

## ANTIHISTAMINICOS Y EMBARAZO

### IV. EFECTOS EMBRITOTOXICOS DE LA MEPIRAMINA

Dr. PLUTARCO NARANJO y Dra ENRIQUETA DE NARANJO  
Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Central y  
Laboratorios "Life", Quito.

En trabajos anteriores hemos demostrado que dos antihistamínicos: la clorfeniramina<sup>1</sup>,<sup>2</sup> y la difenidramina<sup>3</sup>, son capaces de provocar efectos tóxicos en el feto, en dosis que no provocan ningún trastorno selectivo evidente en las madres embarazadas, cosa que se ha observado también con otras drogas<sup>4-7</sup>.

Continuando con esta serie de investigaciones, a fin de establecer si antihistamínicos de diferente estructura son capaces de producir tales efectos embriotóxicos o es un fenómeno relacionado sólo con una determinada estructura química, se ha ensayado la mepiramina como representante de un tercer grupo de antihistamínicos. Efectivamente, el átomo que sirve de puente de unión de la cadena alquilamínica, por un lado y por otro, de los anillos cíclicos, permite dividir a los antihistamínicos en tres grupos fundamentales: en unos,

como en la clorfeniramina, corresponde a carbono, en otros, como en la difenidramina, corresponde a oxígeno y en el tercer grupo, como en la mepiramina, corresponde a nitrógeno. En el presente trabajo, se describen los resultados obtenidos en una serie de ensayos efectuados bajo el mismo diseño experimental que en el caso de la clorfeniramina y de la difenidramina<sup>2, 3</sup>.

### MATERIALES Y METODOS

Las experiencias se efectuaron en ratonas blancas jóvenes que aún no se habían embarazado y cuyo peso promedio, a la iniciación de la experiencia fue de 19 ± 0,68 gm. y cuya edad osciló entre 28 a 30 días.

Una vez seleccionadas por edad y peso se formaron grupos de cuatro hembras y un macho adulto, debidamente probado en su capacidad re-

productora. Tan pronto fue fecundada una hembra, lo que se verificó por la presencia del tapón espermático en la vagina, se le sometió al tratamiento con el antihistamínico poniendo a disposición de los animales una solución de mepiramina (Nacantorgán), en vez de agua pura a fin de que los animales bebieran esta solución, diariamente. El resto de la técnica sobre estudio de la evolución del embarazo, abortos o partos, etc., es la misma seguida en trabajos anteriores, <sup>1-3</sup> en los cuales se encuentra descrita en detalle.

## RESULTADOS

1. **Evolución del embarazo:** En la figura 1, que reproduce de los trabajos anteriores <sup>1-3</sup>, puede observarse la evolución de parto normal de los animales testigos. El aumento de peso fue, especialmente evidente, durante la última semana de embarazo y el parto se produjo alrededor del 21º día. En el mismo diagrama se representa también la disminución de pe-

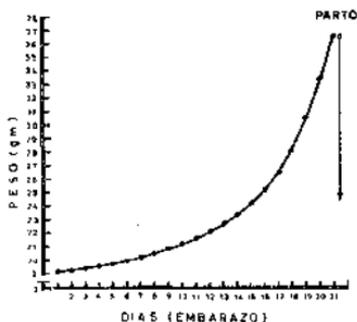


Fig. 1.—Embarazo normal. Evolución del peso de las madres normales.

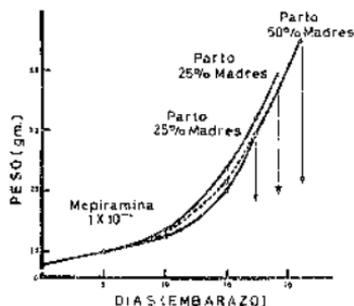


Fig. 2.—Embarazo bajo tratamiento con mepiramina. Evolución del peso de las madres embarazadas cuando en vez de agua bebieron una solución de mepiramina a la concentración  $1 \times 10^{-4}$ .

so de la madre inmediatamente después del parto y el alumbramiento.

La evolución del embarazo de las hembras que fueron tratadas con mepiramina, se representa en los diagramas de las Fig. 2, 3 y 4. El diagrama de la Fig. 2 corresponde a la concentración de mepiramina de  $1 \times 10^{-4}$ . El 50% de las madres tuvieron parto prematuro, de los cuales el 25 por ciento dió a luz a los 17 días y el otro 25% a los 19 días de embarazo. El otro 50% de madres alcanzó un peso promedio muy ligeramente inferior al de los hembras testigo (Tabla 1) y dieron a luz a término.

Con la concentración  $5 \times 10^{-4}$  (Fig. 3), el 50% de las madres tuvieron partos prematuros mientras el otro 50% de hembras dieron a luz en forma aparentemente tardía, es decir entre el 24 y 25º día de iniciado el tratamiento. Este parto pseudo tardío se explica por las posibles reabsorciones de embriones o aborto den-

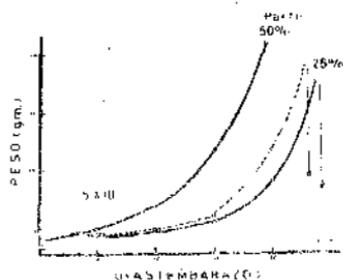


Fig. 3.—Embarazo bajo tratamiento con mepiramina. Evolución del peso de las ratonas preñadas cuando bebieron la solución de mepiramina a la concentración  $5 \times 10^{-3}$ .

Ho de la primera semana de embarazo seguida inmediatamente por una nueva fecundación. Puede verse en el diagrama que para los grupos de estas hembras se registró una disminución de peso entre el 4º y el 7º día del primer embarazo.

Finalmente, con la concentración del  $1 \times 10^{-3}$  (Fig. 4), el 25% de hembras tuvo parto pseudo, tardío,

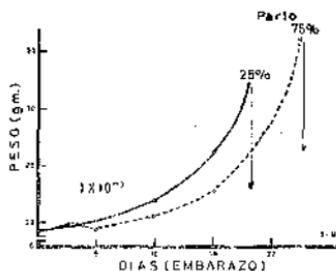


Fig. 4.—Embarazo bajo tratamiento con mepiramina. Evolución del peso de las ratonas preñadas cuando bebieron una solución de mepiramina a la concentración  $1 \times 10^{-3}$ .

con disminución inicial de peso, entre el 3º y el 6º día de embarazo.

Estos resultados confirman los hallazgos de las experiencias anteriores<sup>1,2</sup>, especialmente el relacionado con el diferente grado de tolerancia que las ratonas presentan frente a los diferentes antihistamínicos y en el caso presente, frente a la mepiramina. Las hembras más tolerantes lo-

T A B L A I

PESO DE LAS RATONAS ANTES Y DESPUES DEL PARTO O EL ABORTO

TRATAMIENTO	A TERMINO (*) (gm.)	DESPUES DEL PARTO O ABORTO (gm.)	DIFERENCIA (gm.)
Agua (testigos)	36,93 ± 1,88	24,99 ± 0,91	14,95
Mepiramina			
$1 \times 10^{-4}$	36,16 ± 1,87	23,96 ± 0,93	12,20
$5 \times 10^{-4}$	34,82 ± 1,64	24,20 ± 0,88	10,62
$1 \times 10^{-3}$	35,00 ± 1,72	25,20 ± 0,87	9,80

(\*) Peso a término en caso de embarazo normal o peso máximo alcanzado antes del aborto.

gran llegar a término, aún con un peso ligeramente disminuido, en comparación de las hembras normales, mientras que las menos tolerantes, abortan o reabsorben los embriones durante los primeros días de embarazo, quedando la hembra apta para una inmediata fecundación con lo cual vuelve a preñarse y este segundo embarazo alcanza una evolución más prolongada, terminando en parto prematuro. Un tercer grupo, de tolerancia intermedia, evoluciona normalmente durante los días de embarazo y llega a dar parto prematuro.

Indiferentemente del peso alcanzado hasta la víspera del parto, como puede verse en la Tabla I, el peso con el que quedó la madre después del parto, sea parto a término o prematuro, fue aproximadamente igual para los 3 grupos de dosis lo que indica que la droga, en las dos utilizadas,

afectó muy poco a la madre. En cambio, la diferencia de peso de las madres antes y después del parto fue proporcionalmente menor a mayor dosis de droga, lo que indica que los efectos embriotóxicos fueron mayores mientras mayor fue la dosis de droga administrado a la madre.

**H. Caracteres de las crías al momento del nacimiento:** En la Tabla II se presentan algunos de los caracteres de las crías al momento del nacimiento. El número de crías fue inferior a mayor dosis de mepiramina. Con la concentración  $1 \times 10^{-4}$  el promedio de crías, por madre, de 6,7 fue muy semejante al correspondiente a las hembras testigo, que es de 6,9. En cambio, para las concentraciones mayores, este número disminuyó progresivamente, lo que se debió, con mucha probabilidad, de acuerdo a los

T A B L A I I

NUMERO Y CONDICIONES DE LAS CRIAS CUANDO LAS MADRES BEBIERON DURANTE EL EMBARAZO, UNA SOLUCION DE MAPIRAMINA

TRATAMIENTO	Total crías	PROMEDIO		PROPORCION %	
		Crías parto	Peso (gm.)	Machos	Hembras
Agua Nestlé	327	6,9 ± 0,5 (*)	1,45 ± 0,16	52,4	47,6
Mepiramina $1 \times 10^{-4}$	68	6,7 ± 0,6	1,43 ± 0,15	55,6	44,4
$5 \times 10^{-4}$	62	6,8 ± 0,7	1,36 ± 0,12	58,7	41,3
$1 \times 10^{-3}$	58	5,6 ± 0,4	1,28 ± 0,12	65,3	34,7

(\*) Error estándar.

ensayos preliminares, a reabsorciones de algunos embriones, durante los primeros días del embarazo. El promedio de peso de las crías al momento del nacimiento fue también inversamente proporcional a la concentración de la solución de mepiramina, administrada a las madres. Con la concentración  $1 \times 10^{-4}$ , el peso alcanzado fue de 1,43 gr. que es muy semejante al de las crías normales (1,45 gm.). En cambio, el peso de las crías cuyas madres bebieron soluciones más concentradas de mepiramina, fue inferior (Tabla II).

La proporción de crías, de acuerdo al sexo no fue igual ni al grupo testigo ni entre los diferentes grupos de tratamiento. En el grupo testigo, hay un ligero predominio de machos con 2,4% más que de hembras. En cambio, entre las crías provenientes de madres que bebieron la mepiramina

se apreció un marcado predominio del sexo masculino. Efectivamente, para la concentración  $1 \times 10^{-4}$ , el 55% de crías fueron machos, frente a 44,4% de hembras, proporción que aumentó en favor de los machos para la concentración  $1 \times 10^{-3}$ , llegando los machos al 65,3% del total de las crías.

**III. Mortalidad y supervivencia:** En el numeroso grupo de animales testigos, como puede verse en la Tabla III, no hubo mortalidad prenatal, todas las crías nacieron con vida. En los grupos de tratamiento tampoco hubo mortalidad prenatal con las 2 primeras concentraciones de mepiramina y hubo, en cambio, el 6,8% de mortalidad prenatal en el grupo que recibió el antihistamínico a la concentración de  $1 \times 10^{-3}$ . La mortalidad durante las 60 horas después del parto, fue mayor en los grupos de trata-

TABLA III

MORTALIDAD DE LAS CRIAS CUANDO SUS MADRES BEBIERON DURANTE EL EMBARAZO, UNA SOLUCION DE MAPIRAMINA

TRATAMIENTO	Total crías	MORTALIDAD (%)			% Suprv. <sup>4</sup>
		Prenatal <sup>1</sup>	Perinatal <sup>2</sup>	Infantil <sup>3</sup>	
Agua (testigos)	327	0	4,1	9,1	86,8
Mepiramina					
$1 \times 10^{-4}$	68	0	7,4	19,1	73,5
$5 \times 10^{-4}$	62	0	11,3	22,6	66,1
$1 \times 10^{-3}$	58	8,6	23,6	40,8	27,0

1 Nacidos muertos. Todos pesaron menos de 1,1 gm.

2 Se ha considerado como período "perinatal" hasta 60 horas después del parto.

3 Se ha considerado como "mortalidad infantil", la cual se produjo entre 60 horas y 40 días de edad.

4 Posterior a los 40 días.

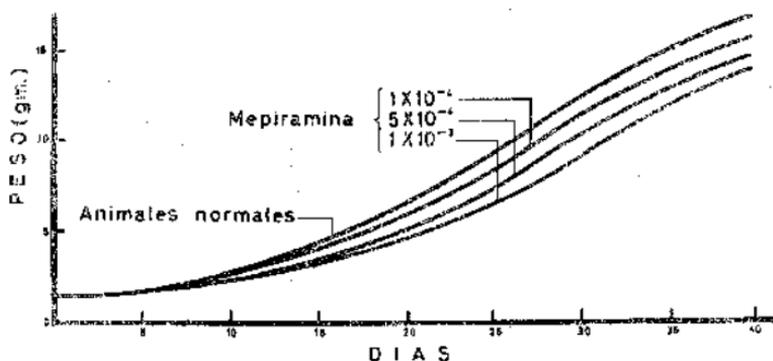


Fig. 5.—Evolución del peso de las crías. Aumento del peso de las crías durante los primeros 40 días de vida extraterina.

miento que entre las crías normales. La mortalidad fue proporcionalmente mayor a mayor concentración de la droga. Algo semejante sucedió con la mortalidad que hemos denominado "infantil", que va desde las 60 horas hasta los cuarenta días de edad. Aún para la concentración menor:  $1 \times 10^{-4}$ , la mortalidad infantil fue superior a la observada entre las crías normales. Fue todavía más alta la mortalidad para las concentraciones mayores. El número de crías que sobrevivieron al período de 40 días de estudio fue por consiguiente, inversamente menor a la mayor concentración de la droga. Las diferencias entre el número de sobrevivientes normales y los sometidos al tratamiento de mepiramina a las concentraciones de  $5 \times 10^{-4}$  y  $1 \times 10^{-3}$ , son estadísticamente significativas a un nivel de 0,01.

En algunas de las crías que nacieron muertas, se observó como se había ya notado en trabajos anteriores<sup>1,2</sup>, con la clorfeniramina y la dife-

nidramina, la presencia de neumoperitoneo, muy evidente. Los fetos fueron al ponerlos en el agua y al clavarles una aguja hipodérmica en la pared abdominal, se desinfectaron y luego se hundieron en el agua.

IV. **Desarrollo:** al Peso: Las curvas de aumento de peso, durante los primeros 40 días, se encuentran en el diagrama de la Fig. 5. El peso final a los 44 días, antes de ser sacrificados para estudios patológicos, se encuentran en la Tabla IV. El peso de las crías bajo tratamiento con la mepiramina fue inferior al de los animales testigo. En crías correspondientes a la menor concentración del antihistamínico, es decir  $1 \times 10^{-4}$ , alcanzaron un peso final 10 — 15% menor que el de los testigos. A mayor concentración de la droga el peso fue proporcionalmente menor. Además, mientras que en los animales normales el macho alcanzaba un peso mayor, aproximadamente 15% más que

T A B L A I V  
ALGUNOS ASPECTOS DEL DESARROLLO  
P E L A J E Y P E S O

TRATAMIENTO	Cubierto de pelo <sup>a</sup> (días)	PESO A LOS 44 DIAS		OBSERVACIONES
		Hembras	Machos	
Agua Mosquitos	10	17,85 ± 1,03	20,83 ± 1,82	Pelaje uniforme, brillante.
Mequitrimina				
1 x 10 <sup>-4</sup>	10,7	15,92 ± 1,18	17,83 ± 2,02	Pelaje poco brillante. A las 24 horas, 1 con neuropepitónes.
5 x 10 <sup>-4</sup>	10,7	14,93 ± 1,32	15,92 ± 1,62	Pelo escaso sin brillo. A las 24 horas, dos con neuropepitónes.
1 x 10 <sup>-3</sup>	10,6	13,22 ± 1,42	13,39 ± 1,21	Idem, dermatosis descamativa; 3 murieron con neuropepitónes; 1 nació con hematomas.

<sup>a</sup> Día en que aparecen ya cubiertos completamente de pelo. Color uniformemente blanco.

la hembra, en las crías sometidas a tratamiento con los antihistamínicos, mientras más alta fue la concentración, y por consiguiente la dosis, los pesos de machos y hembras tendieron a igualarse.

b) Piel y pelaje: En los animales normales al décimo día del nacimiento se les encontró ya completamente cubiertos de un pelo fino, sedoso y brillante, los animales aparecían de un color uniformemente blanco. Los animales bajo tratamiento con las 3 concentraciones de mequitrimina, aunque al décimo día aparecieron tam-

bién cubiertos de pelo, éste fue menos abundante, sobre todo de los que recibieron la dosis mayor del antihistamínico, además el pelaje fue progresivamente menos brillante y en los que fueron tratados con la mequitrimina a la concentración de  $1 \times 10^{-3}$ , apareció un cuadro de dermatosis exfoliativa, con la piel seca, frágil y fácilmente fisurable.

c) Desarrollo sexual y de los órganos de los sentidos: Algunos de los datos relacionados con el desarrollo se enlistan en la Tabla V. En cuanto al desprendimiento del pabe-

T A B L A V  
ALGUNOS ASPECTOS DEL DESARROLLO  
ORGANOS DE LOS SENTIDOS Y VAGINA

TRATAMIENTO	Día del desprendim. pabellón oreja <sup>1</sup>	Ojos	DÍA QUE SE ABREN <sup>2</sup>	
			Conductos audit. externos	Vagina
Aigua (testigos)	4,5	14,5	12,5	34
	(4 a 5) <sup>3</sup>	(14 a 15)	(12 a 13)	(33 a 35)
Mepiramina				
1 x 10 <sup>-4</sup>	4,5	16,3	12,7	35,0
5 x 10 <sup>-4</sup>	4,5	16,4	13,2	39,0
1 x 10 <sup>-3</sup>	4,6	16,8	14,0	40,0

1. Día en el cual el pabellón de la oreja aparece completamente independizado del resto de la piel, y la oreja aparece erecta.
2. Día en el que abren por primera vez los ojos y aparece abierto al exterior el conducto auditivo y la vagina.
3. Límites de variación.

Hón de la oreja del resto de la piel de la cabeza, no hubo mayor diferencia entre los animales testigos y los animales sometidos al tratamiento anti-histamínico. En cambio, la apertura de los ojos y del conducto auditivo externo, se retrasó en los animales sometidos a tratamiento, y ese retraso fue mayor sobre todo en la apertura del conducto auditivo externo, cuando la dosis de la droga fue mayor.

La apertura del conducto vaginal que, en los animales normales se produce alrededor del 34º día, se retrasó en las crías sometidas a tratamiento con mepiramina, en aquellas corres-

pondientes a las concentraciones 1 x 10<sup>-3</sup> y 1 x 10<sup>-4</sup>.

Estos diferentes datos revelan que, en general, los animales sometidos a tratamiento tienen un crecimiento más lento y un desarrollo retardado.

### DISCUSION

Los datos descritos revelan que dentro de los límites de concentraciones utilizadas, las ratonas madres no presentaron trastornos de carácter tóxico durante el período de tratamiento que correspondió al período del embarazo y la lactancia. En cambio, los embrio-

nes, fetos, recién nacidos y animales jóvenes de hasta 44 días de vida post-uterina, sufrieron evidentes efectos tóxicos, que se manifestaron por reabsorciones de algunos embriones, partos prematuros, peso inferior de los crías al nacer, en comparación a las crías normales; elevada mortalidad perinatal infantil así como menor crecimiento y desarrollo hasta el 44º día de edad.

Todos estos resultados indican que la mepiramina ejerce efectos tóxicos selectivos sobre los embriones y los animales jóvenes. Esta nueva serie de experiencias confirman también el hallazgo efectuado en las dos series experimentales anteriores <sup>8,9</sup>, consistente en que a mayor dosis del antihistamínico, hay una mayor disminución de hembras, por camada, con el consiguiente predominio de machos; cosa que se explicaría por una reabsorción selectiva de embriones correspondientes a hembras.

Comparativamente, entre los tres antihistamínicos estudiados, la clorfeniramina es la droga que ofrece mayor efecto embriotóxico, a tal extremo que cuando se trató a los animales con la concentración  $1 \times 10^{-3}$  no fue posible que se produzca la fecundación o que, si producida ésta, evolucione el embarazo. Sigue en capacidad embriotóxica, la difenidramina y finalmente la mepiramina. Desde luego, entre estas dos últimas drogas, las diferencias no son cuantitativamente muy grandes, pero cualitativamente se manifiestan, especialmente en que, bajo tratamiento con difenidramina, el número de crías, por parto y el peso de éstas es menor en tanto que es

mayor la mortalidad pre y perinatal, en comparación con la mepiramina.

El efecto embriotóxico no guarda relación con el efecto tóxico de la misma droga, en animales adultos; pues mientras en los adultos <sup>8,9</sup> tanto la difenidramina como la mepiramina son más tóxicas que la clorfeniramina, en los embriones y fetos, fue la clorfeniramina la que produjo más efectos deletéreos.

Tampoco el efecto embriotóxico guardaría relación con la potencia antihistamínica de la droga, pues la mepiramina <sup>8,10,11</sup> siendo más potente que la difenidramina, es menos tóxica que ésta.

## R E S U M E N

Siguiendo la misma técnica utilizada, en trabajos previos, para estudiar el efecto embriotóxico de la clorfeniramina (Clorotrimatón) y la difenidramina (Benadryl), en el presente trabajo se estudió la embriotoxicidad de la mepiramina (Neogantorgan).

Se encontró que cuando a las ratonas preñadas se les dejó beber una solución de mepiramina, en vez de agua pura, se produjeron efectos embriotóxicos a partir de la concentración  $1 \times 10^{-4}$ .

Los efectos embriotóxicos se manifestaron por disminución del número de crías por parto, debido a reabsorciones, menor peso de las recién nacidas, mayor mortalidad perinatal y de animales jóvenes y desarrollo retrasado. A mayor dosis el efecto embriotóxico fue mayor.

Comparativamente entre las tres drogas, los efectos embriotóxicos fueron mayores con la clorfeniramina y decrecientemente menor con la difenhidramina y la mepiramina. Dichos efectos serían independientes de la toxicidad en el adulto así como también de la potencia antihistamínica.

### S U M M A R Y

Using the same technique employed in previous works to study the embryotoxic effects of chlorpheniramine (Chlortrimeton) and diphenhydramine (Banadril), such effects were studied for mepyramine (Necatergan).

It was found that when pregnant mice were allowed to drink a solution of mepyramine instead of pure water, toxic effects on the embryos and fetuses were observed when the concentration of the antihistamine was at least of  $10^{-4}$ . On the mothers were not observed toxic effects up to the concentration  $10^{-8}$ .

The embryotoxic effects consisted in decrease of the number of animals per litter due to reabsorption of embryos, diminished weight of the offspring, higher perinatal mortality, higher mortality and delayed development of the youngsters. With higher doses more intense embryotoxic effects were observed.

Among the three antihistamines, comparatively, the highest embryotoxic effects were produced by chlorpheniramine, less intense by diphenhydramine and the lowest by mepyramine. Such effects would be inde-

pendent from toxicity in adult animals as well as independent of the antihistamine potency of the compounds.

### REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.—DE NARANJO, E. y NARANJO, P.: Antihistamínicos y embarazo. I. Efecto Tóxico de la clorfeniramina, Rev. Ecuat. Med. y Cienc. Biol. 3 (Nº 3): 195, 1965.
- 2.—DE NARANJO, E. y NARANJO, P.: Antihistamínicos y embarazo. II. Toxicidad selectiva en el feto. Rev. Ecuat. Med. y Cienc. Biol. 3 (Nº 4): 199, 1965.
- 3.—DE NARANJO, E. y NARANJO, P.: Antihistamínicos y embarazo. III. Efectos Embriotóxicos de la difenhidramina, Rev. Ecuat. Med. y Cienc. Biol. 4 (Nº 4): 199, 1966.
- 4.—NARANJO, P.: *Manejo de Farmacología*, 300 p. Edit. Universitaria, Quito, 1965.
- 5.—FRIEND, D. G.: Drugs and the fetus. Qlin. Pharmacol. & Therap. 4: 141, 1963.
- 6.—BAKER, J. B.: The effects of drugs on the fetus. Pharmacol. Rev. 12: 37, 1960.
- 7.—MARTONI, L.: Tossicità potenziale di comuni medicinali nell'età neonatale. Rassegna Clinico-Scient. 12: 329, 1962.
- 8.—NARANJO, P. y BANDA E.: Studies of the combined action of some antihistaminic agents. An. Allergy, 11: 699-716, 1953.
- 9.—JIDSON, B.: Antihistamine drugs. Chem. Rev., 47: 367, 1950.
- 10.—GOODMAN, L. S. and GILMAN, A.: *The Pharmacological Basis of Therapeutics*, 3 Ed. Macmillan Co., New York, 1965.
- 11.—ROCHA e SILVA, M.: *Fundamentos da Farmacologia*. Ed. Guanbara, Rio de Janeiro, 1967.