

ANTIHISTAMINICOS Y EMBARAZO

II. Toxicidad selectiva en el feto

Dra. ENRIQUETA DE NARANJO y Dr. PLUTARCO NARANJO

*Laboratorios "Life" y Departamento de Farmacología,
Universidad Central, Quito*

West¹, en un trabajo comparativo, demostró que mientras drogas como la guanetidina, la aminoguanidina, la dietilamida del ácido lisérgico y los derivados de ésta, en las dosis empleadas en su experiencia, no alteraban el curso del embarazo de las ratas ni producían alteraciones en el feto, varios antihistamínicos ensayados, como el Aprobit y la prometazina (fenotiazínicos), la mepiramina y la ciproheptadina, especialmente el primero, provocaban efectos tóxicos selectivamente sobre el feto produciéndose, reabsorción de algunos fetos, aborto o expulsión de fetos muertos.

Numerosos investigadores²⁻⁷ han demostrado que muchas drogas, ya sea por la incapacidad del feto para metabolizarlas o ya por la ausencia del mecanismo renal de eliminación u otras causas, son más tóxicas, selectivamente, en el feto que en la madre.

En el primer trabajo de esta serie de estudios (de Naranjo y Naranjo)⁸, encontramos que la clorfeniramina admi-

nistrada en el agua de bebida, en concentraciones menores que 1×10^{-4} , a las ratonas embarazadas, no modificaba el curso del embarazo, en tanto que en concentraciones mayores, alteraba la evolución del embarazo con probables reabsorciones fetales aborto y parto prematuro.

El presente trabajo estuvo destinado a estudiar las condiciones de las crías al momento del parto y su evolución hasta la edad adulta.

MATERIALES Y METODOS

El procedimiento experimental adoptado es el mismo descrito en el trabajo anterior⁸, al cual se agregó el estudio de los animales recién nacidos, en sus características externas, peso, sexo, curva de crecimiento de los sobrevivientes e investigación en las hembras, de la apertura de la vagina y del apareamiento del estro.

La determinación del sexo, en el re-

cién nacido, por lo general fue fácil, cuando hubo duda, se confirmó ya sea por la autopsia en los fetos muertos o cuando maduraron, en el caso de las crías que nacieron vivas.

La investigación del estro se efectuó mediante estudio citológico del material absorbido de la vagina mediante una fina pipeta, a partir de la quinta semana de edad y con intervalos de tres días.

En los últimos tres días del embarazo fue preciso una minuciosa vigilancia de las ratonas, a fin de examinar a las crías tan pronto nacían (lo cual ocurrió con mayor frecuencia durante la noche), pues las madres tienden a devorar las crías si éstas nacen muertas o muy pequeñas. Si el feto expulsado pesa menos de 1 gm. la regla es que sea devorado por la madre, primero en su tren posterior y luego en el anterior. En ocasiones, especialmente en fetos más avanzados, no es devorada la cabeza. En los casos en que no hubo certeza de que la madre había ya devorado algunas crías, se descartó dicho animal del grupo en estudio.

La madre después del parto continuó bebiendo la solución de clorfeniramina, al igual que las crías cuando ya pudieron beber. El control se prolongó hasta la octava semana, es decir, hasta la época que, normalmente, llegan ya a la adultez.

El presente estudio se refiere a las concentraciones de clorfeniramina de 1×10^{-4} , 5×10^{-4} y 1×10^{-3} y los respectivos grupos de animales testigos.

RESULTADOS

1) *Número de crías, peso y sexo.*— Los resultados numéricos se encuentran en la Tabla I. En las hembras normales, el promedio de crías en el primer parto, fue de $6,6 \pm 0,5$. En las que bebieron la solución del antihistamínico, disminuyó el número de crías por cada madre y dicha disminución fue mayor a mayor dosis de la droga. En la concentración 10^{-3} no fue posible conocer el número de fetos, pues en ningún caso llegó el embarazo a término. Las madres avanzaron, aproximadamente, hasta la mitad del embarazo y luego perdieron bruscamente el peso adicional, probablemente por aborto. Excepcionalmente se encontraron restos de fetos devorados. En la mayoría de casos, la madre ingirió completamente a los fetos.

El peso promedio de los ratones recién nacidos normales, de madre primípara fue de $1,42 \pm 0,16$ gm. El peso de los recién nacidos de madres que bebieron el antihistamínico fue, en relación a la dosis, progresivamente menor.

La proporción de recién nacidos machos, de madres normales, fue del 52,4%. Este predominio del sexo masculino, muy ligero en animales normales, fue bastante marcado entre las crías cuyas madres habían bebido el antihistamínico, siendo mayor la proporción de machos, mientras mayor fue la dosis de la droga.

2) *Mortalidad y supervivencia.*— Los resultados numéricos se encuen-

Tabla I

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

Tratamiento	N*	Promedio		Proporción	
		Crías/ parto	Peso/ cría gm.	Machos	Hembras
Agua (testigos)	297	6,6 ± 0,5**	1,42 ± 0,16	52,4	47,6
Clorfeniramina 1×10^{-4}	73	6,1 ± 0,6	1,33 ± 0,16	60,2	39,8
„ 5×10^{-4}	61	5,1 ± 0,6	1,21 ± 0,14	64,8	35,2
„ 1×10^{-3}	?	Aborto o reab- sorción	?	?

N* Número total de crías de cada uno de los grupos de madres en estudio.

** Error standard.

tran en la Tabla II. En el grupo de crías normales, todas nacieron vivas y hubo, dentro de las primeras 60 horas de vida extrauterina, una mortalidad de sólo el 4,4%. Los recién nacidos con peso inferior a 1,2 gm. fueron poco viables, y son los que murieron dentro del mencionado lapso.

En cambio, en el caso de las hembras que recibieron la clorfeniramina, hubo crías que nacieron muertas, en proporción mayor, mientras mayor fue la dosis de la droga. No fue posible establecer con cuánta antelación al parto habían muerto dichas crías, sin embargo, a juzgar por el peso y grado de desarrollo, la muerte debió haberse producido, en la mayoría de los casos, sólo dentro de las últimas 48 horas.

La mortalidad dentro de las 60 horas de vida extra uterina fue, así mismo alta, como también la que se produjo durante los 40 días siguientes. Como consecuencia, el número de sobrevivientes que llegaron a la edad adulta fue muy inferior al del grupo de crías normales e inversamente proporcional a la dosis del antihistamínico, las diferencias fueron estadísticamente significativas a un nivel de 0,01.

3) *Otros efectos tóxicos.*—Se observó que entre 10 a 20% de las crías de madres que habían sido tratadas con clorfeniramina presentaban un cuadro patológico muy particular, y que nunca se había observado en crías normales. Consistió en un fuerte abombamiento del abdomen debido a la pre-

Tabla II

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

Tratamiento	Total crías	letalidad			% sobrevivencia ⁴
		Prenatal ¹	Perinatal ²	Infantil ³	
Agua (testigos)	297	0	4,4	11,1	86,5
Clorfeniramina 1×10^{-4}	73	13,3	36,6	26,8	23,3
„ 5×10^{-4}	61	30,0	38,5	17,5	18,0
„ 1×10^{-3}	?	Aborto o reabsorción			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 que se produce a partir de las 60 horas del nacimiento, hasta 40 días.
4. Posterior a los 40 días del nacimiento.

sencia de gas, a presión, dentro de la cavidad peritoneal. Al perforar la pared abdominal, que tiene el aspecto de una delgada y transparente lámina en tensión, con una aguja hipodérmica se desinfló el abdomen y si a estas crías se les ponía en agua flotaban aún sobreagregándoles un peso adicional. En las observaciones efectuadas, pero simplemente con lupa, no se ha podido constatar perforación ni del diafragma ni de los intestinos. Tampoco se ha podido investigar la naturaleza del gas intra abdominal, ni el mecanismo de producción de este "neumoperitoneo".

Fetos normales extraídos por cesárea, a los 19 días del embarazo, no flotaron en el agua, en cambio los animales recién nacidos normales, después que hubieron respirado, flotaron en el

agua y sólo agregando un peso de 30 mg. a cada uno, consiguióse el que se hundan.

Aquellos fetos con "neumoperitoneo" se hundieron añadiéndoles un peso de 200 mg. a cada uno.

Las crías que nacieron con este cuadro patológico estuvieron ya muertas al nacer o murieron dentro de las 6 primeras horas de vida extra uterina.

Otra alteración bastante evidente y que aparece en un 30 a 40% de los sobrevivientes es la relacionada con el sistema piloso y la piel en general. Las crías de madres que han bebido el antihistamínico, presentan el pelo ralo, especialmente en la cara, y no tiene ese aspecto blanco casi brillante del ratón normal. La piel es más seca y plegadiza, todo lo cual, agregado al menor

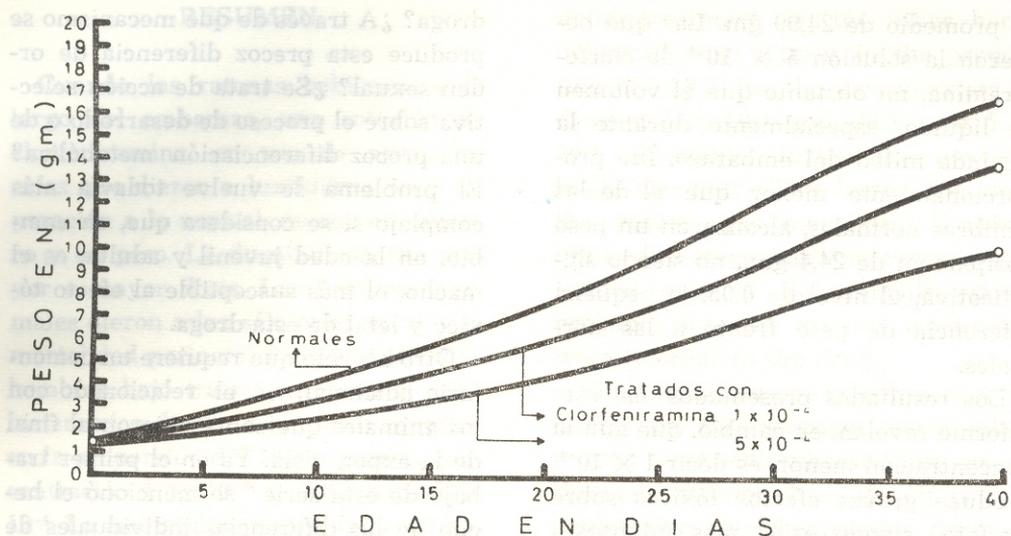


FIG. 1.—EVOLUCION DEL PESO

Aumento del peso de las crías sometidas al tratamiento con clorfeniramina, en comparación con un grupo testigo.

desarrollo corporal le da la apariencia de la llamada "runt disease" o enanismo homo-antigénico.

4) *Evolución de los sobrevivientes.*—El aumento de peso, hasta las 7 semanas de edad, se encuentra en los diagramas de la figura 1. Como puede observarse, los ratones cuyas madres bebieron la solución del antihistamínico y luego ellos mismos bebieron la droga, alcanzaron pesos inferiores a los animales de control. Mayor fue la dosis de droga, menor el peso alcanzado, con la circunstancia que la proporción de menor peso, en comparación al grupo testigo fue semejante durante el período de lactancia que cuando las crías bebieron, libremente, la droga.

En cuanto al desarrollo sexual de las hembras se encontró que, la vagina que es imperforada al nacer y en las crías

normales se abre entre los 28 y 35 días de edad, se abrió recién entre los 42 y 50 días de edad.

El primer estro, en las crías normales se produjo, poco después de la apertura de la vagina, entre los 35 y 38 días de edad. En las hembras sometidas a tratamiento, el estro se inició entre los 56 y 60 días de edad.

DISCUSION

En el primer trabajo de esta serie⁸ se había demostrado que la clorfeniramina, aun a la concentración de 5×10^{-4} no provocaba efectos tóxicos evidentes sobre la madre. Si se considera, por ejemplo el peso, las hembras normales que comenzaron la experiencia con un peso promedio de 19,12 gm., después del parto quedaron con un pe-

so promedio de 24,99 gm. Las que bebieron la solución 5×10^{-4} de clorfeniramina, no obstante que el volumen de líquido, especialmente durante la segunda mitad del embarazo, fue proporcionalmente menor que el de las hembras normales, alcanzaron un peso postpartum de 24,4 gm., no siendo significativa, al nivel de 0,05, la pequeña diferencia de peso frente a las normales.

Los resultados presentados en este informe revelan, en cambio, que aun la concentración menor, es decir 1×10^{-4} , produce graves efectos tóxicos sobre los fetos, siendo éstos más intensos a mayor concentración que equivale a mayor dosis, a tal punto que con la concentración de 1×10^{-3} , no sólo hay reabsorción de fetos o aborto y en ningún caso fetos a término. Tanto si se considera la mortalidad prenatal como la supervivencia, dentro de los primeros días de vida extra uterina, es evidente el intenso efecto tóxico de la droga sobre los fetos, pues frente a un 4,4% de mortalidad de recién nacidos de madres normales, la mortalidad total, con la concentración 1×10^{-4} fue del 50% y subió al 68,5% con la concentración 5×10^{-4} .

El problema del gran predominio del número de machos sobre el de las hembras, en el total de crías que dieron a luz las hembras que bebieron el antihistamínico es sumamente intrigante. Quizá lo más probable es que hubo reabsorción selectiva de embriones femeninos, lo cual debe ocurrir con más frecuencia dentro de los primeros 10 días del embarazo. ¿Cómo actúa la

droga? ¿A través de qué mecanismo se produce esta precoz diferencia de orden sexual? ¿Se trata de acción selectiva sobre el proceso de desarrollo o de una precoz diferenciación metabólica? El problema se vuelve todavía más complejo si se considera que, en cambio, en la edad juvenil y adulta, es el macho, el más susceptible al efecto tóxico y letal de esta droga.

Otro aspecto que requiere un comentario adicional, es el relacionado con los animales que sobrevivieron al final de la experiencia. Ya en el primer trabajo de esta serie⁸ se mencionó el hecho de las diferencias individuales de tolerancia a la droga y comportamiento de la población de ratonas estudiadas, que permitía pensar en posibles diferencias genéticas. Las experiencias con las crías, en cierto sentido, confirman la posibilidad de diferencias genéticas. Todas las crías que sobrevivieron pertenecieron a madres que demostraron mayor tolerancia a la droga: no se alteró el ciclo estral, copularon dentro de las 48 horas del apareamiento; alcanzaron los pesos más altos en el grupo y dieron a luz a los 21 días del apareamiento. Por otra parte, las crías por sí mismas, demostraron también, frente a las otras que sobrevivieron pocos días, su individual tolerancia a la droga, pues pudieron continuar su desarrollo biológico, aunque retrasado, en comparación a las normales, mientras continuaban bajo el tratamiento con la droga; las otras sucumbieron ya por el efecto tóxico durante la vida intrauterina o por el efecto tóxico durante la vida extra uterina.

RESUMEN

Cuando las ratonas bebieron, a lo largo del embarazo, una solución de clorfeniramina, en vez de agua, las crías que dieron a luz fueron en comparación a lo normal, menor en número y en peso. La disminución fue mayor a mayor dosis. Las hembras normales dieron a luz sólo crías vivas y la mortalidad perinatal fue del 4,4%. Las hembras bajo tratamiento con el anti-histamínico dieron a luz fetos muertos en la proporción del 13,3% para la concentración 1×10^{-4} y 30% para 5×10^{-4} . La mortalidad dentro de las 60 horas siguientes fue muy alta, mayor a mayor dosis. La supervivencia de crías hasta la edad adulta, fue muy reducida. Las crías que, sobrevivieron, quizá por razones genéticas, presentaron tolerancia a la droga.

Como en las madres, particularmente a la concentración 1×10^{-4} no se evidencia ningún efecto tóxico, se concluye que la clorfeniramina produce efectos nocivos más selectivamente sobre los embriones y fetos.

SUMMARY

When female mice had to drink a solution of chlorpheniramine, an antihistaminic compound, instead of water they delivered litters in reduced number and weight in comparison with normal offsprings. Such reduction was proportional to dose. Normal pregnant animals delivered only alive litters and the perinatal mortality was 4.4%. Mice

under treatment, on the other hand, delivered dead fetuses in the proportion of 13.3% for the concentration of drug of 1×10^{-4} and 30.0% for 5×10^{-4} . Mortality during the next 60 hours was high. The larger the dose the higher was mortality. Survival until adult stage was very reduced and limited only to the animals which, probable due to genetic conditions, were tolerant to the drug.

Since there was no evidence of toxic effects on the pregnant mice, when treated with chlorpheniramine up to the concentration 1×10^{-4} , it is concluded that chlorpheniramine develops a selective toxicity on embryos and fetuses.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1) WEST, G. B.: Drugs and rat pregnancy. *J. Pharm. & Pharmacol.* 14: 328, 1962.
- 2) NARANJO, P.: Manual de Farmacología, 300 pp. Edit. Universitaria, Quito, 1965.
- 3) FRIEND, D. G.: Drugs and the fetus. *Clin. Pharmacol. & Therap.* 4: 141, 1963.
- 4) BAKER, J. B.: The effects of drugs on the foetus. *Pharmacol. Rev.* 12: 37, 1960.
- 5) MARTONI, L.: Tossicità potenziale di comuni medicinali dell' età neonatale. *Rassegna Clinico-Scient.* 12: 329, 1962.
- 6) POULSON, E., y ROBSON, J. M.: Effect of phenelzine and some related compounds on pregnancy and on sexual development. *J. Endocrin.* 30: 205, 1964.
- 7) NARROD, S. A., WILK, A. L., y KING, C. T. G.: Metabolism of meclizine in the rat. *J. Pharm. & Exper. Therap.* 147: 380, 1965.
- 8) NARANJO, E. y NARANJO, P.: Antihistamínicos y embarazo. I. p.: Efecto tóxico de la clorfeniramina. *Rev. Ecuat. Med. y Cienc. Biol.* 3: 135, 1965.