N'és el cas de la quinina, un antibiòtic utilitzat per tractar la malària.

- **X**: els medicaments que estan en aquesta categoria no s'haurien d'administrar a dones que estan embarassades o que poden quedar-s'hi, ja que estudis en animals i humans han mostrat efectes teratogènics en el fetus i l'aparició de malformacions i anomalies; per tant, els riscs perjudicials que suposa prendre el medicament superen el benefici que comporta.

1.3.2. Risc de teratogènesi dels analgèsics

Els analgèsics estudiats en aquest treball corresponen a diferents categories de la classificació de la FDA. En la pàgina web Vademècum, web utilitzada per farmacèutics, es pot trobar tota la informació de cada medicament, tal com: el prospecte, per a quin tipus de tractament s'utilitza i els diferents riscos que té, com és el cas de la teratogènesi.

- **L'ibuprofè**

L'ibuprofè correspon a la categoria D de la classificació de la FDA. Pot causar teratogènesi i greus efectes en el fetus a dones embarassades i s'ha de prendre amb molta precaució i sempre aconsellada per un metge especialista. El metge ha d'advertir a la pacient dels danys que pot causar el medicament. Els possibles efectes varien segons el període de l'embaràs en què es pren.

- Si es pren durant el primer o el segon trimestre el fàrmac pot afectar al desenvolupament i creixement de l'embrió i aquest risc pot augmentar amb la quantitat o dosi presa. Els efectes poden ser risc d'avortament, malformacions cardíaques o gastròsquisi*, defecte en el desenvolupament de la paret abdominal que fa que els òrgans com els intestins i l'estómac creixin fora del cos. Durant aquesta etapa de l'embaràs només es recepta si és estricament necessari per a la salut de la mare.

- Si es pren durant el tercer trimestre pot causar diferents problemes al funcionament d'alguns òrgans com els pulmons (toxicitat cardiopulmonar) o els ronyons (disfunció renal). També pot fer que les hemorràgies triguin més en curar-se i que la mare no tingui contraccions uterines, provocant una prolongació del part. Durant el tercer trimestre està contraindicat prendre ibuprofè.

- **L'aspirina**

L'aspirina correspon al grup C dins de la classificació de la FDA. Els estudis han confirmat que travessa la membrana placentària i pot provocar l'avortament o diferents malformacions congènites en el fetus, com també problemes cardíacs o gastròsquisi.

Durant el primer i el tercer trimestre no s'hauria de prendre perquè és quan el fetus s'està desenvolupant i hi ha un gran risc de provocar problemes en la formació d'òrgans. Els metges recepten l'aspirina només si és realment necessari i advertint a la pacient dels possibles danys.

- **El dolalgial**

Aquest fàrmac pertany al grup B. S'han estudiat els possibles danys en animals i no hi ha mostrat cap afecte negatiu o perjudicial, però els estudis en dones embarassades no s'han acabat de realitzar i no se sap ben bé quins poden ser els efectes. Per evitar sorpreses els metges recomanen no prendre'l durant el primer i el segon trimestre de l'embaràs i està contraindicat prendre'l al tercer trimestre.

1.3.3. El cas de la talidomida

Fa molt de temps es creia que la placenta servia com a barrera per evitar que qualsevol substància que pogués danyar el fetus la travessés, com els fàrmacs. A finals dels anys 50 i principis dels 60, aquest concepte va donar un gir inesperat causat pel desastre de la talidomida. La talidomida és un fàrmac que s'utilitza bàsicament per tractar els vòmits, les nàusees i el mieloma múltiple, un tipus de càncer de la sang en què es multipliquen cèl·lules cancerígenes del plasma*. Aquest medicament va ser llançat a la venta l'any 1956 i van passar aproximadament uns 10 anys fins que no es van donar compte de les conseqüències que portava a les dones embarassades que el prenien. Entre el 20 i el 30% dels nounats de mares que havien pres el medicament patien malformacions en el cos, principalment en les extremitats. Era clara l'evidència de malformacions en fills de dones que l'havien pres.

L'any 1961 es va retirar del mercat creant un gran escàndol mundial i es va publicar en molts mitjans de comunicació, com es pot veure en la figura 1.1, portada del diari EL MUNDO.

MILES DE NIÑOS NACEN CON MALFORMACIONES POR CULPA DE LA TALIDOMIDA. Se vendía como un «fármaco milagroso» y ha acabado por ser el causante de miles de dramas humanos. La talidomida, que salió a la venta con diversidad de nombres, ha causado graves deformaciones congénitas en doce mil bebés, como el de la imagen inferior. La ingestión de talidomida durante el embarazo fue el origen de esta creciente tragedia que comenzó a finales de la década pasada. Nada que ver con el objetivo inicial de luchar contra el insomnio, la depresión y la angustia. Sin embargo, la Justicia ha absuelto a los culpables de esta *plaga* humana. (Página 12).

Figura 1.1. Portada del diari EL MUNDO l'any 1962 on apareix una fotografia d'un nounat amb malformacions. Font:.<http://www2.uah.es/edejesus/lecturas/curiosidades/cur005.htm>

Estudis més recents de la talidomida han arribat a la conclusió que és indispensable per al tractament de malalties rares i cròniques i també molt útil per problemes d'insomni. S'estan descobrint moltes altres malalties que es poden tractar amb aquest medicament, com el carcinoma renal i la lepra.

2. ELS EQUINODERMS

Els equinoderms són un grup d'animals marins invertebrats que presenten espines, d'aquí el nom d'equinoderm, que vol dir "pell d'espines". Són petits animals que viuen arrossegant-se per la sorra i les roques del fons marí. Els equinoderms presenten una sèrie de característiques que els fa únics:

- Presenten un esquelet intern format per diverses peces que poden estar soldades o articulades. Les espines estan articulades a aquest esquelet i es poden moure.
- Són simètrics radialment i el cos dels equinoderms consta de 5 parts iguals que tenen duplicacions de diversos òrgans. No presenten ni cor, ni cervell, ni ulls.
- Presenten un aparell ambulacral* que és per on circula l'aigua de mar i d'on surten els peus ambulacrals, que serveixen per desplaçar-se. L'aparell ambulacral fa les funcions de l'aparell circulatori, transportant l'aigua i els nutrients a les diferents parts del cos.
- La reproducció dels equinoderms acostuma a ser sexual, menys el cas de les estrelles de mar que també es reprodueixen asexualment.

Els equinoderms es poden classificar en 5 grups: ofiures, estrelles de mar, holotúries, eriçons de mar i lliris de mar. En aquest treball ens centrarem només en els eriçons de mar ja que els utilitzarem com a mostra per fer l'experiment.

2.1. ELS ERIÇONS DE MAR

També anomenats equinoïdeus, són un grup d'equinoderms que es diferencien dels altres per les següents característiques:

- Presenten un cos globular irregular dividit en cinc parts radials i simètriques envoltat d'espines llargues i punxegudes. Es mouen lentament en el fons marí gràcies a aquestes espines i als peus ambulacrals.
- A la part inferior tenen una boca proveïda d'una aparell mastegador format per peces rígides i músculs que permeten triturar algues.
- Els peus ambulacrals estan distribuïts en les cinc parts radials que formen el cos. En cada part s'hi troben gairebé els mateixos òrgans, per tant, l'eriçó té cinc òrgans reproductors.

- L'alimentació dels eriçons de mar és molt bàsica. S'alimenten de petites algues coral·lines que troben al sòl i d'animals molt petits.
- La reproducció dels eriçons de mar és sexual i externa. En els mesos entre setembre i abril, quan l'eriçó és fèrtil, aquest expulsa a l'exterior (a l'aigua) els gàmetes i la fecundació es produeix a l'aigua. Un sol eriçó pot fecundar milers d'altres ja que tenen una fertilitat molt alta.

2.2 FASES EMBRIOLÒGIQUES

Tot seguit estudiarem les diferents fases embriològiques que es donen després de la fecundació en els eriçons de mar.

Quan els gàmetes dels eriçons de mar són expulsats a l'exterior es dóna la fecundació, en la qual un espermatozoide entra dins d'un òvul i hi insereix el seu material genètic. Després d'aquest procés l'òvul queda fecundat. Els òvuls fecundats es poden diferenciar perquè formen una capa al seu voltant per tal que cap espermatozoide més no hi pugui penetrar (figura 2.1).

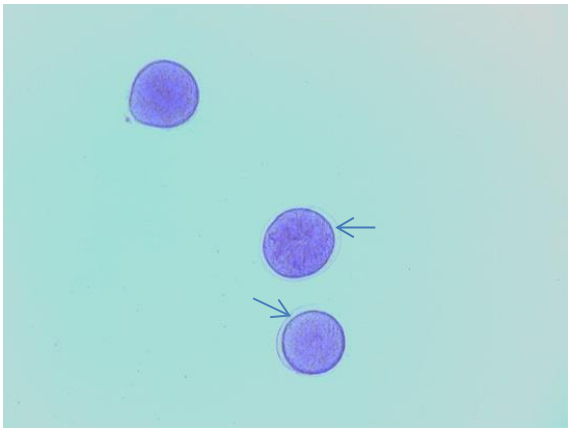


Figura 2.1. A dalt, oòcit no fecundat i a baix, dos òvuls fecundats amb una capa que els envolta. 100 X.

Font: realització pròpia.

Un cop l'òvul ha estat fecundat comença la divisió cel·lular o segmentació en blastòmers o cèl·lules. Així passa a tenir dues cèl·lules, després quatre, vuit i així successivament fins que després d'un seguit de divisions, l'aspecte de l'embrió* és semblant al d'una mora i s'anomena mòrula. Aquestes fases es poden veure en les figures 2.2 i 2.3.

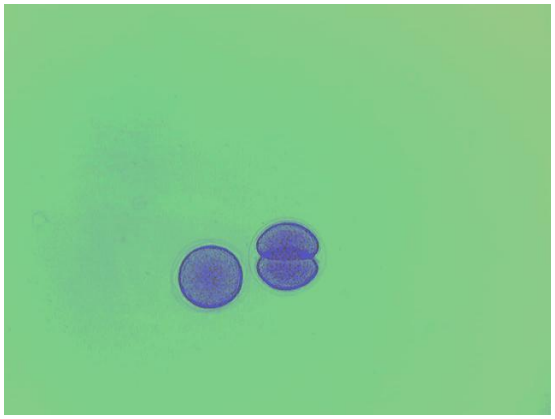


Figura 2.2. A l'esquerra òvul fecundat i a la dreta òvul que ha patit una divisió i té dues cèl·lules. 100 X.

Font: realització pròpia.

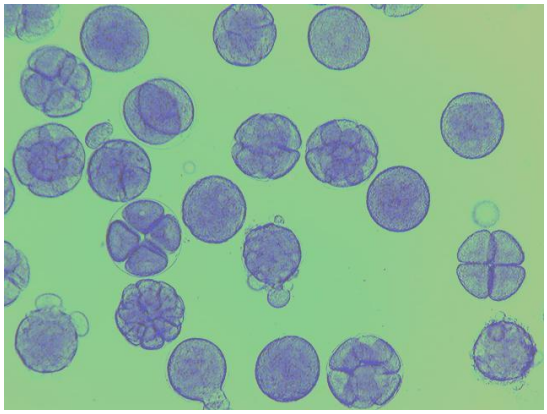


Figura 2.3. Fotografia microscòpica a 100 X on s'hi poden veure òvuls en diferents fases: dues cèl·lules, quatre cèl·lules, vuit cèl·lules i mòrula.

Font: realització pròpia.

Quan l'embrió té seixanta quatre blastòmers es dóna la blastulació. En aquest procés es forma una cavitat buida en l'interior de l'embrió anomenada blastocel. Aquesta fase produeix el que es denomina blàstula (figura 2.4).

Més tard, aquesta blàstula s'invagina, penetrant en el blastocel per formar l'intestí primitiu. Aquest procés s'anomena gastrulació i el resultat és un embrió que té cèl·lules de les quals derivaran els diferents òrgans (figura 2.4).

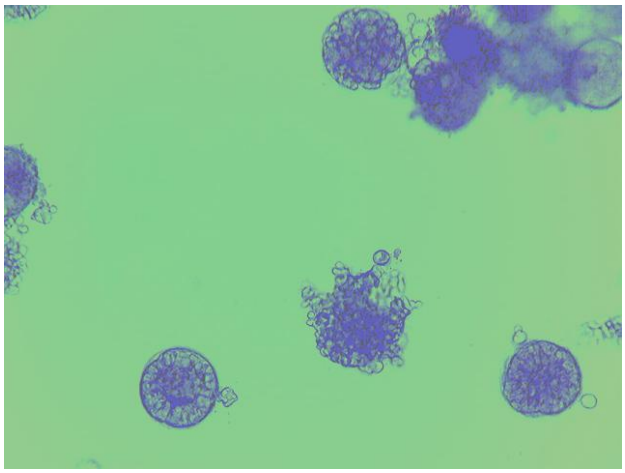


Figura 2.4. Fotografia feta amb el microscopi a 100 X on s'hi poden observar tres blàstules (a l'esquerra, a dalt i a la dreta) i un embrió en la fase de gastrulació en el centre.

Font: realització pròpia.

La fase en la qual els òrgans es van diferenciant s'anomena larva. La larva ja no té forma esfèrica sinó que és més allargada i corba.

Hi ha vegades en què els òvuls fecundats pateixen anomalies estranyes i no es desenvolupen normalment. És normal que passi en un percentatge baix, ja que hi ha oòcits* que no es troben en bones condicions i per factors externs, com podrien ser els fàrmacs teratogènics. Aquest fenomen s'anomena aberració (figura 2.5).

Figura 2.5. Imatge feta al microscopi d'una aberració. 100 X.

Font: realització pròpia

3. LES ARTÈMIES

Tot seguit s'explicarà què són les artèmies, organisme que s'utilitzarà com a mostra en la pràctica d'aquest treball.

L'artèmia salina és una espècie de crustaci branquiòpode* d'aigua salada. L'artèmia pertany al grup d'anostracis que es caracteritzen per ser animals petits sense closca i amb segments del cos molt marcats i amb moltes potes (figura 3.1). Les artèmies són l'aliment principal de molts peixos i s'utilitzen per alimentar els aquaris.

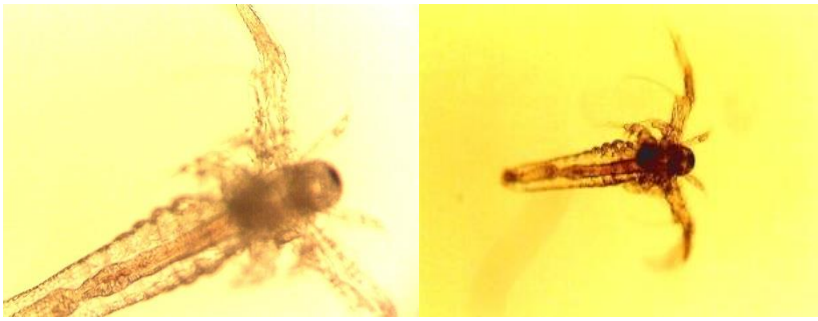


Figura 3.1. Artèmies salines vistes amb el microscopi a l'esquerre, amb 100 X i a la dreta, amb 40 X. Font: realització pròpia.

Les artèmies presenten les característiques següents:

- Són animals molt petits, més o menys d'un centímetre en estat adult.
- S'alimenten d'algues microscòpiques. També són filtradors de l'aigua: filtren l'aigua i s'empassen qualsevol cosa que hi troben. Estan en constant moviment perquè aquest moviment els serveix per portar els nutrients a la boca gràcies als seus apèndixs*.
- Es reprodueixen sexualment. Els ous poden estar metabòlicament inactius durant un llarg període de temps, fins a 10 anys, sense aigua ni oxigen. Un cop es donen les condicions adequades els ous eclosionen al cap de 24-48 hores.
- Les primeres 24 hores després de sortir de l'ou, les artèmies són molt sensibles; per això són perfectes per a fer experiments científics (informació facilitada per l'Escola del Mar de Badalona).
- Quan són adultes són resistents a condicions extremes de concentracions salines, en les quals cap altre organisme no podria sobreviure.

4. MATERIALS I MÈTODES

Tot seguit exposaré la part pràctica d'aquest treball de recerca amb els corresponents materials utilitzats i els procediments seguits.

4.1. ESTUDI DE TRES FÀRMACS EN EL DESENVOLUPAMENT EMBRIONARI

Els materials utilitzats en l'estudi del desenvolupament embrionari sota els efectes de tres analgèsics es mostren a la taula 4.1.

ESTRIS		PRODUCTES QUÍMICS	MOSTRA
DE LABORATORI	QUOTIDIANS	- 0,2 l de Formol - Aigua de mar (10 l) - Ibuprofè 600 mg - Aspirina 500 mg - Dolalgial 125 mg	- Entre 10 i 15 eriçons de mar
- Pinces - Pipeta i pera - 2 plaques de petri - Comptagotes - Guants - Mascareta	- Tisores - Ganivet - Pots de melmelada - 2 culleres de cafè - Got de vidre - 3 bols - Morter		

Taula 4.1. Materials que utilitzats en l'estudi del desenvolupament embrionari sota l'efecte de 3 analgèsics diferents.

Per saber si els analgèsics afecten o no al desenvolupament embrionari es va realitzar el següent experiment amb els passos corresponents:

Precaucions:

1. En cap cas es pot utilitzar aigua de l'aixeta per netejar el material o treballar amb els eriçons ja que podria afectar la fecundació i matar els eriçons, trastornant alhora als resultats de l'experiment.

2. És recomanable fer l'experiment en un espai obert i ventilat perquè es faran servir productes tòxics.

- **Obtenció dels eriçons de mar de l'espècie *Paracentrotus lividus.***

Per poder fer l'experiment es necessiten entre 10 i 15 eriçons de mar, per tal d'assegurar-se que se'n troba almenys una femella i un mascle, ja que exteriorment no se'n pot saber el sexe.

Els eriçons utilitzats per aquest treball es van agafar a Platja d'Aro (figura 4.1) a principis de maig, encara que els mesos de fertilitat de l'animal són de setembre a abril. Degut al canvi de les temperatures l'època de fertilitat de l'animal s'ha vist alterada.

Figura 4.1. A la fotografia de l'esquerra, agafant un eriçó amb una cullera i a la fotografia de la dreta cala de Platja d'Aro on es van agafar els eriçons. Font: realització pròpia.

Per mantenir els eriçons vius es poden posar ràpidament en "tuppers" amb aigua de mar i tapar-los o envoltar-los amb una tovallola mullada. No poden estar en contacte amb aigua dolça perquè moririen.

- **Preparació dels pots**

Abans d'extreure els gàmetes dels eriçons es preparen els pots de melmelada amb l'analgèsic dissolt en aigua de mar, perquè així els gàmetes no estiguin massa estona en els comptagotes.

S'han de preparar 7 pots amb l'ibuprofè dissolt, 7 amb l'aspirina dissolta, 7 amb el dolalgial dissolts i 7 pots que serviran de control. Aquests últims només tindran aigua de mar per poder comparar els resultats. En cada pot ha d'estar indicat l'analgèsic que hi haurà dins i els diferents temps (t1, t2, t3, t4, t5, t6, t7), com mostra la figura 4.2, que corresponen als temps d'aturada del desenvolupament embrionari dels eriçons fecundats.

Figura 4.2. Pots de melmelada marcats amb els corresponents analgèsics i temps d'atura del desenvolupament embrionari. Font: realització pròpia

Amb ajuda de la proveta i un morter es dissolen els analgèsics en 100 ml d'aigua (figura 4.3).

Figura 4.3. Procés de dissolució dels analgèsics en diferents bols utilitzant el morter. Font: realització pròpia.

Fent això obtenim les següents concentracions d'analgèsic:

- Ibuprofè: $\frac{\text{600 mg ibuprofè en un comprimit}}{\text{100 ml d'aigua}} = 6 \frac{\text{mg ibuprofè}}{\text{ml d'aigua}}$

- Aspirina: $\frac{\text{500 mg aspirina en un comprimit}}{\text{100 ml d'aigua}} = 5 \frac{\text{mg aspirina}}{\text{ml d'aigua}}$

- Dolalgial: $\frac{\text{125 mg dolalgial en un comprimit}}{\text{100 ml d'aigua}} = 1{,}25 \frac{\text{mg dolalgial}}{\text{ml d'aigua}}$

La concentració d'analgèsic utilitzada (Cf) ha de ser la que una persona tindria per cada ml de sang. La dissolució que es posarà en els pots ha de tenir un volum de 100 ml (Vf). Els càlculs per saber quin volum de la dissolució mare (feta prèviament) s'ha de posar en els pots de melmelada per tal d'obtenir la concentració desitjada són els següents:

Per saber la Cf d'analgèsic que hauran de tenir els pots es divideix la dosi de l'analgèsic entre 5 l, volum de sang que té un humà adult de mitjana.

- Ibuprofè

$$\text{Cf} = \frac{600\ mg\ d'ibuprofè}{5\ l\ de\ sang} = 0{,}12\ \frac{mg\ ibuprofè}{ml\ sang}$$

Un cop calculada la Cf es calcula el Vi que s'ha d'agafar de la dissolució per obtenir la concentració que es troba en un humà en els pots.

$$Ci \times Vi = Cf \times Vf \text{ , per tant, } Vi = \frac{Cf \times Vf}{Ci}$$

$$Vi = \frac{0{,}12\ \frac{mg}{ml} \times 100\ ml}{6\frac{mg}{ml}} = 2\ ml$$

Per tant, hem d'agafar 2 ml de la solució inicial i posar-la dins de 7 pots de melmelada (els que estan marcats amb ibuprofè) i acabar d'omplir-los amb la pipeta amb els 98 ml d'aigua de mar restants per obtenir 100 ml de dissolució a la concentració adequada.

Aquest procés es realitza per cada un dels analgèsics.

- Aspirina

$$Cf = \frac{500\ mg\ d'aspirina}{5\ l\ de\ sang} = 0{,}1\ \frac{mg\ d'aspirina}{ml\ sang}$$

$$Vi = \frac{0{,}1\ \frac{mg}{ml} \times 100\ ml}{5\frac{mg}{ml}} = 2\ ml$$

Un cop agafats els 2 ml, amb ajuda d'una pipeta i pera, es posen en cada pot (set en total) i s'hi afegeixen 98 ml d'aigua de mar per obtenir la concentració corresponent a la d'un humà.

- Dolalgial

$$Cf = \frac{125\ mg\ de\ dolalgial}{5\ l\ de\ sang} = 0{,}025\ \frac{mg\ de\ dolalgial}{ml\ de\ sang}$$

$$Vi = \frac{0{,}025\ \frac{mg}{ml} \times 100\ ml}{1{,}25\frac{mg}{ml}} = 2\ ml$$

Per tant, igual que amb els altres dos analgèsics, amb la pipeta s'han de posar 2 ml de la solució mare en cada pot de melmelada indicat i acabar d'omplir fins els 100 ml amb aigua de mar.

Els set pots sobrants s'han d'omplir amb 100 ml d'aigua de mar, ja que serviran de control. Un cop preparats tots els pots, ja pot començar el procediment amb els eriçons.

Obtenció dels gàmetes

Hi ha diferents mètodes per obtenir els gàmetes dels eriçons: traumàtics i no traumàtics.

- Dins dels mètodes no traumàtics, en el que l'eriçó mor, n'hi ha dos:

1. S'acaricia amb un pinzell la part perianal, zona que envolta els òrgans sexuals. D'aquesta manera l'eriçó expulsa els gàmetes a l'exterior però en surten molt pocs.
2. Utilitzant productes químics que causaran una diferència osmòtica (de concentració de sal) les gònades expulsaran els gàmetes. No s'utilitza perquè s'obtenen pocs gàmetes i es danya el sistema digestiu de l'eriçó.

- El mètode traumàtic és el que s'ha utilitzat per a realitzar aquest treball:

Es talla l'eriçó amb tisores una mica per sota de la meitat, ja que les gònades estan en la part superior de l'eriçó i no es poden trencar (figura 4.4). Un cop l'eriçó està tallat es poden apreciar 5 gònades i restes o residus gàstrics que s'han de netejar per tal que només hi quedin les gònades. Les gònades de les femelles són vermelloses i les dels mascles són entre blanques i grogues.

Figura 4.4. Tallant l'eriçó just per sota l'equador per obtenir els gàmetes. Font: realització pròpia.

Es necessiten 10 gònades de femella (dos eriçons femelles) i 5 de mascle (un eriçó mascle) ja que en cada gònada hi ha més espermatozoides que òvuls. Un cop s'hagin trobat les gònades de cada sexe, amb una cullera de cafè es posen en dues plaques de petri separades per sexes (figura 4.5) i s'hi posa uns 10 ml d'aigua de mar. Després amb un ganivet afilat es fa un petit tall a cada gònada perquè surti el líquid de dins que conté els gàmetes i es barregi amb l'aigua (figura 4.6).

Figura 4.5. A l'esquerra, placa de petri amb gònades d'eriçó mascle i a la dreta, placa de petri amb les gònades d'una femella. Font: realització pròpia.

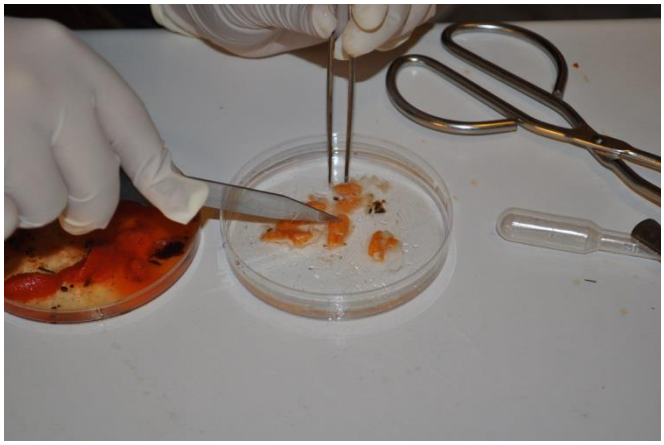


Figura 4.6. Tallant les gònades amb tisores i pinces per tal de que surtin els gàmetes. Font: realització pròpia.

Amb els comptagotes s'agafa el líquid, utilitzant un per als gàmetes femenins i l'altre per als masculins. D'aquesta manera els espermatozoides i els oòcits es poden mantenir en un lloc segur sense barrejar-se (figura 4.7).

Figura 4.7. Comptagotes amb gàmetes. A l'esquerra espermatozoides i a la dreta oòcits. Font: realització pròpia

- **Preparació del formol**

Precaucions: el formol és una substància tòxica; per tant, per a fer aquesta part de l'experiment es necessita estar en un espai obert amb corrent d'aire, portar guants i, si és possible, mascareta.

El formol és una substància química que s'utilitza per aturar la divisió cel·lular, ja que mata els organismes però els conserva amb la mateixa estructura. S'utilitza, per exemple, en les funeràries per mantenir el cos del mort en bon estat.

En aquest experiment l'utilitzarem per aturar el desenvolupament embrionari en diferents temps (t1, t2, t3...) que estan indicats en els pots.

S'haurà de posar en cada pot 20 ml de formol diluït al 10% per tal que a cada pot hi hagi la concentració següent:

$$Cf = \frac{Ci \times Vi}{Vf} = \frac{20\,ml \times 10\%}{120\,ml} = 1{,}67\ \%$$

- **Fecundació i aturada de la divisió cel·lular**

Un cop es tenen els pots, els comptagotes amb els gàmetes i el formol preparat es comença la fecundació. Per fer-ho s'obren tots els pots (que estan ordenats per temps i analgèsic) i s'hi introdueixen dues gotes de cada comptagotes, per tal que en cada pot hi hagi oòcits i espermatozoides.

Tot seguit, es posen 20 ml del formol en cada pot del t1, que és just després de la fecundació, i es tapen i remenen. Aquest procés es repeteix en cada temps: t2 (30 min), t3 (1 hora), t4 (2 hores), t5 (4 hores), t6 (12 hores), t7 (24 hores). Quan es tenen tots tapats i remenats es posen en una caixa en un lloc fresc, per més endavant comprovar els resultats amb el microscopi.

En cada cas s'observarà el resultat del desenvolupament embrionari, si s'ha pogut fecundar normalment o si l'analgèsic ha afectat als embrions de manera que o bé no s'han fecundat, o bé no s'han desenvolupat correctament.

4.2. CONCENTRACIÓ LETAL D'ANALGÈSIC

Tot seguit s'indiquen els materials i els processos seguits per determinar la concentració letal d'ibuprofè, aspirina i dolalgial.

Els materials utilitzats en l'experiment de la concentració letal es mostren a la taula 4.2.

ESTRIS	PRODUCTES QUÍMICS	MOSTRA
- Proveta 100 ml - Pipeta i pera - 26 plaques de petri - Comptagotes - Guants - Mascareta - 4 pots de vidre - Llanterna - Morter - Lupa - Dues garrafes de 5 l - Compressor d'aire - Cullera de cafè	- Aigua de mar (10 l) - Ibuprofè 600 mg - Aspirina 500 mg - Dolalgial 125 mg	- Artèmies salines

Taula 4.2. Materials utilitzats en el càlcul de la concentració letal dels analgèsics.

➢ **Protocol per a descapsular els ous d'artèmia**

Es van obtenir els ous gràcies a l'Escola del Mar de Badalona. Tot seguit s'indiquen els procediments que s'han de seguir per a treure les artèmies dels ous.

1. En una garrafa de 5 l s'hi posen aproximadament 4 l d'aigua de mar i s'hi tira una cullerada d'ous. Es deixen 48 hores amb el compressor d'aire engegat (figura 4.8).

Figura 4.8. Garrafa amb 4 l d'aigua, ous d'artèmia i el compressor d'aire. Font: realització pròpia

2. Després de 48 hores, s'atura el compressor d'aire i s'hi poden observar tres fases: a dalt, les closques dels ous que han eclosionat; al mig, les artèmies i al fons, els ous sense eclosionar. Les artèmies es mouen quan les il·lumines ja que són fotosensibles.

3. Es talla el cap de l'altre garrafa de 5 l i es posa a un nivell més baix que la primera. En un tub s'hi fa el buit perquè així faci de conducte i les artèmies que es troben al mig de la primera garrafa passin a l'altra.

➢ **Preparació de les concentracions en les plaques de petri**

- Preparació de les solucions mare

Primer es calculen les concentracions d'analgèsic en el cos quan un adult es pren una pastilla. Un adult té 5 l de sang de mitjana, per tant, les concentracions d'analgèsic en el cos són les següents:

- Ibuprofè: $\frac{\text{600 mg ibuprofè en un comprimit}}{\text{5000 ml sang}} = 0{,}12 \frac{\text{mg ibuprofè}}{\text{ml sang}}$

- Aspirina: $\frac{\text{500 mg aspirina en un comprimit}}{\text{500 ml sang}} = 0{,}1 \frac{\text{mg aspirina}}{\text{ml sang}}$

- Dolalgial: $\frac{\text{125 mg dolalgial en un comprimit}}{\text{500 ml d'aigua}} = 0{,}025 \frac{\text{mg dolalgial}}{\text{ml sang}}$

Per tal de que una de les concentracions obtingudes a partir de la concentració mare sigui la mateixa que la que es troba en el cos, es dissolen dos pastilles de cada analgèsic en 100 ml d'aigua de mar:

- Ibuprofè (600 mg cada pastilla)

$$\frac{\text{1200 mg ibuprofè}}{\text{100 ml d'aigua}} = 12 \frac{\text{mg ibuprofè}}{\text{ml d'aigua}}$$

- Aspirina (500 mg cada pastilla)

$$\frac{1000 \text{ mg aspirina}}{100 \text{ ml d'aigua}} = 10 \ \frac{\text{mg aspirina}}{\text{ml d'aigua}}$$

- Dolalgial (125 mg cada pastilla)

$$\frac{250 \text{ mg dolalgial}}{100 \text{ ml d'aigua}} = 2{,}5 \ \frac{\text{mg dolalgial}}{\text{ml d'aigua}}$$

- Preparació de les diferents concentracions

Seguidament, a partir d'aquestes solucions mare, es fan dissolucions 1/10, 1/100 i 1/1000 de cada una. La dissolució 1/100 de cada analgèsic tindrà una concentració igual a la que es troba en el cos humà quan ens prenem un comprimit.

S'hi posen 10 ml de cada dissolució de cada analgèsic en dues plaques de petri. En dos plaques de petri s'hi posa només 10 ml d'aigua de mar que serviran de control. S'ha de fer en dues plaques de petri per assegurar-se de que els resultats són fiables.

Un cop preparades les plaques de petri, amb un comptagotes s'hi posen aproximadament 10 artèmies en cada placa de petri. En totes les plaques de petri ha d'haver-hi el mateix nombre d'artèmies perquè si en una n'hi ha moltes pot ser que morin per estrès d'espai.

Al cap de 24 i 48 hores s'haurà d'observar les plaques de Petri i fer un recompte de les artèmies vives i de les que han mort. En l'apartat 5.2 s'estudiaran els resultats.

4.3. ESTUDI SOBRE EL CONEIXEMENT DELS FÀRMACS TERATOGÈNICS A LA SOCIETAT

Per saber quin és el coneixement que té la societat dels fàrmacs teratogènics s'ha fet una enquesta per internet a persones de diferents edats (0-20 anys, 21-40 anys, 41-60 anys i 61-90 anys). En la primera pregunta de l'enquesta els enquestats han de respondre quin és el coneixement que creuen que tenen sobre el tema i es relaciona amb les preguntes respostes correctament. A partir dels resultats de cada pregunta es calcula l'estadístic ${x_i}^2$.

El ${x_i}^2$ es calcula amb la fórmula següent:

$$ {x_i}^2 = \sum_{i=1}^{n} \frac{[esperats_i - esperats_i]^2}{esperats_i} $$

El resultat obtingut havent aplicat la fórmula es compara amb el valor que es pot observar a la taula de percentatges de distribució de la ${x_i}^2$ que es troba en els annexos, a l'apartat 10.1. S'utilitzarà un 5% de possibilitats d'error per a cada pregunta, per tant, un 95% d'encert. El grau de llibertat de cada pregunta es calcula així: [nombre de grups analitzats menys 1] multiplicat per [nombre de respostes possibles, menys 1]. Si el valor de ${x_i}^2$ és inferior al observat a la taula de percentatges les diferències no són significatives, les respostes són a l'atzar. En canvi, si el valor de ${x_i}^2$ és superior al nombre de la taula les diferències són significatives i per tant, les variables influeixen en el resultat.

5. RESULTATS I DISCUSSIÓ

Tot seguit s'explicaran i s'analitzaran els resultats obtinguts de les pràctiques anteriors.

5.1. ESTUDI DE TRES FÀRMACS EN EL DESENVOLUPAMENT EMBRIONARI

A partir de les dades obtingudes es faran gràfics per estudiar els efectes que tenen els tres analgèsics en el desenvolupament embrionari. Cada gràfic correspon a un temps determinat, en el què s'ha aturat la divisió cel·lular amb el formol, com s'ha indicat anteriorment.

- **Fecundació en el temps 1**

En la figura 5.1 es poden observar quantes cèl·lules corresponen a cada fase embrionària per a cada analgèsic just desprès d'haver posat els gàmetes femenins i masculins en els pots.

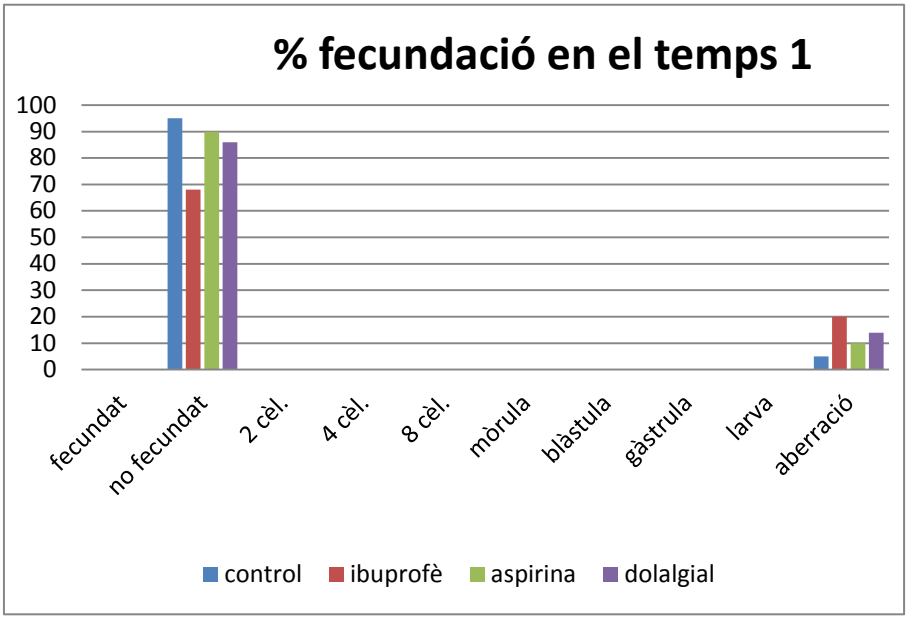


Figura 5.1. Gràfic que mostra la fecundació dels eriçons en el temps 1.

Es pot observar que no hi ha cap cèl·lula fecundada. Això pot ser perquè és just al principi de la fecundació i no ha donat temps a produir-se, i com que no ens trobem en el període de més fertilitat els gàmetes estan més dèbils i costa més que es fecundin. Que hi hagi un petit percentatge d'aberracions és normal perquè hi poden haver oòcits anormals ja des d'abans de la fecundació.

➢ **Fecundació en el temps 2**

En el següent gràfic (figura 5.2) es poden observar els resultats de les diferents fases embrionàries que es troben en el temps 2, 30 minuts després del temps 1.

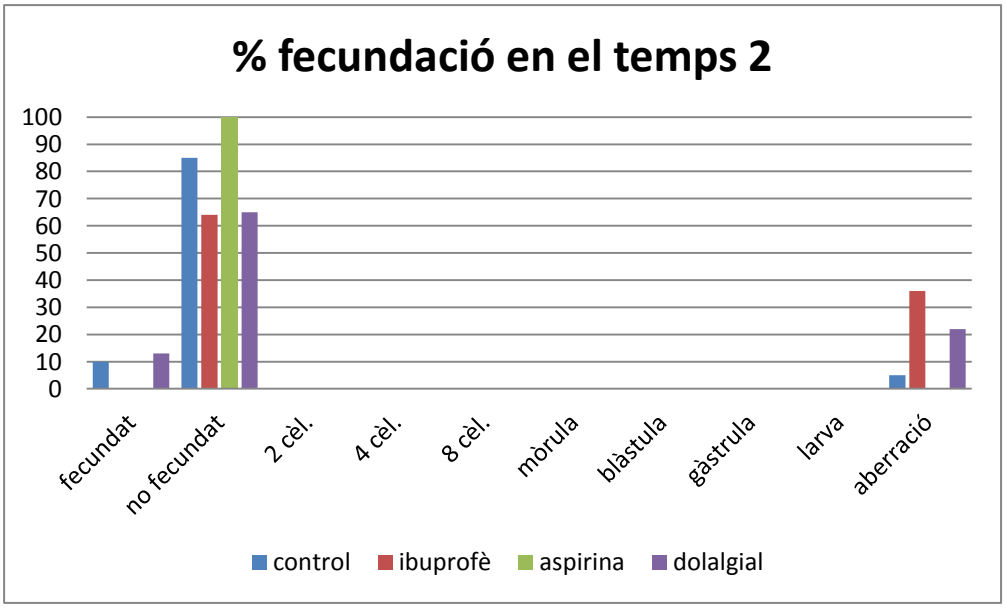


Figura 5.2. Gràfic on s'observa el desenvolupament embrionari dels eriçons fecundats en el temps 2, al cap de 30 minuts de posar els gàmetes als pots.

En aquest gràfic es pot observar que només hi ha un percentatge molt baix fecundat i només es dóna en el control (10%) i en el dolalgial (13%). Per altra banda, s'observa que sobretot en l'ibuprofè hi ha un alt percentatge (36%) d'aberracions, cèl·lules que tenen alguna anomalia. El dolalgial té un percentatge d'un 22% d'aberracions i el percentatge d'aberracions del control és pràcticament insignificant. És probable que amb només trenta minuts encara no hagi donat temps a la fecundació, per això hi ha uns alts percentatges de no fecundats. El control i l'aspirina tenen un 85% i un 100% de no fecundats respectivament, el dolalgial un 65% i l'ibuprofè un 64%.

- **Fecundació en el temps 3**

En la gràfica de sota (figura 5.3) es poden apreciar les diferents fases embriològiques en què es troben cèl·lules en el temps 3, que correspon a 1 hora després de la fecundació.

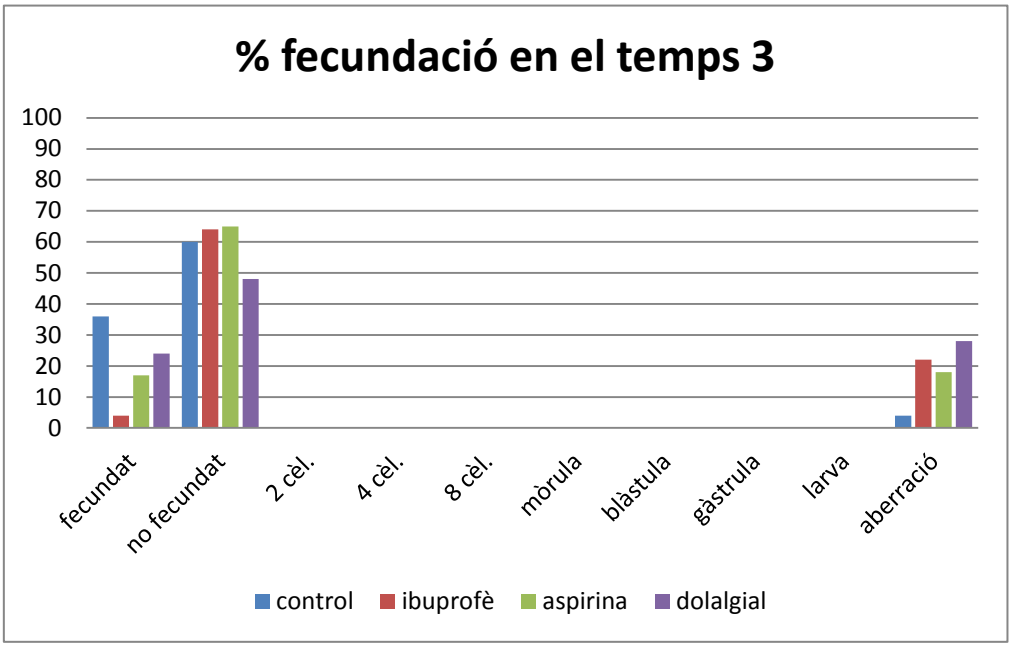


Figura 5.3. Gràfica corresponent als resultats de fecundació en el temps 3, 1 hora després del temps 1.

En el gràfic del temps 3 ja es pot començar a observar com el percentatge de òvuls fecundats en el control augmenta un 26% respecte al temps anterior (de 10% a 36%). En el pot amb l'ibuprofè el percentatge de fecundats és molt baix (4%) i predominen els no fecundats (64%). En el pot que conté l'aspirina el percentatge de no fecundats també es alt (65%), pràcticament igual que l'ibuprofè. Això pot significar que només amb una hora és difícil que es doni la fecundació. En el pot amb el dolalgial s'hi pot observar un alt percentatge d'aberracions, un 28%. En general, es pot apreciar que les aberracions en els pots d'analgèsics van augmentant a mesura que passa el temps.

➢ **Fecundació en el temps 4**

En el gràfic que es veu a continuació (figura 5.4) es pot observar la fecundació que s'ha donat en dues hores després de posar els gàmetes en els pots.

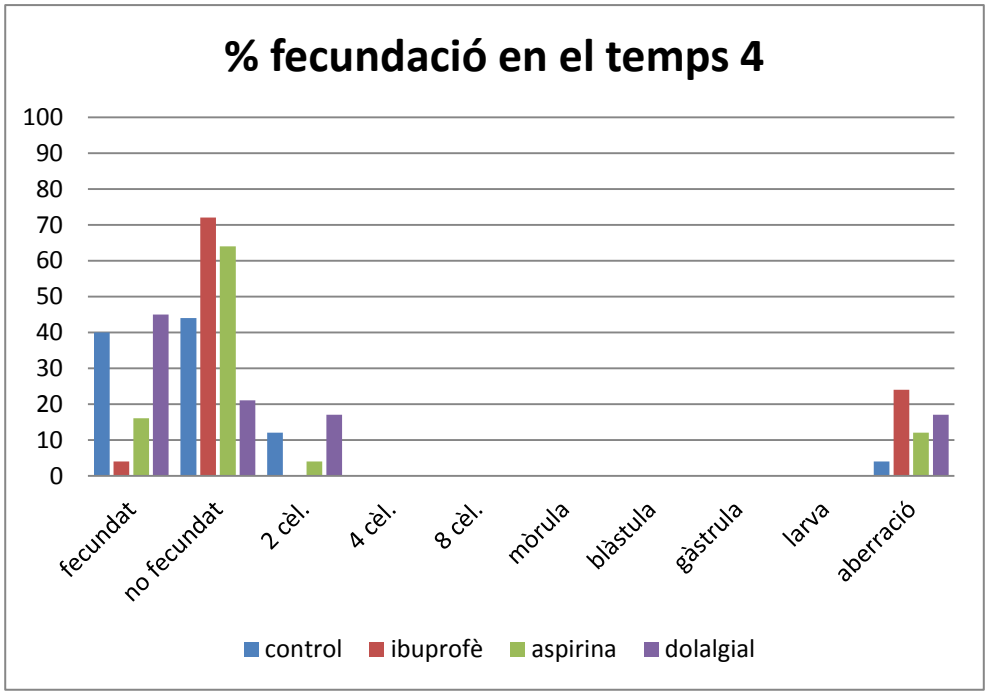


Figura 5.4. Gràfic amb els resultats de la fecundació en el temps 4, al cap de 2 hores del temps 1.

Es pot observar en el gràfic que els pots del control i els que contenen el dolalgial tenen un alt percentatge de fecundats (40 i 45%) mentre que els que contenen l'aspirina i l'ibuprofè predominen les cèl·lules no fecundades (72% l'ibuprofè i 64% l'aspirina). En el control, el dolalgial i l'aspirina es poden començar a veure òvuls que ja s'han dividit una vegada (dues cèl·lules): en el control un 12%, en el dolalgial un 17% i en l'aspirina un 4%. Pel que fa a les aberracions, l'ibuprofè és l'analgèsic que en provoca més (24%) juntament amb el dolalgial (17%). El percentatge d'aberracions (cèl·lules anormals) de l'ibuprofè és elevat, segurament degut a la seva teratogènia, ja que correspon al grup D de la classificació de la FDA. L'ibuprofè correspon a aquest grup perquè és clarament teratogènic, ja que pot causar l'avortament i malformacions cardíaques o gastròsquisis.

➢ **Fecundació en el temps 5**

En el gràfic de sota (figura 5.5) es poden observar les diferents fases embriològiques en les quals es troben els òvuls del control i de cada analgèsic al cap de 4 hores.

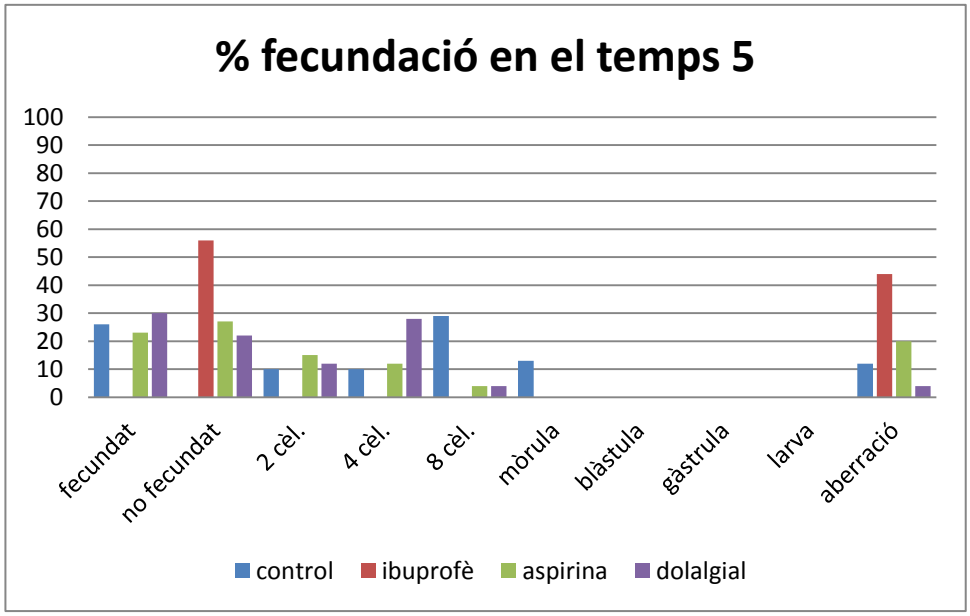


Figura 5.5. Gràfic que mostra la fecundació que s'ha donat al cap de 4 hores de posar els gàmetes en els pots.

En la figura 3.5 es pot observar que el pot que conté l'ibuprofè té un alt percentatge de no fecundats (56%) i no se'n troba cap de fecundat; per tant, el percentatge és 0. A més a més s'hi pot veure un alt percentatge d'aberracions (44%). En aquest gràfic ja es pot veure com l'ibuprofè afecta molt a l'embrió, tal com s'havia dit en la teoria.

Pel que fa al dolalgial i l'aspirina els resultats són semblants, però sembla que la divisió és més ràpida en els pots amb dolalgial ja que té més cèl·lules fecundades i més embrions amb 4 cèl·lules (28%). Els resultats mostren que aquests dos analgèsics no són tan agressius contra l'embrió com ho és l'ibuprofè. Això correspon amb la classificació de la FDA, que indica que l'ibuprofè té més risc de produir teratogènesi que l'aspirina i el dolalgial ja que pertany al grup D, mentre que l'aspirina pertany al C i el dolalgial al B. L'aspirina es troba al grup C perquè pot causar malformacions en el fetus i fins i tot l'avortament. En canvi, el dolalgial no s'ha demostrat que sigui teratogènic; per això pertany al grup B de la FDA.

En els pots de control ja es poden apreciar varies fases embriològiques: aproximadament un 26% de fecundats, un 10% amb dues cèl·lules, un10% amb 4 cèl·lules, un 29% amb 8 cèl·lules i un 13% en mòrula.

➢ **Fecundació en el temps 6**

En el gràfic següent (figura 5.6) es poden apreciar les diferents fases en què es troben els embrions en el temps 6. Aquest temps correspon a 12 hores després d'haver posat els espermatozoides i òvuls en els pots.

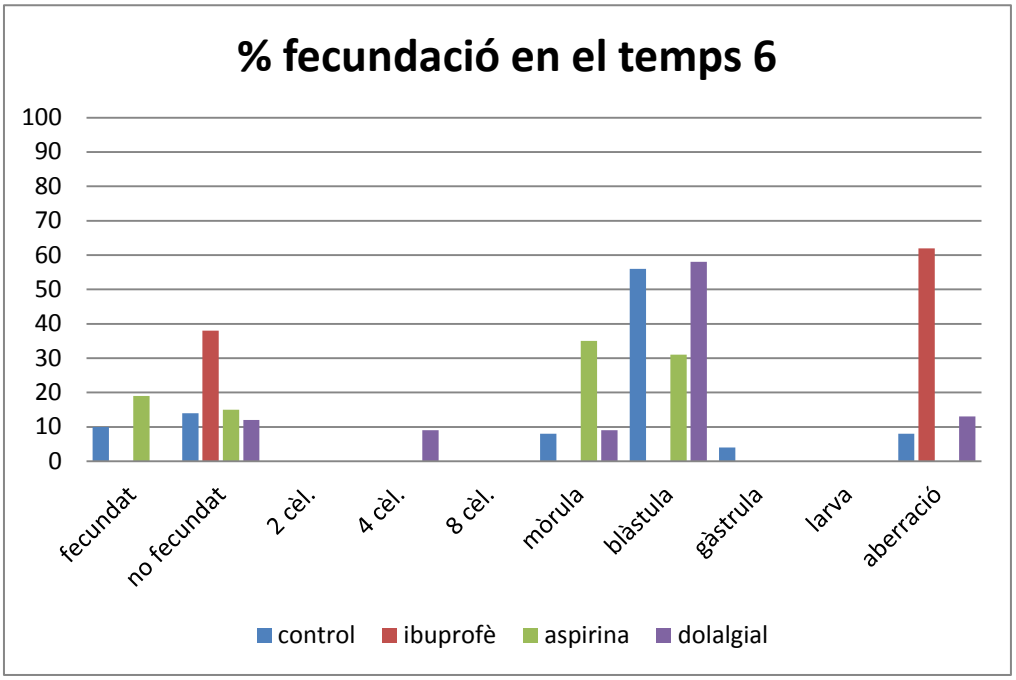


Figura 5.6. Gràfic amb els resultats obtinguts de la fecundació en el temps 6, al cap de 12 hores del temps 1.

En la figura 5.6 es pot observar com en el pot del control i els pots de l'aspirina i el dolalgial s'hi poden trobar fases embriològiques ja bastant avançades.

En el pot del control s'hi pot observar que ja hi ha un baix percentatge de no fecundats (14%), o sigui que amb 12 hores casi tots els òvuls han estat fecundats. El 56% d'embrions es troben en la fase de blàstula, que són la majoria.

En el pot amb l'aspirina el percentatge més alt correspon a la fase de mòrula (35%) però també hi ha un alt percentatge de blàstules (31%). Comparant-ho amb el control sembla ser que l'aspirina alenteix el desenvolupament dels embrions. Per tant, els resultats concorden amb la informació obtinguda en la bibliografia on diu que l'aspirina pertany al grup C de la FDA, ja que és un analgèsic que els metges recomanen prendre només en cas de necessitat perquè hi existeix un risc de teratogènesi.

El pot amb el dolalgial mostra els resultats més semblants als del control (té un 58% de blàstules); per tant, es podria afirmar que no afecta al desenvolupament embrionari, tal com s'havia dit en l'apartat 1.3.2.

Es pot apreciar que en el pot que conté l'ibuprofè predominen les aberracions molt per sobre de la resta de fases embriològiques. Això podria significar que l'ibuprofè afecta greument a l'embrió provocant anomalies als embrions. Per aquest motiu l'ibuprofè es troba en el grup D de la classificació de la FDA.

- **Fecundació en el temps 7**

En la gràfica de sota (figura 5.7) es troben els resultats de la fecundació obtinguts al cap de 12 hores de posar els gàmetes en els pots.

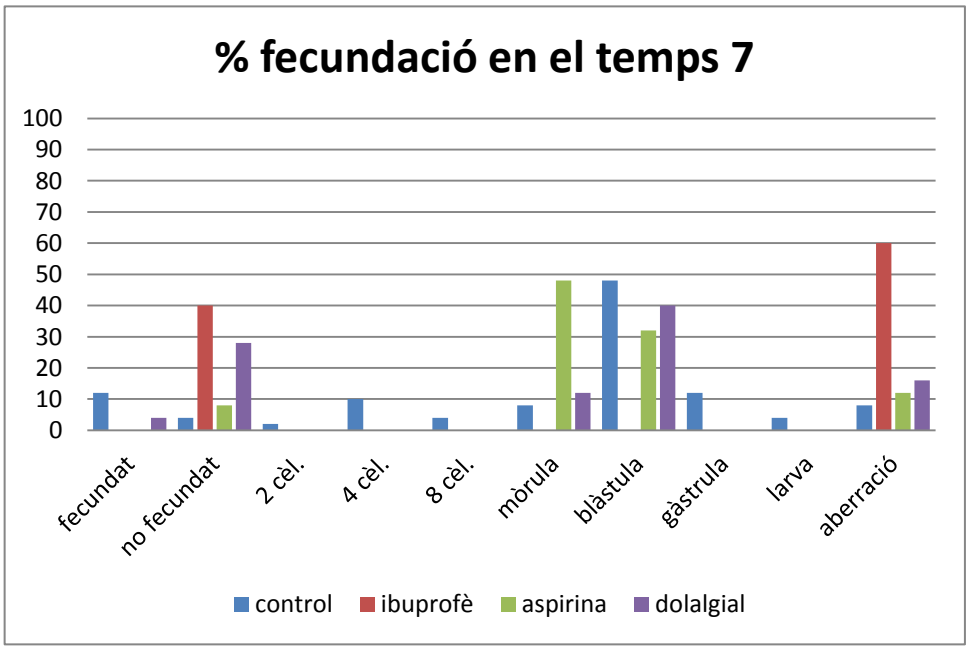


Figura 5.7. Gràfic que mostra els resultats de la fecundació en el temps 7, 24 hores després del temps 1.

És en aquest gràfic on s'hi poden veure les diferències més significatives de com afecten els analgèsics.

En el pot del control es poden trobar totes les fases embriològiques. Hi ha un alt percentatge de blàstules (48%) però també s'hi troben gàstrules (12%) i un 4% de larves.

Es pot observar que el pot que conté l'aspirina té un alt percentatge de mòrules (48%) però si es compara amb el control es pot veure que el desenvolupament dels embrions és més lent perquè de blàstules n'hi ha menys, i de larves, cap. Per tant, probablement l'aspirina afecta negativament a la formació de l'embrió, tal com s'havia dit prèviament; per això l'aspirina pertany al grup C de la FDA, perquè pot afectar negativament al desenvolupament del fetus.

El pot que conté el dolalgial segueix tenint els resultats més propers als del control, sent així el millor analgèsic dels tres per prendre durant l'embaràs perquè no afecta tant negativament com els altres dos. Sembla ser que el desenvolupament dels embrions és normal: per tant, els resultats corresponen amb la teoria explicada en l'apartat 1.3.2. El dolalgial no ha mostrat efectes negatius en els fetus en estudis amb animals encara que, per precaució es recomana no prendre'l i per això, està classificat en el grup B de la FDA.

En canvi, el pot que conté l'ibuprofè té un percentatge molt alt d'aberracions (60%), que significa que aquest analgèsic afecta molt negativament a l'embrió provocant-li anomalies que més tard poden derivar en malformacions. L'ibuprofè és l'analgèsic més teratogènic dels que s'han estudiat en aquest treball. Els resultats concorden amb la teoria explicada en l'apartat 1.3. L'ibuprofè és un fàrmac que només es recepta en cas que els beneficis siguin majors als riscos que comporta prendre'l. S'ha de prendre amb moltes precaucions ja que té un gran risc de teratogènesi i de causar greus problemes al fill i fins i tot l'avortament.

En els gràfics a continuació es pot observar l'evolució dels embrions ens els pots de control, els d'ibuprofè, els d'aspirina i els de dolalgial

- **Fecundació en els pots de control**

En el següent gràfic (figura 5.8) s'hi poden observar els resultats de la fecundació al llarg del temps obtinguts ens els pots del control.

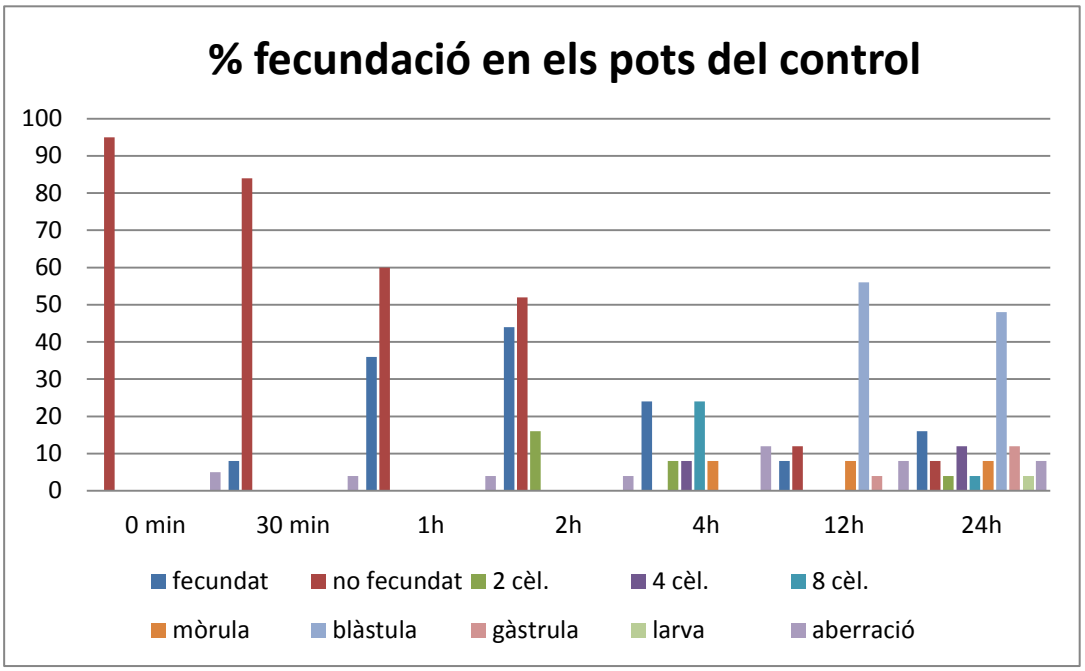


Figura 5.8. Gràfic que mostra els resultats de la fecundació en els pots del control.

En el gràfic de sobre es pot apreciar que a mesura que passa el temps, les fases embriològiques en què es troben els fetus van augmentant i que en el temps 7 (24 h) ja s'hi poden trobar totes les fases. Aquest gràfic s'utilitzarà per comparar els gràfics amb els resultats de cada analgèsic.

➢ **Fecundació en els pots amb ibuprofè**

En el gràfic següent (figura 5.9) es pot veure el desenvolupament embrionari al llarg del temps en presència de l'ibuprofè.

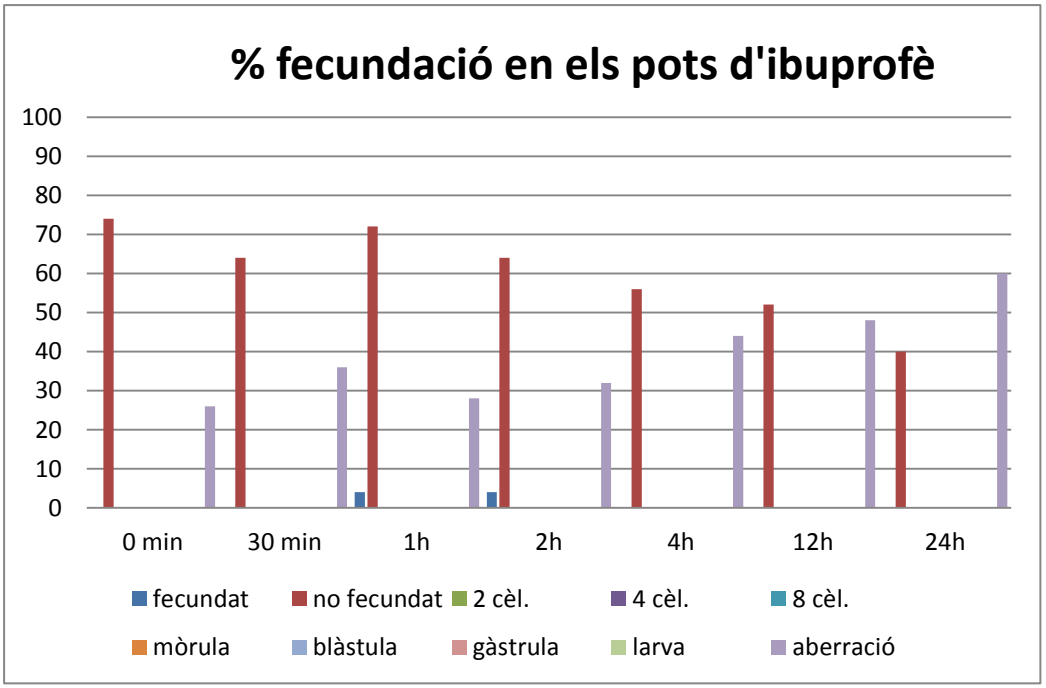


Figura 5.9. Gràfic que mostra els resultats de la fecundació dels pots d'ibuprofè.

En el gràfic es pot apreciar que els embrions que tenen contacte amb l'ibuprofè no arriben a fases embriològiques avançades, ja que només s'hi troben fecundats, mentre en els pots del control s'hi trobaven larves. A més el percentatge d'aberracions augmenta amb el temps transcorregut. Per tant, es pot arribar a la conclusió que l'ibuprofè afecta molt negativament als embrions, alentint els desenvolupament d'aquests i provocant-los anomalies que poden acabar sent malformacions. Resumint, en presència de l'ibuprofè gairebé no hi ha fecundació. Per aquest motiu, només es pot prendre en cas de molta necessitat i amb l'aprovació d'un metge.

➢ **Fecundació en els pots amb aspirina**

A continuació, en la figura 5.10, es poden observar els resultats obtinguts de les diverses fases embriològiques que es troben al llarg del temps en els pots que contenen aspirina.

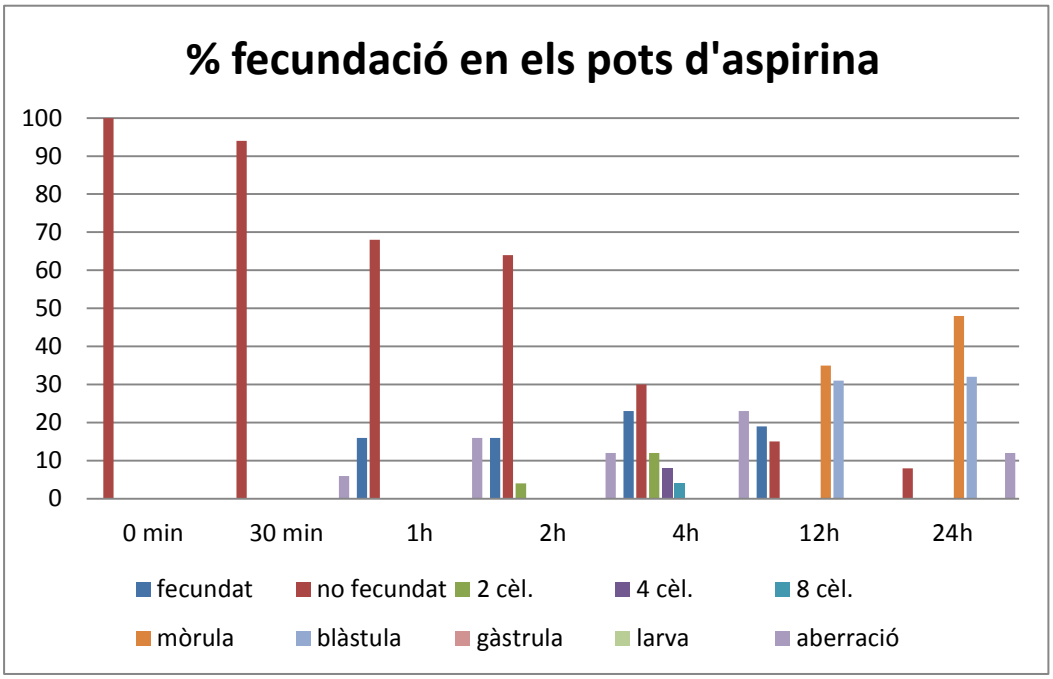


Figura 5.10. Gràfic que mostra el desenvolupament embrionari en els pots d'aspirina.

Els resultats d'aquest gràfic són més semblants als obtinguts del control. S'hi veuen fases embriològiques avançades: un 48% de mòrules i un 32% de blàstules a les 24 hores. Es pot apreciar, però, que hi ha percentatges més baixos que al control i que el desenvolupament es més lent; per tant, sí que pot ser perillós. És per això que l'aspirina es troba en el grup C de la classificació de la FDA.

➢ **Fecundació en els pots de dolalgial**

En el següent gràfic (figura 5.11) es poden observar les diferents fases trobades al llarg del temps en els pots que contenen dolalgial.

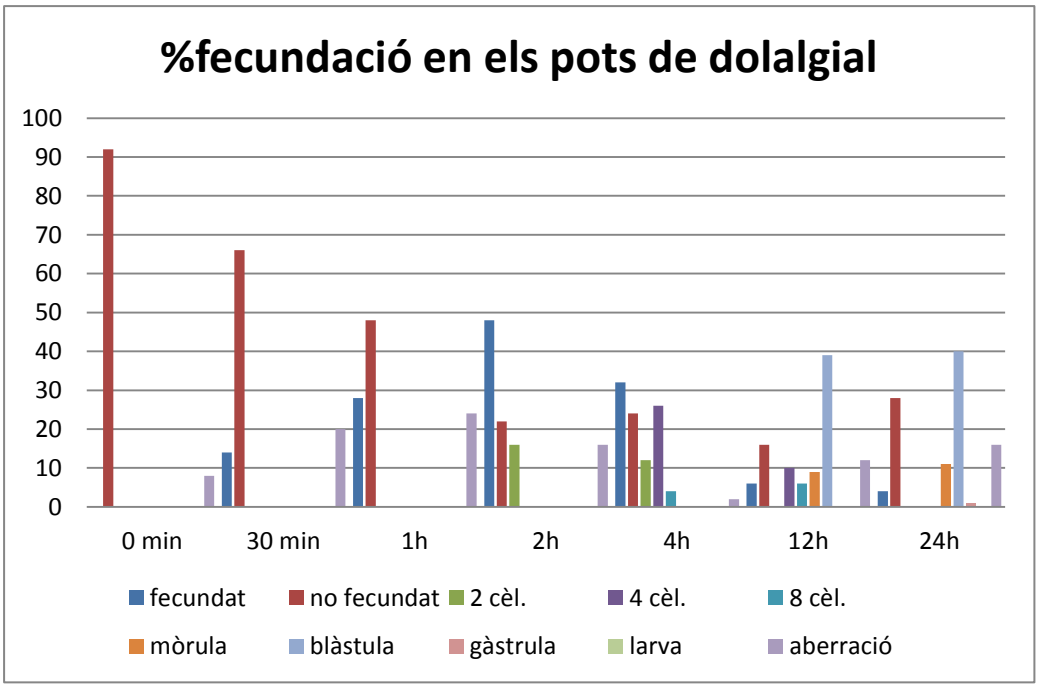


Figura 5.11. Gràfic que mostra els resultats de la fecundació en els pots que contenen dolalgial.

En aquest gràfic es pot observar que els embrions no es veuen afectats significativament pel dolalgial, perquè es desenvolupen normalment i en 24 hores han arribat a fases molt avançades. Els resultats són els més semblants als del control; per tant, es pot intuir que el dolalgial és l'analgèsic que menys afecta o que és menys teratogènic dels tres analgèsics estudiats. Els resultats concorden amb el que s'havia dit en la teoria, ja que aquest analgèsic correspon al grup B de la classificació de la FDA i es pot receptar a dones embarassades sense cap risc de teratogènesi.

5.2. CONCENTRACIÓ LETAL DL50 D'ANALGÈSIC

Amb aquest experiment podem observar com afecten els diferents analgèsics a les artèmies (provocant-los la mort o no). La dosi letal equival a la concentració en la qual mor el 50% de les artèmies.

Els resultats obtinguts són els següents:

- **Ibuprofè**

En la taula a continuació (taula 5.1) es poden observar el nombre d'artèmies vives i mortes a les 24 i a les 48 hores.

		MOSTRA		RÈPLICA	
	CONCENTRACIÓ	ARTÈMIA VIVA	ARTÈMIA MORTA	ARTÈMIA VIVA	ARTÈMIA MORTA
24h	CONTROL	7	0	8	0
	0,012 mg/ml	5	0	6	0
	0,12 mg/ml	8	0	7	0
	1,2 mg/ml	5	2	8	2
	12 mg/ml	1	7	0	9
48h	CONTROL	7	0	5	3
	0,012 mg/ml	5	0	6	0
	0,12 mg/ml	8	0	7	0
	1,2 mg/ml	4	3	7	3
	12 mg/ml	0	8	0	9

Taula 5.1. Resultats obtinguts en l'experiment de la dosi letal d'ibuprofè.

En la taula es pot observar que a la concentració més elevada d'ibuprofè (12 mg/ml) moren totes les artèmies només amb 24 hores. A la concentració de 1,2 mg/ml d'ibuprofè en mor pràcticament la meitat mentre en les altres dues concentracions (les més baixes) no en mor cap.

En el següent gràfic (figura 5.12) es pot observar la mortalitat de les artèmies depenent de la concentració d'ibuprofè a les 24 h.

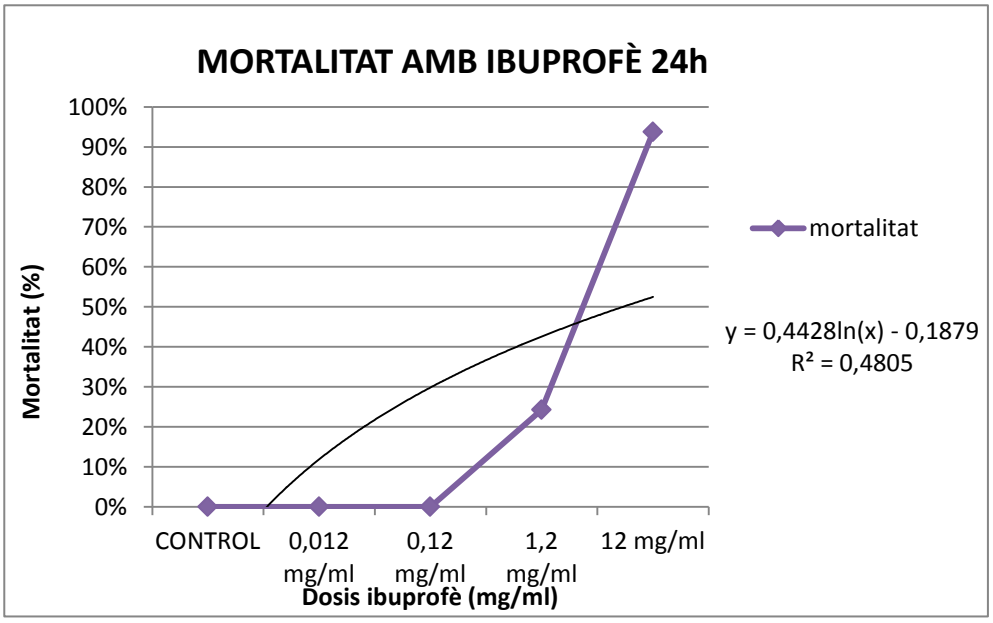


Figura 5.11. Gràfic de la mortalitat de les artèmies en funció de la concentració d'ibuprofè

En el gràfic es pot observar la recta logarítmica que ens mostra la mortalitat de les artèmies en funció de la concentració d'ibuprofè. La línia de tendència indica com s'ajusta el gràfic a una línia logarítmica. La mortalitat va augmentant a mesura que la concentració d'ibuprofè augmenta. La concentració en què es dóna quasi el 100% de letalitat és 12 mg/ml que equivaldria a prendre's 100 ibuprofens ja que quan ens en prenem un la concentració en el cos és de 0,12 mg/ml. La DL50 estaria entre 1,2 i 12 mg/ml. A 1,2 mg/ml hi ha una letalitat del 24%.

- Aspirina

En la següent taula (taula 5.2) es poden observar els diferents resultats obtinguts de la mortalitat de les artèmies segons la concentració d'aspirina.

		MOSTRA		RÈPLICA	
	CONCENTRACIÓ	ARTÈMIA VIVA	ARTÈMIA MORTA	ARTÈMIA VIVA	ARTÈMIA MORTA
24h	CONTROL	7	0	8	0
	0,01 mg/ml	5	0	5	1
	0,1 mg/ml	6	0	6	0
	1 mg/ml	0	8	2	5
	10 mg/ml	0	9	0	12
48h	CONTROL	7	0	5	3
	0,01 mg/ml	5	0	5	1
	0,1 mg/ml	6	0	6	0
	1 mg/ml	0	8	2	5
	10 mg/ml	0	9	0	12

Taula 5.2. Resultats obtinguts de la mortalitat de les artèmies segons la concentració d'aspirina.

A la taula 5.2 s'hi pot observar que a partir de la concentració d'1 mg/ml d'aspirina moren gairebé totes les artèmies. En les concentracions baixes (0,01 i 0,1 mg/ml) pràcticament totes les artèmies sobreviuen. També es pot observar que no hi ha gaire diferència de mortalitat de les 24 a les 48 hores; només en moren tres de més en la rèplica del control a les 48 hores.

En el gràfic a continuació (figura 5.12) es pot observar la mortalitat de les artèmies segons la concentració d'aspirina.

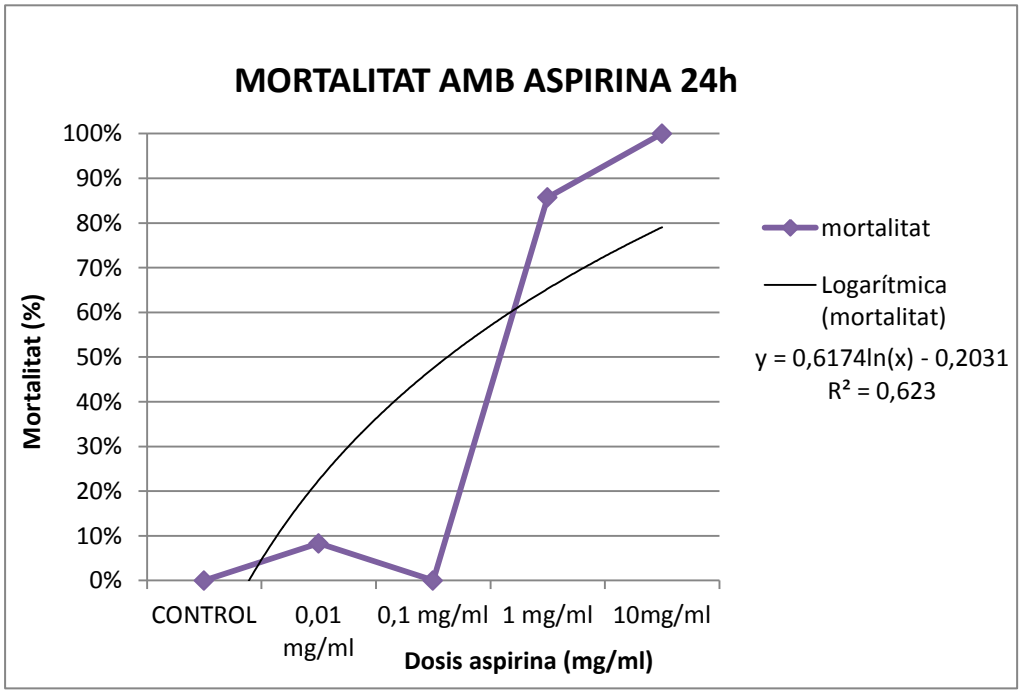


Figura 5.12. Gràfic de la mortalitat de les artèmies segons la concentració d'aspirina

En el gràfic es pot observar que la mortalitat augmenta a la vegada que augmenta la concentració d'aspirina, menys en la concentració 0,01 mg/ml en què es dóna una petita pujada de mortalitat. La concentració letal DL50 d'aspirina és 1 mg/ml ja que moren el 50% de les artèmies. Sembla ser que l'aspirina, a igual concentració que l'ibuprofè, és més nociva, ja que la seva concentració letal és més baixa. a 1 mg/ml es pot observar que hi ha quasi un 100% de mortalitat. La DL50 es troba entre 0,1 mg/ml (concentració d'aspirina en sang quan es pren una pastilla) i 1 mg/ml.

➢ Dolalgial

En la taula 5.3 es mostren els resultats obtinguts al llarg del tempsen l'experiment de la dosi letal, en aquest cas, de dolalgial.

		MOSTRA		RÈPLICA	
	CONCENTRACIÓ	ARTÈMIA VIVA	ARTÈMIA MORTA	ARTÈMIA VIVA	ARTÈMIA MORTA
24h	CONTROL	7	0	8	0
	0,0025 mg/ml	4	1	6	0
	0,025 mg/ml	5	0	7	0
	0,25 mg/ml	5	0	4	1
	2,5 mg/ml	10	2	6	2
48h	CONTROL	7	0	5	3
	0,0025 mg/ml	4	1	6	0
	0,025 mg/ml	5	0	7	0
	0,25 mg/ml	5	0	3	2
	2,5 mg/ml	1	11	0	8

Taula 5.3. Resultats de la mortalitat de les artèmies segons la concentració de dolalgial.

En la taula 5.3 es pot observar que a les 24 hores la mortalitat és molt baixa o nul·la en totes les concentracions. En canvi, a les 48 hores en la concentració de 2,5 mg/ml de dolalgial han mort pràcticament totes les artèmies. Això pot significar que el dolalgial fa efecte presenta efectes secundaris després de les 24h.

En el següent gràfic (figura 5.13) s'hi mostra la mortalitat de les artèmies segons la concentració de dolalgial en la qual es troben.

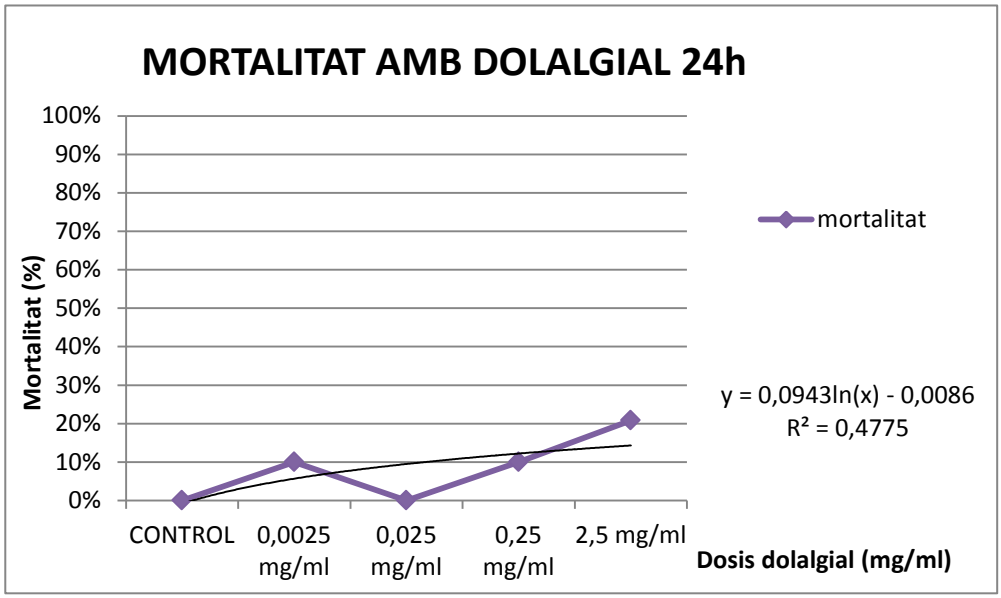


Figura 5.13. Gràfic de mortalitat de les artèmies en funció de la concentració de dolalgial.

En el gràfic 5.13 la corba logarítmica ens mostra la mortalitat de les artèmies en funció de la concentració de dolalgial. La mortalitat hauria d'augmentar mentre la concentració també augmenta, però es pot observar que la mortalitat a la concentració 0,0025 mg/ml és major que a la concentració 0,025 mg/ml. Això pot ser perquè a l'hora de fer l'experiment un factor extern va provocar que alguna artèmia morís. No podem saber quina és la dosi letal de dolalgial perquè no hi ha cap concentració amb la qual morin el 50% de les artèmies.

El dolalgial és l'analgèsic dels estudiats que té la concentració letal més elevada; per tant, probablement és el menys nociu i perillós. Aquest fet concorda amb què el dolalgial sigui l'analgèsic menys teratogènic dels tres estudiats.

5.3. ESTUDI SOBRE EL CONEIXEMENT DELS FÀRMACS TERATOGÈNICS A LA SOCIETAT

Tot seguit s'exposaran els resultats en gràfics de l'enquesta per internet per analitzar el coneixement que té la societat sobre els fàrmacs teratogènics.

- **Primera pregunta: Saps què són els fàrmacs teratogènics? Valora-ho puntuant-ho de l'1 (poc) al 4 (molt).**

En la següent taula (taula 5.4) es mostra el grau de coneixement que creuen que tenen les persones enquestades i es compara amb el nombre de respostes correctes que van donar a les preguntes 2 a 5.

		Nivell de coneixement que creuen que tenen (pregunta 1)			
		1	2	3	4
Respostes correctes (preguntes 2 a 5)	1/4	26	3	2	1
	2/4	26	6	0	0
	3/4	14	2	1	0
	4/4	13	3	5	1

Taula 5.4. Taula que mostra l'estudi sobre el coneixement dels fàrmacs teratogènics.

En la taula 5.4 es pot observar que un gran nombre de persones (79 persones) creuen que tenen un nivell de coneixement dels fàrmacs teratogènics molt baix, 13 d'aquestes persones han respost les 4 preguntes bé, així que en saben més del que es pensen. El nombre de persones disminueix amb un major grau de coneixement. Només dues persones creuen que tenen un bon coneixement dels fàrmacs teratogènics, una de les quals, només ha respost una pregunta correctament.

En el gràfic a continuació (figura 5.14) s'hi pot observar el coneixement que creuen que tenen els enquestats sobre els fàrmacs teratogènics i el que realment tenen.

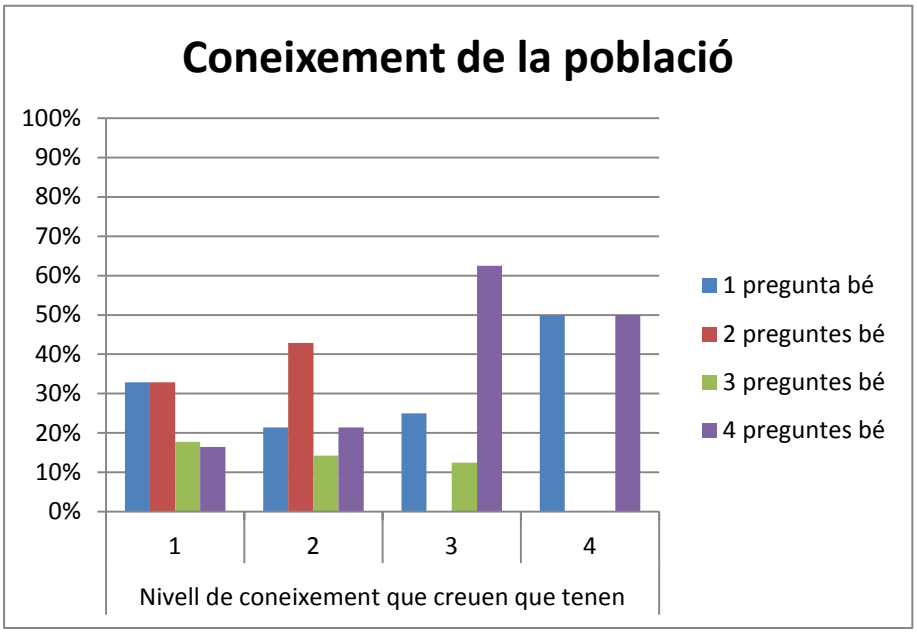


Figura 5.14. Gràfic on es pot observar el grau de coneixement que s'atribueixen els alumnes comparant-lo amb el que realment tenen, segons el nombre de respostes correctes contestades.

En la figura 5.14 es pot observar que un 66% de persones que creuen que tenen un coneixement molt baix han contestat 1 o 2 preguntes bé de 4. La resta, encara que creuen que tenen un coneixement molt baix han contestat 3 o 4 preguntes bé; per tant, en saben més del que creuen. En el grup de les persones que creuen que no en saben molt sobre els fàrmacs teratogènics en predominen les persones que han contestat dos preguntes correctament; per tant, sembla que el coneixement que creuen que tenen i el que realment tenen és semblant. Un 63% d'individus que han contestat que tenen un nivell de coneixement 3, han respost 4 preguntes bé; en canvi, només el 50% d'individus que creien que tenien el coneixement màxim n'han respost 4 correctament. Això pot ser perquè només dues persones creien tenir el coneixement màxim, tal com s'ha dit anteriorment comentant la taula 5.4; per tant, aquesta última informació no és significativa.

➢ **Segona pregunta: Què és un fàrmac teratogènic?**

En el següent gràfic (figura 5.15) es poden observar els resultats obtinguts sobre la pregunta "què és un fàrmac teratogènic?" segons l'edat dels individus. La resposta correcta és la que es troba en color verd.

El nombre de persones enquestades en cada franja d'edat és aquest:

- 0 a 20 anys: 27
- 21 a 40 anys: 29
- 41 a 60 anys: 49
- 61 a 90 anys: 8

El nombre d'homes enquestats és 46 i de dones enquestades, 67.

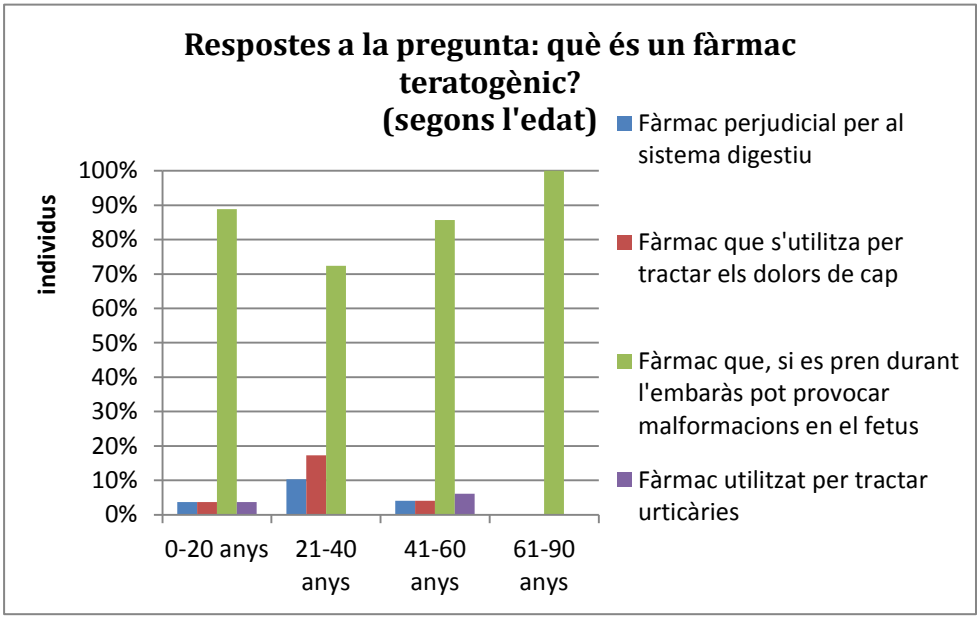


Figura 5.15. Gràfic de les respostes a la segona pregunta segons l'edat

En la figura 5.15 es pot observar que un 89% de persones de 0 a 20 anys responen correctament; en canvi, de 21 a 40 anys només un 72% responen bé. Les persones de 41 a 60 anys també tenen un alt percentatge d'encert (86%). El 100% de persones de més de 60 anys saben què és un fàrmac teratogènic perquè responen correctament la pregunta.

Es podria afirmar que, en general, gran part de la població sap què és un fàrmac teratogènic i el coneixement augmenta amb l'edat.

El valor x_i^2 és 7. Mirant a la taula de valors que hi ha als annexos (10.1), amb una probabilitat del 95% d'encert i un grau de llibertat de 9 el valor és 16,919. Com que el valor de la x_i^2 aquí és inferior al valor de la taula les diferències entre els resultats obtinguts i els esperats no són significatives; per tant, els resultats obtinguts no depenen de l'edat, ja que només hi ha una petita diferència entre els resultats de cada edat.

A continuació hi ha un gràfic (figura 5.16) en què es pot observar el coneixement que tenen les dones i els homes sobre què és un fàrmac teratogènic. La resposta correcta és la que es troba en verd.

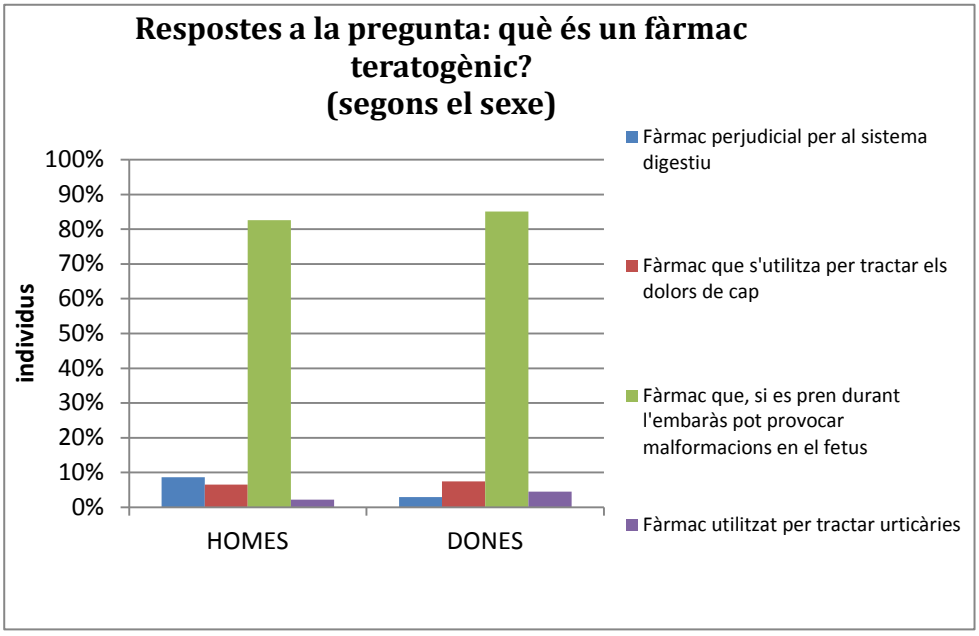


Figura 5.16. Gràfic de les respostes de la segona pregunta segons el sexe

En el gràfic 5.16 es pot observar que no hi ha pràcticament cap diferència entre el coneixement de les dones i el coneixement dels homes ja que els percentatges d'encert són molt semblants (83% homes i 85% dones).

El valor de x_i^2 obtingut per aquesta gràfica és 2. El corresponent valor de la taula a l'annex 10.1 tenint en compte que per aquesta gràfica el grau de llibertat és 3 i una probabilitat d'encert del 95% és 7,815. El valor de x_i^2 aquí és inferior al valor de la taula; per tant, els resultats obtinguts no depenen de si els enquestat són homes o si són dones, ja que el número d'encerts és molt semblant en els dos sexes, com s'havia dit prèviament observant la taula.

➢ **Tercera pregunta: Has sentit a parlar del cas de la talidomida?**

En el gràfic de sota (figura 5.17) es poden observar els resultats de si han sentit a parlar del cas de la talidomida segons l'edat dels individus.

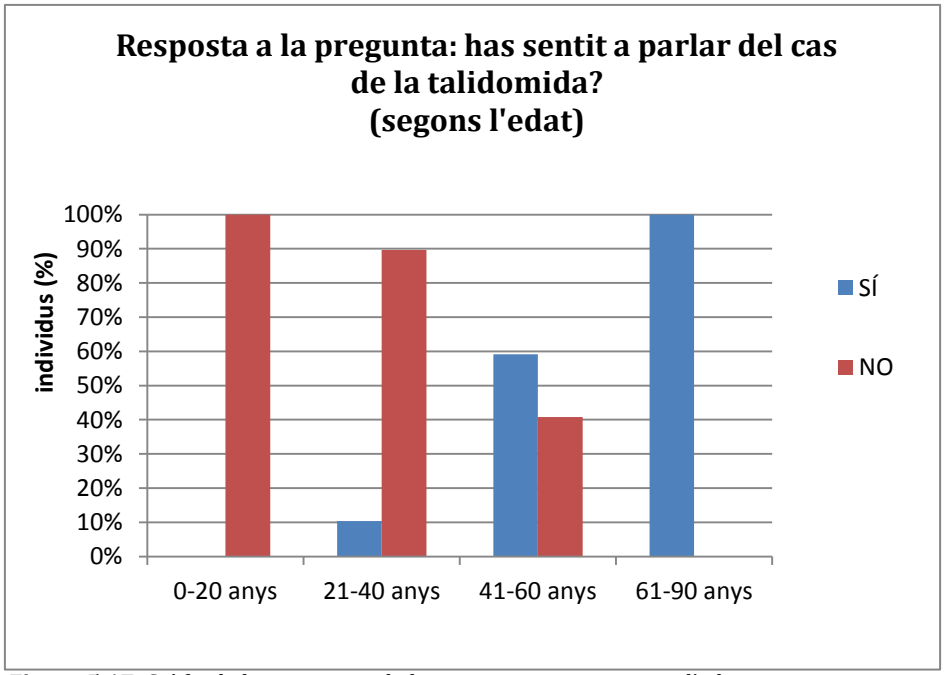


Figura 5.17. Gràfic de les respostes de la tercera pregunta segons l'edat

En el gràfic 5.17 es pot observar que el 100% de la gent jove no ha sentit mai a parlar del cas de la talidomida. El percentatge d'individus que sí que han sentit a parlar del cas augmenta progressivament segons augmenta l'edat. Totes les persones de més de 61 anys han sentit a parlar del cas de la talidomida. Això pot ser perquè el cas es va donar entre els anys 50 i 60 i és probable que aquestes persones sentissin a parlar del cas pels mitjans de comunicació d'aquella època.

En valor ${x_i}^2$ obtingut en aquesta gràfica és 49. El valor de la taula corresponent a un grau de llibertat 3 i amb el 95% de possibilitats d'encert és 7,814. El valor de la ${x_i}^2$ és molt més gran que el de la taula; per tant, l'edat dels individus influencia molt en els resultats d'aquesta pregunta.

Tot seguit es mostra un altre gràfic (figura 5.18) que mostra els resultats obtinguts per a aquesta pregunta segons el sexe.

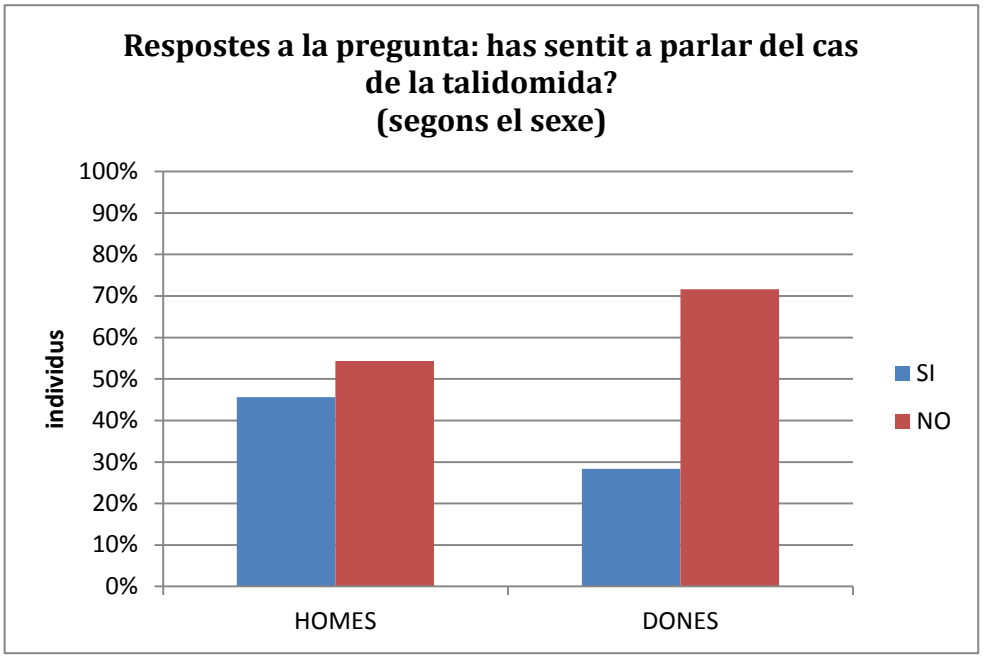


Figura 5.18. Gràfic de les respostes a la tercera pregunta segons el sexe.

En el gràfic 5.18 es pot observar que el percentatge d'homes que ha sentit a parlar del cas de la talidomida (46%) és major al de les dones (28%). En els dos sexes hi ha un percentatge més elevat de persones que no han sentit a parlar mai del cas de la talidomida (54% homes i 72% dones).

El valor de la ${x_i}^2$ és 4. El valor de la taula de percentatges de la ${x_i}^2$, amb un 95% de probabilitats d'encert i un grau de llibertat d'1, és 3,841. El valor de la ${x_i}^2$ està una mica per sobre del valor de la taula; per tant, el sexe si que influencia mínimament en els resultats de les respostes, tal i com s'ha comentat anteriorment.

➢ **Quarta pregunta: En el cas que l'anterior pregunta sigui afirmativa, què és la talidomida?**

Han respost aquesta pregunta només les persones que sí que havien sentit a parlar del cas de la talidomida, per tant, cap persona d'entre 0 i 20 anys l'ha pogut respondre.

Tot seguit, en la figura 5.19, es pot observar què creu la societat que és la talidomida. La resposta correcte és la blava (fàrmac comercialitzat durant els anys 60 i 70 que va provocar un gran augment de nounats amb malformacions).

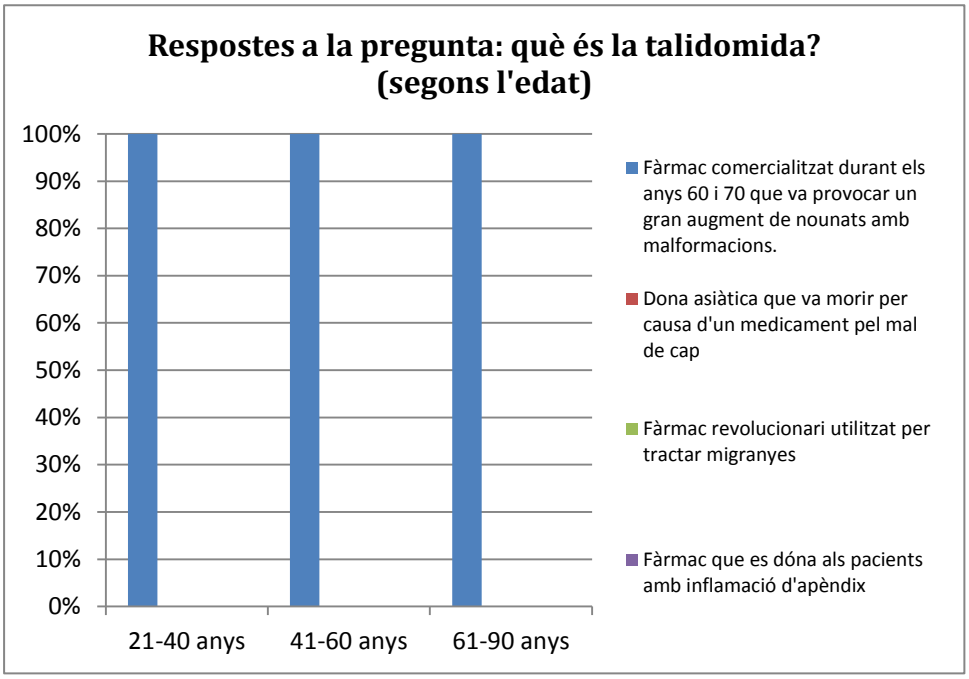


Figura 5.19. Gràfic de les respostes de la quarta pregunta segons l'edat.

En el gràfic 5.19 es pot observar que totes les persones que han sentit a parlar del cas de la talidomida saben què és, independentment de l'edat. El 100% de les persones de 0 a 20 anys havien contestat que no a la pregunta anterior; per tant, no tenen cap coneixement sobre la talidomida.

El valor de la ${x_i}^2$ per a aquest gràfic és 0. El valor de la taula, amb un grau de llibertat 9 i el 95% de possibilitats d'encert, és 16,919. El valor de ${x_i}^2$ és molt inferior al valor de la taula, això significa que l'edat no influencia en el coneixement de què és la talidomida.

En la figura 5.20 es mostren els resultats de les respostes obtingudes d'aquesta pregunta per a cada sexe. La resposta vàlida és la de color blau.

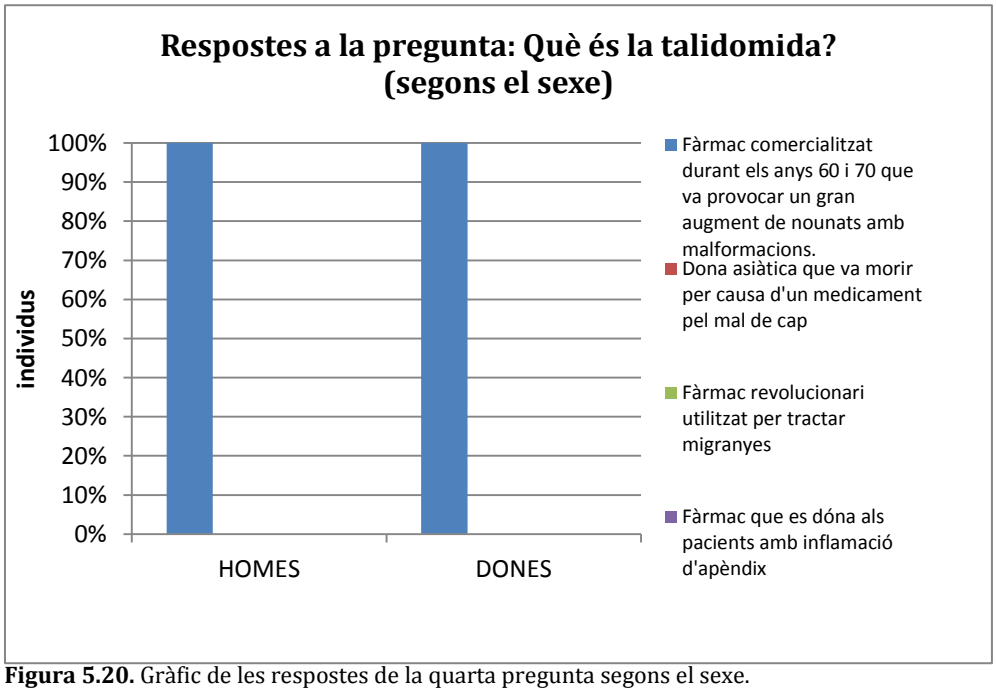


Figura 5.20. Gràfic de les respostes de la quarta pregunta segons el sexe.

En el gràfic 5.20 es pot observar que el 100% d'homes i dones han respost correctament a la pregunta. Per tant, saber què és la talidomida no depèn del sexe dels individus.

El valor ${x_i}^2$ és 0 en canvi, el valor de la taula amb un grau de llibertat 3 i un 5% de probabilitats d'error és 7,815. El valor ${x_i}^2$ és molt inferior al de la taula. Això significa que el sexe no influeix en absolut a les respostes d'aquesta pregunta, ja que el 100% d'homes i dones han contestat correctament, tal com s'havia dit prèviament.

➢ **Cinquena pregunta: Sabries dir quin d'aquests fàrmacs és el que es recepta a les dones embarassades perquè no té cap risc de teratogènesi?**

Tot seguit es mostra un gràfic amb els resultats de les respostes a la pregunta "Sabries dir quin d'aquests fàrmacs és el que es recepta a les dones embarassades perquè no té cap risc de teratogènesi?", segons l'edat (figura 5.21). La resposta correcte és la verda (el paracetamol).

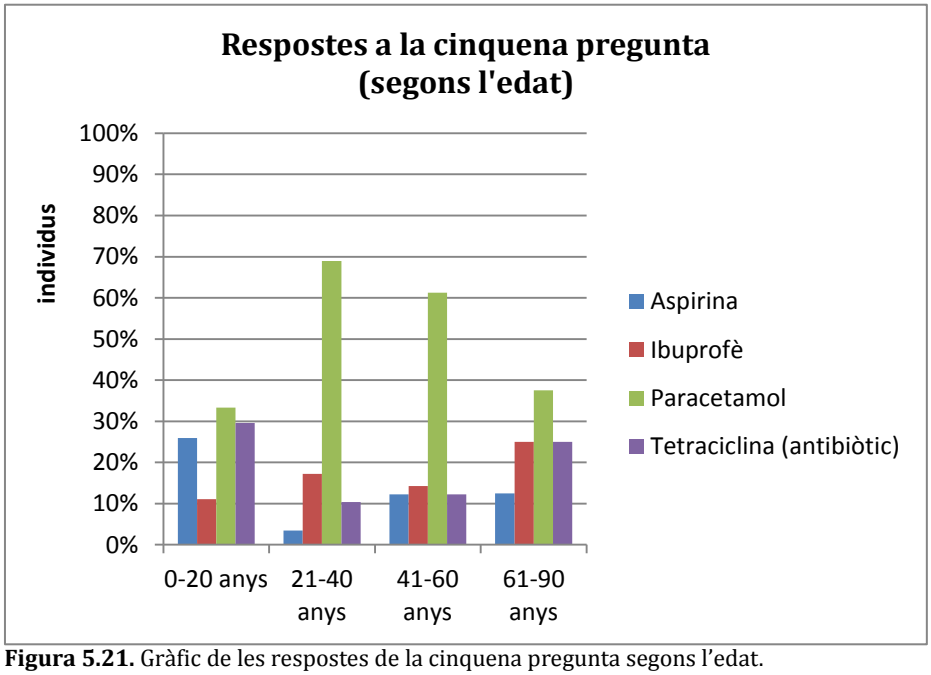


Figura 5.21. Gràfic de les respostes de la cinquena pregunta segons l'edat.

En el gràfic 5.21 es pot observar que els individus de 0 a 20 anys tenen un molt baix percentatge d'encerts (33%), semblant al dels individus de 61 a 90 anys (38%). En canvi, els percentatges de resposta correcta en l'edat compresa entre 21 i 60 anys són elevats (69% de 21 a 40 anys i 61% de 41 a 60 anys) comparant-los amb els de resposta incorrecta. Això pot ser degut al fet que en aquestes edats és quan s'acostuma a tenir fills; per tant, pot ser que molts enquestats acabin de ser pares recentment i estiguin més al dia dels fàrmacs que es poden prendre durant l'embaràs.

El valor de x_i^2 és 19. El valor de la taula amb un 95% de probabilitats d'encert i un grau de llibertat 9 és de 16,919. El valor de x_i^2 és superior al de la taula, per tant, l'edat dels individus influeix en el coneixement de quin dels 4 fàrmacs es pot prendre una dona embarassada sense cap risc de teratogènesi.

Tot seguit es mostra un altre gràfic (figura 5.22) amb els resultats de les respostes a la cinquena pregunta per homes i dones. La resposta correcta és la verda (paracetamol).

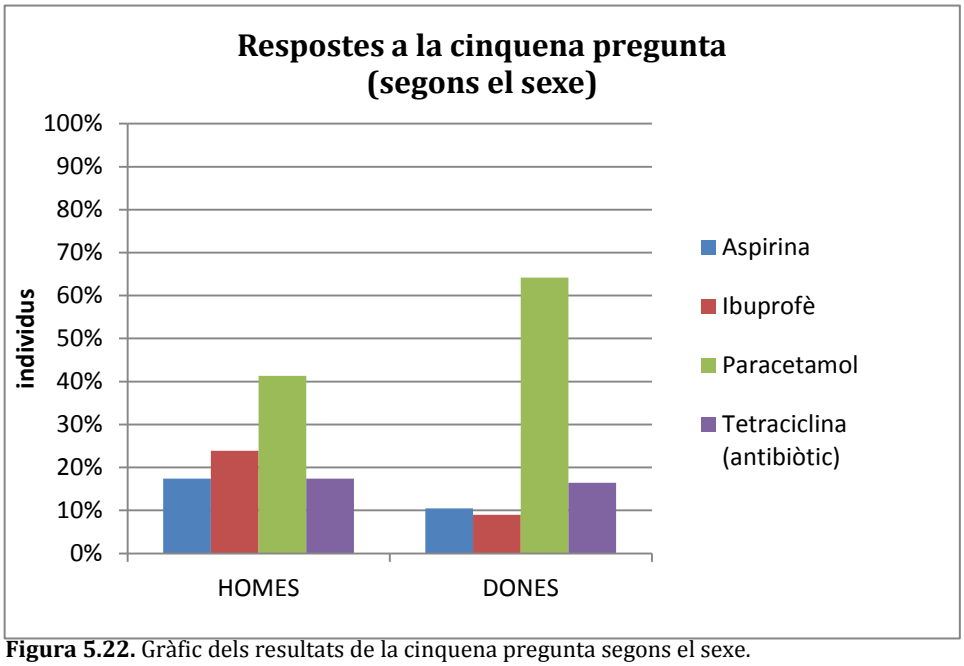


Figura 5.22. Gràfic dels resultats de la cinquena pregunta segons el sexe.

El gràfic 5.22 mostra que hi ha un alt percentatge de dones (64%) que saben que el paracetamol es recepta a les dones embarassades perquè no té cap risc de teratogènesi. En canvi, només el 41% d'homes saben quin és el fàrmac, d'entre l'aspirina, l'ibuprofè, el paracetamol i la tetraciclina, que es pot prendre una dona embarassada. Aquests resultats poden semblar normals perquè són les dones les que principalment ho han de saber, ja que són elles les que prenen els medicaments durant l'embaràs.

El valor de $x_i{}^2$ per aquest gràfic és 8. El valor de la taula dels percentatges de la $x_i{}^2$, amb un grau de llibertat 3 i un 5% de probabilitats d'error, és 7,815. El valor de $x_i{}^2$ obtingut és lleugerament major que el de la taula; per tant, el sexe també influeix en el coneixement de quins fàrmacs es pot prendre una dona embarassada.

Tal i com s'havia dit en l'apartat 5.1, l'ibuprofè i l'aspirina sembla que són teratogènics ja que van alentir o provocar anomalies estranyes en els embrions d'eriçó. La tetraciclina és un antibiòtic que està totalment contraindicat prendre durant l'embaràs ja que correspon al grup D de la FDA, atès que travessa la membrana placentària i pot causar diversos danys al fetus en desenvolupament. El paracetamol, segons la web Vademècum, es pot prendre, en dosis recomanades, durant l'embaràs.

- **Sisena pregunta: Vas prendre algun medicament durant l'embaràs?**

Aquesta pregunta només l'han respost les dones que han tingut fills; per tant, els percentatges s'han calculat a partir del seu total. Les dones enquestades compreses entre les edats 0 i 20 anys no han tingut fills, així que no poden respondre aquesta pregunta.

Seguidament es mostra un gràfic (figura 5.23) amb els resultats de les respostes de la pregunta "vas prendre algun medicament durant l'embaràs?".

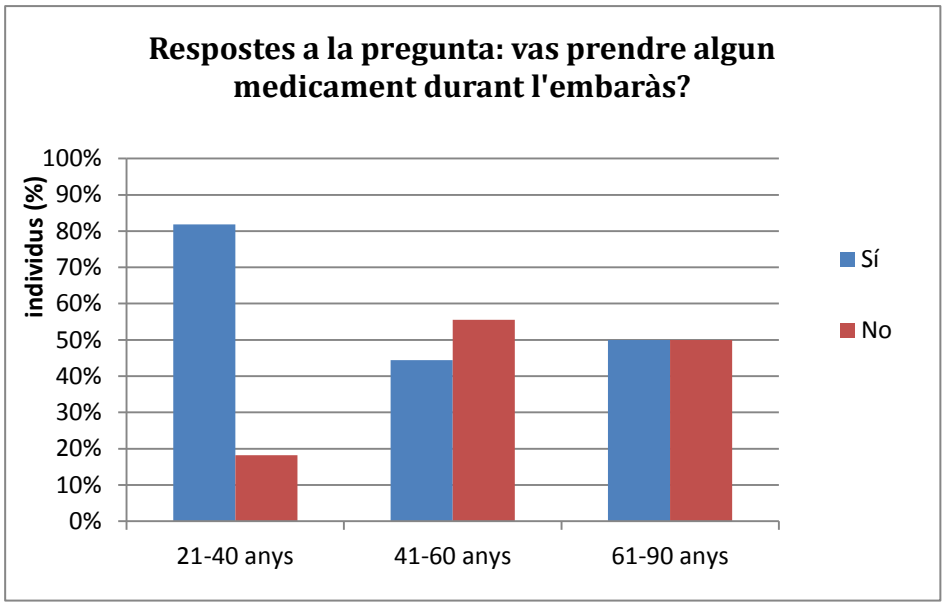


Figura 5.23. Gràfic de les respostes de la sisena pregunta.

En la figura 5.23 es pot observar que un alt percentatge de dones entre 21 i 40 anys (82%) van prendre algun medicament durant l'embaràs. En canvi, en les dones que tenen entre 41 i 60 anys, predomina un percentatge de dones que no en van prendre (56%). En l'edat de 61 a 90 anys els percentatges de dones que en van prendre i dones que no són iguals (50%). Només dues dones de més de 61 anys van respondre aquesta pregunta; per tant, aquesta dada no és significativa. Prendre medicaments durant l'embaràs pot portar riscos per al fetus ja que n'hi ha molts que són teratogènics.

El valor de ${x_i}^2$ és 4. El valor de la taula, amb un 95% de probabilitats d'encert i un grau de llibertat 2 és 5,991. El valor obtingut de ${x_i}^2$ aquí és inferior al valor de la taula i això vol dir que l'edat dels individus no influeix en els resultats de la pregunta.

➢ **Setena pregunta: El medicament era receptat per un metge?**

Aquesta pregunta l'han respost les persones que havien respost que sí a la pregunta 6. Els percentatges s'han calculat a partir del total de dones que havien contestat que sí a la sisena pregunta. Com que hi ha moltes dones que van prendre medicaments durant l'embaràs, és interessant saber si els va receptar un metge o no, ja que si un medicament no és receptat per un metge i resulta que és teratogènic pot comportar greus conseqüències.

Tot seguit s'exposa una gràfica on es mostren els resultats obtinguts de les respostes a la pregunta "el medicament era receptat per un metge?" (figura 5.24).

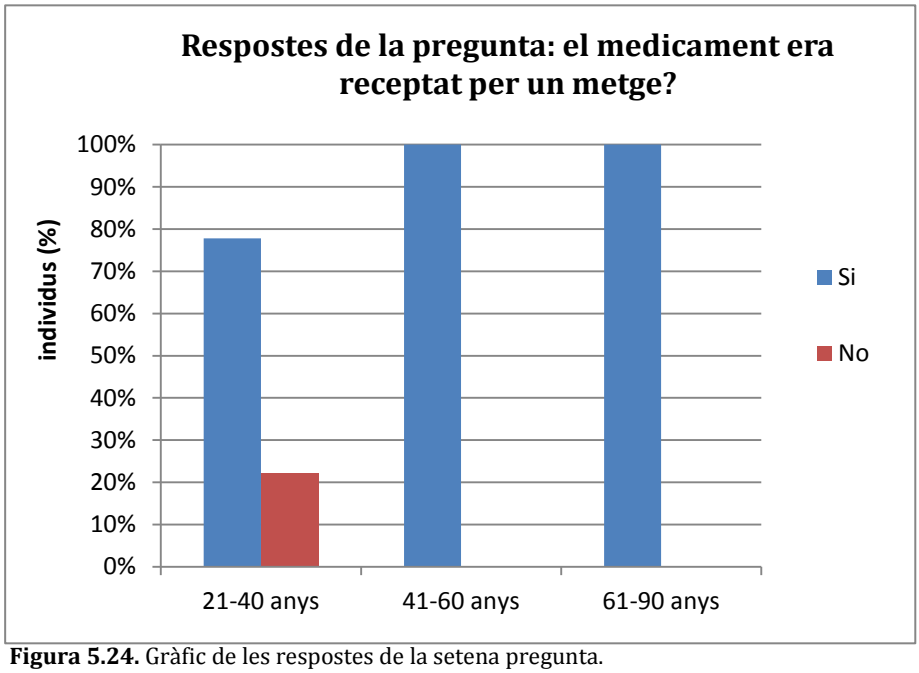


Figura 5.24. Gràfic de les respostes de la setena pregunta.

En el gràfic 5.24 es pot observar que un 22% de dones d'entre 21 i 40 anys que havien pres algun medicament durant l'embaràs, ho feien quan el medicament no era receptat per un metge. Aquestes dones probablement no sabien de l'existència de fàrmacs que poden afectar greument als fetus. Igualment, en totes les edats hi predomina el percentatge de dones que només van prendre medicaments receptats per un metge. Aquestes dones van fer ben fet, perquè quan una embarassada es pren un medicament ha d'estar controlada per un metge especialista.

El valor de ${x_i}^2$ en aquest gràfic és 2. El valor de la taula que es troba a l'apartat 10.1, amb un 5% de probabilitats d'error i un grau de llibertat de 2 és 5,991. El valor de ${x_i}^2$ obtingut aquí és inferior al de la taula; per tant, l'edat de les dones no influeix significativament en els resultats d'aquesta pregunta.

6. CONCLUSIONS

El treball parla sobre els fàrmacs teratogènics, un tipus de fàrmac del qual la població no en sap gairebé res. Són fàrmacs que, quan una dona embarassada se'ls pren, travessen la membrana placentària i poden causar malformacions o fins i tot la mort del fetus.

Abans de començar el treball es van plantejar una sèrie d'objectius (dels quals es van treure unes hipòtesis):

1. Entendre què són i com actuen els fàrmacs teratogènics.

2. Veure com afecten alguns analgèsics al desenvolupament embrionari.

3. Descobrir quin dels tres analgèsics (ibuprofè, aspirina i dolalgial) té més efectes nocius.

4. Veure quina és la dosi letal DL50 d'ibuprofè, d'aspirina i de dolalgial.

5. Observar quin coneixement té la societat sobre els fàrmacs teratogènics i si les persones estan al corrent dels efectes que tenen.

El treball consta d'una part teòrica amb la qual s'han obtingut coneixements per tal de realitzar la part pràctica. La part pràctica consta d'un experiment que permet estudiar com afecten l'ibuprofè, l'aspirina i el dolalgial (tres analgèsics que es prenen les dones embarassades) al desenvolupament d'embrions d'eriçons de mar i un experiment que permet conèixer la dosi letal d'ibuprofè, aspirina i dolalgial, observant la mortalitat d'artèmies en diferents concentracions d'analgèsic. També s'ha fet una enquesta per internet per poder observar quin coneixement té la societat sobre els fàrmacs teratogènics.

Gràcies a la bibliografia estudiada, als dos experiments realitzats i a les enquestes, s'han obtingut les conclusions següents:

1. El fàrmacs teratogènics són medicaments que travessen la membrana placentària de la dona embarassada i poden afectar molt negativament el fetus. Quan la dona es pren un medicament, aquest és transportat pel corrent sanguini i arriba al fetus, igual que hi arriben els nutrients, podent provocar malformacions o la mort d'aquest.

2. Els analgèsics estudiats, encara que no siguin medicaments molt forts, són fàrmacs teratogènics. Dos dels analgèsics estudiats (l'ibuprofè i l'aspirina) són clarament teratogènics, ja que han afectat, en diferents mesures, el desenvolupament embrionari dels eriçons de mar. En presència d'ibuprofè, no s'ha fecundat gairebé cap òvul d'eriçó de mar i es pot apreciar un alt percentatge d'aberracions (cèl·lules anormals). Pel que fa a l'aspirina, s'ha apreciat que alenteix el desenvolupament embrionari dels eriçons de mar. La hipòtesi formulada segons la qual els analgèsics estudiats no afecten el desenvolupament del fetus és errònia.

3. L'ibuprofè és l'analgèsic més teratogènic dels estudiats. L'ibuprofè, comparat amb l'aspirina i el dolalgial, afecta més al desenvolupament dels embrions d'eriçó de mar, ja que, com s'ha dit prèviament, no es dóna la fecundació en presència d'ibuprofè i el percentatge d'aberracions és elevat. Per tant, es pot deduir que és el que més riscos comporta quan se'l pren una dona embarassada. Això reafirma la hipòtesi que l'ibuprofè és l'analgèsic més nociu dels estudiats i que s'hauria de prohibir en dones embarassades, cosa que ja es fa.

4. El dolalgial és l'analgèsic menys teratogènic, ja que és el que menys afecta la fecundació dels eriçons de mar: la fecundació és molt semblant a la del grup del control. En els pots de dolalgial es poden apreciar un gran nombre d'embrions en fases avançades, com la blàstula o la mòrula.

5. Les dosis letals DL50 d'ibuprofè i dolalgial són prou elevades com perquè els adults no ens n'haguem de preocupar, ja que el 50% de les artèmies només moria a concentracions molt elevades, que en el cas del dolalgial, no s'ha pogut determinar. L'excepció és l'aspirina, de la qual la DL50 és una mica per sobre de la concentració 1 g/ml. Aquesta concentració és la que es troba en el cos quan ens prenem una pastilla d'aspirina, per tant, és perillós prendre'n més d'una alhora. Òbviament, la comparació és imprecisa: les artèmies no són tan similars als humans ni la concentració en aigua de mar és exactament l'absorbida en la sang, ja que en el cos no tot el medicament ingerit passa a la sang.

6. A partir de les enquestes fetes per internet (gmail) s'ha observat que la majoria de les persones responen correctament a un nombre de preguntes corresponent al grau de coneixement que manifesten tenir. Tot i així, hi ha un petit grup de persones que creuen que tenen un coneixement sobre els fàrmacs teratogènics molt baix però que han encertat totes les preguntes.

7. En general, el coneixement que té la societat sobre els fàrmacs teratogènics és bastant baix, ja que pocs enquestats han contestat les quatre preguntes correctament. Sembla ser que les dones saben més sobre els fàrmacs teratogènics, perquè saben millor que els homes quin dels quatre fàrmacs és el que es pot prendre una dona embarassada sense cap risc de teratogènesi. Amb l'edat també en saben més, perquè el 100% dels enquestats de més de 61 anys ha contestat correctament la pregunta "què és un fàrmac teratogènic?". Si bé, aquest grup d'edat era el més reduït i, per tant, potser no constitueix una mostra molt representativa.

7. BIBLIOGRAFIA

- **Suport paper**

  - PÉREZ-LANDEIRO. A.; ALLENDE-BANDRÉS. A.; AGUSTÍN FERNÁNDEZ. M.J., PALOMO PALOMO, P. *Teratogénesis: clasificaciones.* Madrid: Aran Ediciones, 2002.
  - STEPHENS, Trent; BRINNER, Rock. *Dark remedy: The impact of Thalidomide and its revival as a vital medicine.* Anglaterra: Perseus Publishing, 2001.

- **Suport electrònic**

  - ALCAÑIZ, Ernesto de Jesús. *El caso de la Talidomida.* [en línia] <http://www2.uah.es/edejesus/lecturas/curiosidades/cur005.htm> [consulta: 08.09.2013]
  - ASTURNATURA. *Los equinoideos, los erizos de mar.* [en línia] < http://www.asturnatura.com/articulos/equinodermos/erizos.php> [consulta: 08.09.2013]
  - CDC. Centros para el Control y la Prevención de enfermedades. [en línia] <http://www.cdc.gov/ncbddd/Spanish/birthdefects/Gastroschisis.html> [consulta: 08.11.2013]
  - COL·LEGI DE FARMACÈUTICS DE BARCELONA. *Medicaments durant l'embaràs.* [en línia] <http://www.farmaceuticonline.com/ca/dones/573-medicamentos-durante-el-embarazo> [consulta 20.08.2013]
  - DICCIOMED. Universidad de Salamanca. [en línia] <http://dicciomed.eusal.es/palabra/medicamento> [consulta 15.09.2013]
  - DR. DE LA PEÑA, Adolfo. *Adolfoneda.* [en línia] <http://adolfoneda.com/tetraciclina/> [consulta 15.10.2013]
  - JEZEBEL [en línia] <http://jezebel.com/great-news-its-safe-to-pop-most-pills-while-breastfee-1201094701> [consulta 5.11.2013]
  - LEARN GENETICS. Brine shrimp. The University of Utah. [en línia] <http://learn.genetics.utah.edu/content/gsl/foodweb/brine_shrimp/> [consulta 04.10.2013]

- MEDLINEPLUS [en línia] <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/spanish/druginfo/meds/> [consulta 20.08.2013] <http://www.nlm.nih.gov/medlineplus/pain.html> [consulta 04.08.2013]
- PÉREZ, Ángeles. *Efectos secundarios de los antiinflamatorios no esteroideos.* [en línia] <http://www.aegastro.es/sites/default/files/archivos/documento-grupo/Antiinflamatorios%20no%20esteroideos%20(AINEs).pdf> [consulta. 15.08.2013]
- STARFISH. *Echinoderms.* [en línia] <http://www.starfish.ch/reef/echinoderms.html> [consulta. 08.09.2013]
- THE FREE DICTIONARY. [en línia] <http://medical-dictionary.thefreedictionary.com/Analgesics> [consulta 13.08.2013]
- VADEMECUM [en línia] <http://www.vademecum.es/principios-activos-ibuprofeno-m01ae01> [consulta 04.09.2013] <http://www.vademecum.es/principios-activos-acetilsalicilico+acido-n02ba01>[consulta 04.09.2013] <http://www.vademecum.es/medicamento-dolalgial_1225> [consulta 04.09.2013] http://www.vademecum.es/principios-activos-clonixino+lisina-n02bg+m1 [consulta 05.09.2013] <http://www.vademecum.es/medicamento-cariban_ficha_626> [consulta 15.09.2013] <http://www.vademecum.es/medicamento-aspirina_298> [consulta 05.09.2013]
- WIKIPEDIA. Enciclopedia libre. [en línia] <http://es.wikipedia.org/wiki/Echinoidea> [consulta 08.09.2013] <http://es.wikipedia.org/wiki/Branqui%C3%B3podo>[consulta 05.10.2013]
- XTEC. *Equinoderms.* [en línia] <http://www.xtec.cat/~ccosta25/equinoderms.htm>[consulta 08.10.2013] <http://phobos.xtec.cat/ieselcairat/admin/themes/cairat/tiny_mce/plugins/ajaxfilemanager/uploaded/agarciro/Els%20equinoderms%20SEN.pdf> [consulta: 08.09.2013]

8. GLOSSARI

Aparell ambulacral: conjunt d'òrgans locomotors, sistema respiratori i sistema circulatori d'un equinoderm.

Apèndix: estructura anatòmica unida o contigua a una principal.

Artritis: inflamació de les articulacions òssies que consisteix en la degradació del cartílag, que protegeix l'articulació.

Branquiòpode: tipus d'invertebrats marins que viuen fixes en el substrat marí.

Citomegalovirus: virus de es relaciona amb els virus de la varicel·la i els de la mononucleosi infecciosa. Pot transmetre's mitjançant el contacte entre líquids corporals.

Embrió: organisme en desenvolupament, des de l'ou fins que s'han diferenciat tots els seus òrgans.

Esteroide: estructura lipídica que prové del colesterol, com les hormones lipídiques, la vitamina D, els àcids biliars...

Fetus: període de desenvolupament d'un organisme entre l'embrió i el part.

Gastròsquisi: defecte de naixement en la paret abdominal que fa que alguns òrgans, com els intestins, l'estómac i el fetge es desenvolupin fora del cos del fetus.

Hemorroides: venes inflamades al voltant de l'anus o a la part inferior del recte. Són comunes en les dones embarassades.

Hormones: missatgers químics del nostra cos que són transportats pel sistema circulatori i que estimulen i participen en diferents processos químics, com els metabòlics, per obtenir energia dels aliments. També participen en el creixement, la reproducció i els estats d'ànim.

Nervi: cordó compost per filaments i fibres nervioses que parteixen del cervell o de la medul·la espinal. Els nervis es distribueixen per tot el cos conduint els impulsos nerviosos.

Neurona: cèl·lula del sistema nerviós capaç de propagar un impuls nerviós a altres neurones.

Oòcit: cèl·lula sexual que es forma en els ovaris i que un cop fecundada donarà lloc al òvul.

Peu ambulacral: tub que sobresurt del cos dels equinoderms que participa en la locomoció, respiració, alimentació i excreció.

Plasma: component líquid de la sang en el qual es troben suspesos els glòbuls vermells, els glòbuls blancs i les plaquetes.

Rubèola: infecció causada per un virus que acostuma a ser lleu, excepte si és durant l'embaràs ja que pot causar l'avortament espontani i defectes de naixement.

Toxoplasmosi: malaltia causada per un paràsit. Afecta principalment a persones amb un sistema immunològic dèbil i a bebès de mares que la van contraure durant l'embaràs. Provoca lesions al cervell, als ulls i altres òrgans del fetus.

Zigot: cèl·lula resultant de la unió de dos gàmetes (un oòcit i un espermatozoide).

9. AGRAÏMENTS

Vull agrair a Francesc Camps de l'Escola del Mar de Badalona per donar-me els ous d'artèmia per poder realitzar l'experiment de la dosi letal i per haver-me explicat els procediments a seguir.

També a la meva família, per la seva ajuda en els moments que em quedava estancada, i en especial al meu pare, que em va ajudar a fer l'experiment de l'estudi de tres analgèsics en el desenvolupament dels eriçons de mar amb molta paciència, i al meu germà Marc, que em va acompanyar a Platja d'Aro a buscar els eriçons i me'ls va agafar.

Vull agrair també a tots els meus amics, que han estat una ajuda moral, m'han animat en moments de desesperació i m'han fet tirar endavant.

Finalment vull reconèixer, en especial, a Margarita Soriano, tutora d'aquest treball; li agraeixo tota la dedicació que hi ha posat i que n'ha fet possible la realització i la seva paciència i consells.

10. ANNEXOS

10.1. TAULA DE LA X_i^2

En aquesta taula k és el grau de llibertat i y el valor de probabilitat d'encert, que, havent escollit un percentatge del 95%, és 0,95.

k \ γ	0,005	0,01	0,025	0,05	0,1	0,25	0,5	0,75	0,9	0,95	0,975	0,99	0,995	0,999
1	0,000	0,000	0,001	0,004	0,016	0,102	0,455	1,323	2,706	3,841	5,024	6,635	7,879	10,828
2	0,010	0,020	0,051	0,103	0,211	0,575	1,386	2,773	4,605	5,991	7,378	9,210	10,597	13,816
3	0,072	0,115	0,216	0,352	0,584	1,213	2,366	4,108	6,251	7,815	9,348	11,345	12,838	16,266
4	0,207	0,297	0,484	0,711	1,064	1,923	3,357	5,385	7,779	9,488	11,143	13,277	14,860	18,467
5	0,412	0,554	0,831	1,146	1,610	2,675	4,352	6,626	9,236	11,070	12,833	15,086	16,750	20,515
6	0,676	0,872	1,237	1,635	2,204	3,455	5,348	7,841	10,645	12,592	14,449	16,812	18,548	22,458
7	0,989	1,239	1,690	2,167	2,833	4,255	6,346	9,037	12,017	14,067	16,013	18,475	20,278	24,322
8	1,344	1,647	2,180	2,733	3,490	5,071	7,344	10,219	13,362	15,507	17,535	20,090	21,955	26,124
9	1,735	2,088	2,700	3,325	4,168	5,899	8,343	11,389	14,684	16,919	19,023	21,666	23,589	27,877
10	2,156	2,558	3,247	3,940	4,865	6,737	9,342	12,549	15,987	18,307	20,483	23,209	25,188	29,588
11	2,603	3,054	3,816	4,575	5,578	7,584	10,341	13,701	17,275	19,675	21,920	24,725	26,757	31,264
12	3,074	3,571	4,404	5,226	6,304	8,438	11,340	14,845	18,549	21,026	23,337	26,217	28,300	32,909
13	3,565	4,107	5,009	5,892	7,042	9,299	12,340	15,984	19,812	22,362	24,736	27,688	29,819	34,528
14	4,075	4,660	5,629	6,571	7,790	10,165	13,339	17,117	21,064	23,685	26,119	29,141	31,319	36,123
15	4,601	5,229	6,262	7,261	8,547	11,037	14,339	18,245	22,307	24,996	27,488	30,578	32,801	37,697
16	5,142	5,812	6,908	7,962	9,312	11,912	15,339	19,369	23,542	26,296	28,845	32,000	34,267	39,252
17	5,697	6,408	7,564	8,672	10,085	12,792	16,338	20,489	24,769	27,587	30,191	33,409	35,718	40,790
18	6,265	7,015	8,231	9,391	10,865	13,675	17,338	21,605	25,989	28,869	31,526	34,805	37,156	42,312
19	6,844	7,633	8,907	10,117	11,651	14,562	18,338	22,718	27,204	30,144	32,852	36,191	38,582	43,820
20	7,434	8,260	9,591	10,851	12,443	15,452	19,337	23,828	28,412	31,410	34,170	37,566	39,997	45,315
21	8,034	8,897	10,283	11,591	13,240	16,344	20,337	24,935	29,615	32,671	35,479	38,932	41,401	46,797
22	8,643	9,543	10,982	12,338	14,042	17,240	21,337	26,039	30,813	33,924	36,781	40,289	42,796	48,268
23	9,260	10,196	11,689	13,091	14,848	18,137	22,337	27,141	32,007	35,172	38,076	41,638	44,181	49,728
24	9,886	10,856	12,401	13,848	15,659	19,037	23,337	28,241	33,196	36,415	39,364	42,980	45,559	51,179
25	10,520	11,524	13,120	14,611	16,473	19,939	24,337	29,339	34,382	37,652	40,646	44,314	46,928	52,620
26	11,160	12,198	13,844	15,379	17,292	20,843	25,337	30,435	35,563	38,885	41,923	45,642	48,290	54,052
27	11,808	12,879	14,573	16,151	18,114	21,749	26,336	31,528	36,741	40,113	43,195	46,963	49,645	55,476
28	12,461	13,565	15,308	16,928	18,939	22,657	27,336	32,620	37,916	41,337	44,461	48,278	50,993	56,892
29	13,121	14,257	16,047	17,708	19,768	23,567	28,336	33,711	39,087	42,557	45,722	49,588	52,336	58,301
30	13,787	14,954	16,791	18,493	20,599	24,478	29,336	34,800	40,256	43,773	46,979	50,892	53,672	59,703
35	17,192	18,509	20,569	22,465	24,797	29,054	34,336	40,223	46,059	49,802	53,203	57,342	60,275	66,619
40	20,707	22,164	24,433	26,509	29,051	33,660	39,335	45,616	51,805	55,758	59,342	63,691	66,766	73,402
45	24,311	25,901	28,366	30,612	33,350	38,291	44,335	50,985	57,505	61,656	65,410	69,957	73,166	80,077
50	27,991	29,707	32,357	34,764	37,689	42,942	49,335	56,334	63,167	67,505	71,420	76,154	79,490	86,661
60	35,535	37,485	40,482	43,188	46,459	52,294	59,335	66,981	74,397	79,082	83,298	88,379	91,952	99,607
70	43,275	45,442	48,758	51,739	55,329	61,698	69,335	77,577	85,527	90,531	95,023	100,425	104,215	112,317
80	51,172	53,540	57,153	60,392	64,278	71,145	79,334	88,130	96,578	101,879	106,629	112,329	116,321	124,839
90	59,196	61,754	65,647	69,126	73,291	80,625	89,334	98,650	107,565	113,145	118,136	124,116	128,299	137,208
100	67,328	70,065	74,222	77,930	82,358	90,133	99,334	109,141	118,498	124,342	129,561	135,807	140,169	149,449

Taula 10.1. Taula de valors de la x_i^2. Font: tutoria del treball.

10.2. ENQUESTA SOBRE ELS FÀRMACS TERATOGÈNICS

Edat: ☐ 0-20 anys ☐ 20-40 anys ☐ 40-60 anys ☐ 60-90 anys

Sexe: ☐ Home ☐ Dona

1. Saps què són els fàrmacs teratogènics? Valora-ho puntuant-ho de l'1 (poc) al 4 (molt).

   ☐ 1 ☐ 2 ☐ 3 ☐ 4

2. Què és un fàrmac teratogènic?

   ☐ Fàrmac que és perjudicial pel sistema digestiu.
   ☐ Fàrmac que s'utilitza per tractar els dolors de cap.
   ☐ Fàrmac que, si es pren durant el període d'embaràs, pot provocar malformacions en el fetus.
   ☐ Fàrmac utilitzat per tractar urticàries.

3. Has sentit a parlar del cas de la Talidomida?

   ☐ Sí ☐ No

4. En el cas que l'anterior pregunta sigui afirmativa, què és la Talidomida?

   ☐ Fàrmac comercialitzat durant els anys 50 i 60 que va provocar un gran augment de nounats amb malformacions.
   ☐ Dona asiàtica que va morir per causa d'un medicament pel mal de cap.
   ☐ Fàrmac revolucionari utilitzat per tractar les migranyes.
   ☐ Fàrmac que es dóna als pacients amb inflamació de l'apèndix.

5. Sabries dir quins d'aquests fàrmacs és el que es recepta a les dones embarassades perquè no té cap risc de teratogènesi?

   ☐ Paracetamol
   ☐ Ibuprofè
   ☐ Tetraciclina (antibiòtic)
   ☐ Aspirina

6. Si ets una dona i has tingut fills, vas prendre algun medicament durant l'embaràs?

☐ Sí ☐ No

7. En cas afirmatiu, el medicament era receptat per un metge?

☐ Sí ☐ No