ANTIHISTAMINICOS Y EMBARAZO

III. EFECTOS EMBRIOTOXICOS DE LA DIFENIDRAMINA

Dr. PLUTARCO NARANJO y Dra. ENRIQUETA DE NARANJO

Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, Universidad Central y Laboratorios «Life», Quito.

La mayoría de las drogas son capaces de provocar efectos deletéreos en los fetos[1], no solamente cuando se administran en dosis tóxicas a las madres gestantes, sino también como ha sido analizado por Friend[2] y otros[9-4], cuando se administran en dosis que para la madre no resultan tóxicas, es decir, la mayoría de las drogas actúan como embriotóxicas selectivas. Algunas drogas, además, administradas en las dosis y especies animales apropiadas y durante el embarazo en períodos críticos, pueden producir efectos teratogénicos.

Estos efectos se deben principalmente a: 1) varios sistemas enzimáticos particularmente los que intervienen en el proceso llamado "conjugación" de las drogas (como glucoronoconjugación, sulfoconjugación, etc.), aún no se encuentran desarrollados en el feto; 2) el feto no tiene la posibilidad de la eliminación por vía renal y está sujeto a una acción más prolongada de las drogas; y 3) el metabolismo del feto, es cuantitativo y cualitativamente distinto de aquel del adulto; en el feto, está destinado a satisfacer las necesidades de una activa citogénesis[5].

En trabajos anteriores[6-7] demostramos que la clorfeniramina ejercía efectos embriotóxicos cuando a las ratonas embarazadas se las obligaba a tomar soluciones de esta droga en vez de agua pura. Tales efectos eran evidentes desde la concentración 1×10^4. En cierta forma tales resultados confirmaban los de otros autores[8-10].

En el presente trabajo se describen los resultados obtenidos con otro antihistamínico, la difenidramina, en una serie de experiencias muy semejantes a las efectuadas con la clorfeniramina.

MATERIALES Y METODOS

Las experiencias se efectuaron en ratonas blancas, jóvenes, de un peso promedio 19,12 ± 0,75 gm. y de 28 a 30 días de edad. A partir de esta edad se les sometió al tratamiento con el antihistamínico, poniendo una solución de difenidramina en vez de agua pura, a fin de que los animales bebieran esta solución, diariamente.

La técnica de investigación fue exactamente la misma seguida en trabajos anteriores[6-7] ,en los cuales se encuentra descrita, en detalle.

RESULTADOS

I. **Evolución del Embarazo:** En el diagrama de la Fig. 1 se representa el aumento de peso de las hembras normales, que bebieron agua y sirvieron de grupo testigo. Puede observarse rápido aumento de peso durante la última semana del embarazo. El parto se produjo alrededor del 21° día de embarazo. En el mismo diagrama se representa también la disminución de peso de la madre por la expulsión de crías, placentas y flúidos orgánicos.

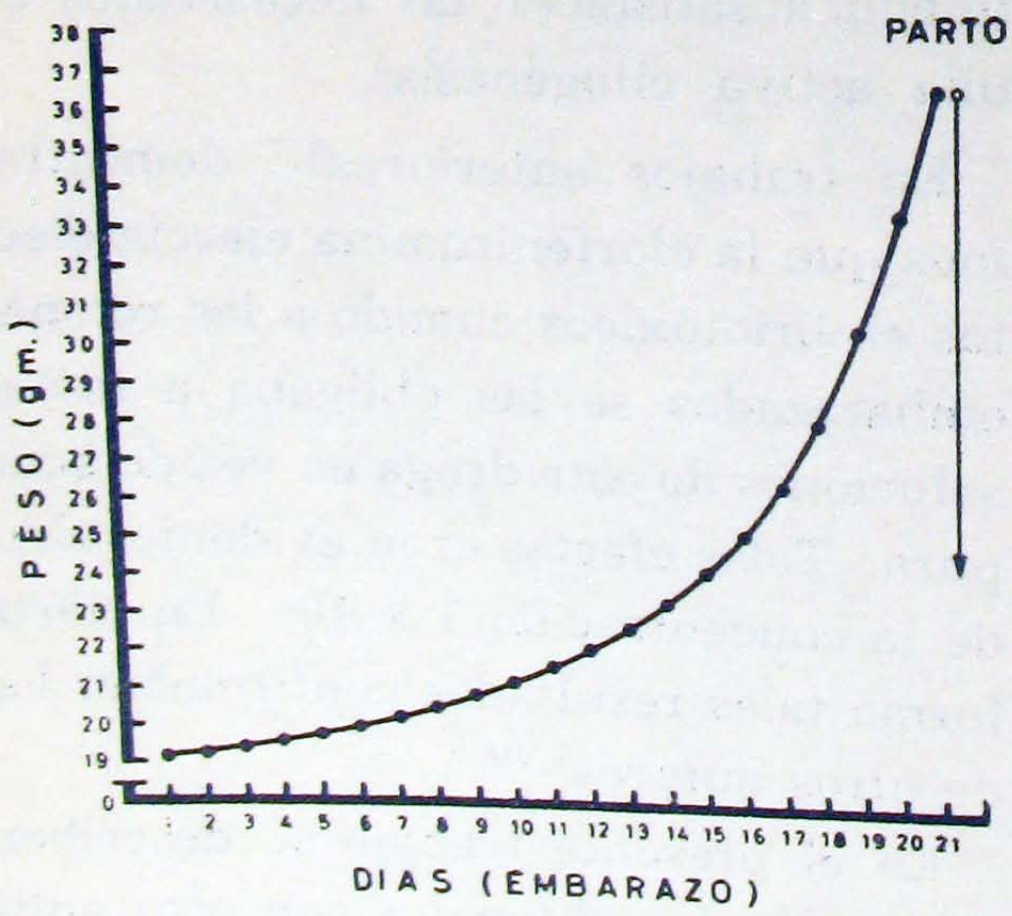

FIGURA 1

Embarazo normal. Evolución del peso de madres normales.

La evolución del peso de las madres que bebieron soluciones de difenidramina, se encuentra en los diagramas de las Fig. 2-4. En la Fig. 2 se representan los resultados obtenidos con la concentración 1 x 10^4. El 25% de las madres aunque no alcanzaron el peso normal (Tabla I), dieron a luz al 20° día del embarazo, mientras el 75% de las madres aunque alcanzaron un poco más de peso, tuvieron un parto prematuro entre el 17° y 18" día del embarazo.

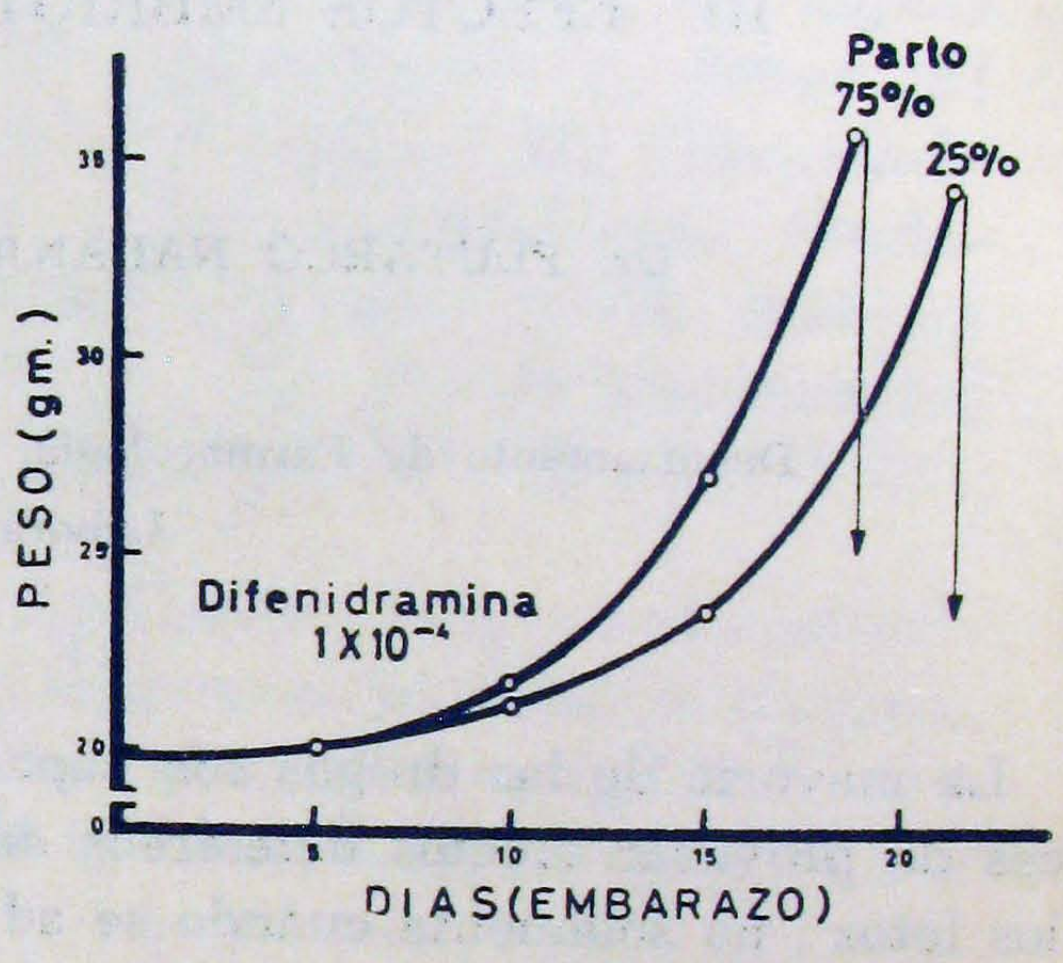

FIGURA 2

Embarazo bajo tratamiento con difenidramina. Evolución del peso de las madres embarazadas cuando en vez de agua bebieron una solución de difenidramina a la concentración 1 x 10^{-4}.

En el grupo de hembras tratadas con difenidramina a la concentración 5 x 10^4, de nuevo, varias de ellas, equivaliendo al 50% del total, dieron a luz

Tabla I

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

Tratamiento	Peso (gm.) A término[1] (gm.)	Después del parto o aborto	Diferencia (gm.)
Agua (testigos)	36,93 ± 1,88[2]	25,99 ± 0,91	11,95
Difenidramina			
1×10^{-4}	35,82 ± 1,83	24,42 ± 0,91	11,50
5×10^{-4}	34,93 ± 1,72	24,53 ± 0,87	10,40
1×10^{-3}	33,45 ± 1,21	24,42 ± 0,83	9,03

1 = Peso a término, en caso de embarazo normal o peso máximo alcanzado antes del aborto.
2 = Error estándar.

hacia el 20° día del embarazo mientras el otro 50% tuvo un parto prematuro.

Las ratonas tratadas con el antihistamínico a la concentración 1×10^{-3}, pueden subdividirse en 3 grupos, de acuerdo a la evolución del embarazo. El 25% de las hembras tuvieron un parto muy prematuro o abortaron, mientras el 50% de ellas alcanzó hasta el 20 o 21° día de evolución, pero sin llegar al peso normal a término, mientras el otro 25% dio a luz al 30° día de la iniciación del tratamiento antihistamínico, con la circunstancia de que el peso de las hembras disminuyó entre el 8° y 10° día de evolución, lo que, como hemos visto en trabajos anteriores[6-7] corresponde a reabsorción de fetos o aborto seguida inmediatamente de una nueva fecundación.

Estos resultados, como ha sido analizado en trabajos anteriores[6-7], revelan la diferente tolerancia de las ratonas

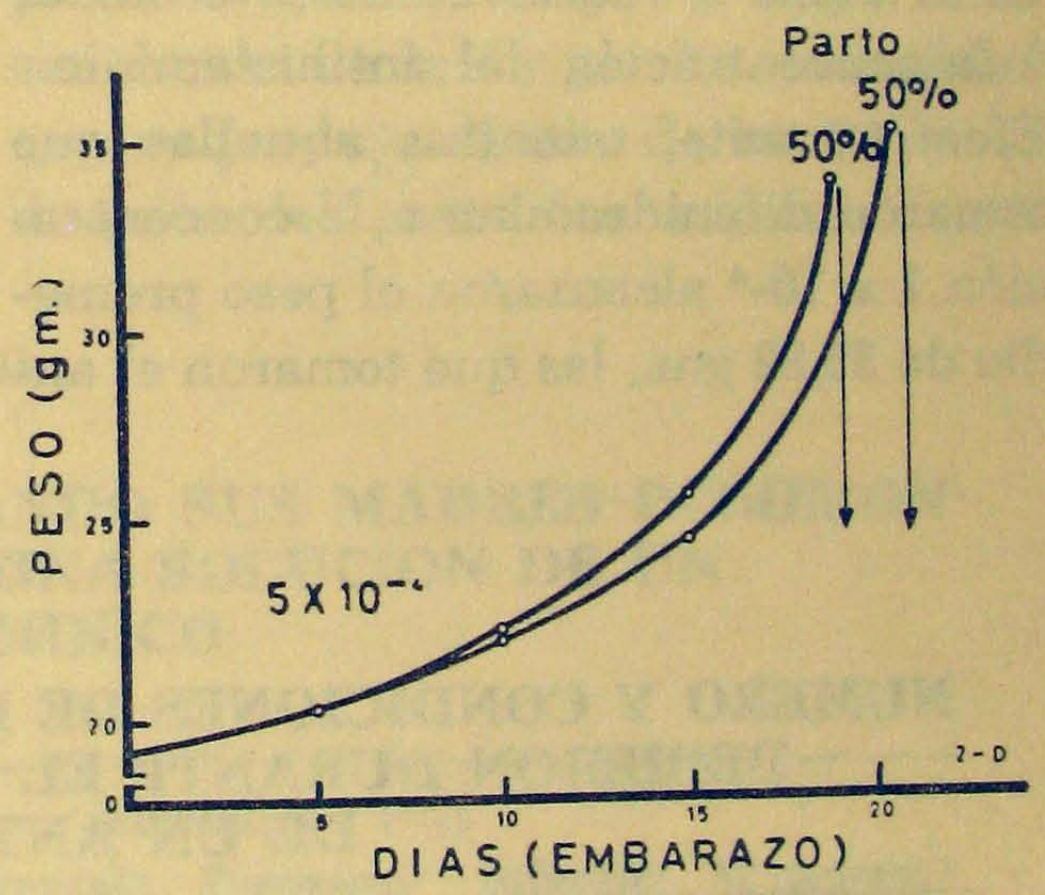

FIGURA 3
Embarazo bajo tratamiento con difenidramina. Evolución del peso de las ratonas preñadas, cuando bebieron la solución de difenidramina a la concentración 5×10^{-4}.

al antihistamínico. Efectivamente, mientras unas tienen menor tolerancia y abortan o tienen partos prematuros, las otras tienen una mayor tolerancia y pueden llegar a término.

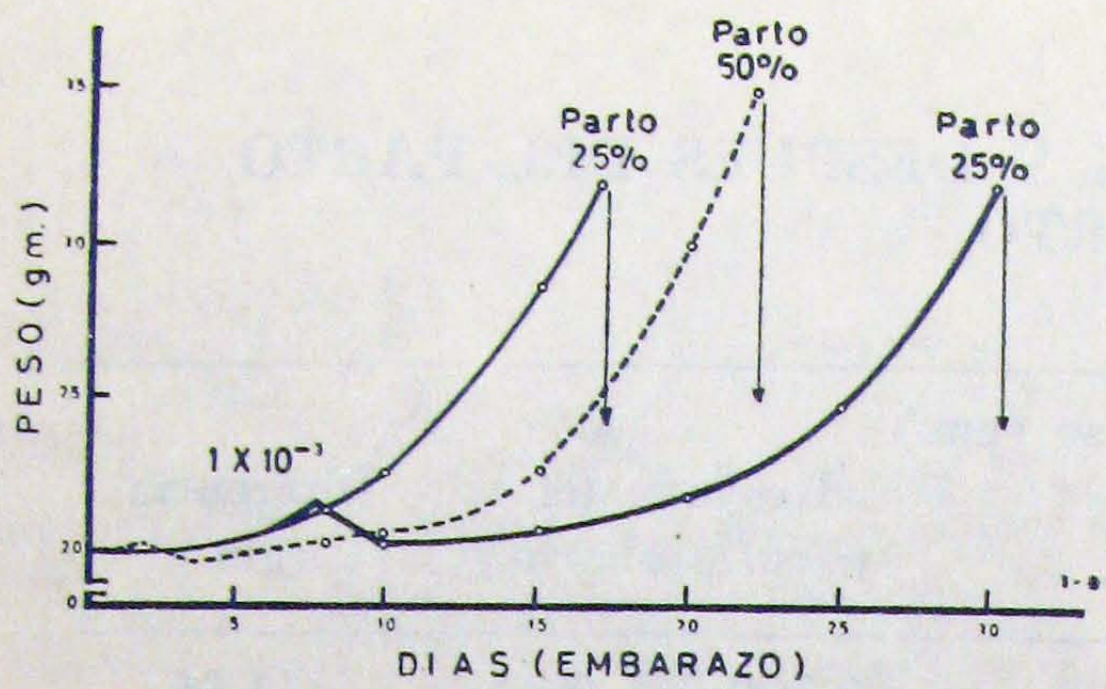

FIGURA 4

Embarazo bajo tratamiento con difenidramina. Evolución del peso de las madres cuando bebieron la solución de difenidramina a la concentración 1 x 10-^{3} (parte superior del diagrama) y 5 x 10-^{3} (parte inferior).

El peso promedio de las hembras al momento del parto, como puede verse en la Tabla I, fue inversamente menor a la concentración del antihistamínico. Efectivamente, mientras aquellas que tomaron difenidramina a la concentración 1 x 10-^{4} alcanzaron el peso promedio de 35,82 gm., las que tomaron el antihistamínico a la concentración de 1 x 10-^{3}, llegaron sólo a 33,45 gm. En cambio, el peso de todas estas madres después del parto, en promedio estuvo entre 24,4 gm. y 24,5 gm., lo que indica, como puede verse en la última columna de la Tabla I, que la disminución del peso, en la evolución del embarazo no afectó a las madres sino al producto de la concepción.

II. **Caracteres de las crías al momento del nacimiento:** En la Tabla II se presentan los datos relacionados con el número de crías, el peso y la proporción de machos y hembras. El promedio de crías por madre, para la concentración de difenidramina 1 x 10-^{4}, es muy semejante al obtenido en las hembras testigos que bebieron agua. Para las hembras que bebieron concentraciones mayores, el número tendió a disminuir, cosa que, de acuerdo a verificaciones post-morten, se debe a reabsorción de algunos embriones. El pro-

Tabla II

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

Tratamiento	Total crías	Promedio Crías parto	Promedio Peso (gm.)	Proporción % Machos	Proporción % Hembras
Agua (testigos)	327	6,9	1,45	52,4	47,6
Difenidramina					
1 x 10-^{4}	73	6,7	1,41	58,0	42,0
5 x 10-^{4}	53	6,0 ± 0,5	1,28 ± 0,11	56,6	43,0
1 x 10-^{3}	51	5,2 ± 0,5	1,12 ± 0,12	63,0	37,0

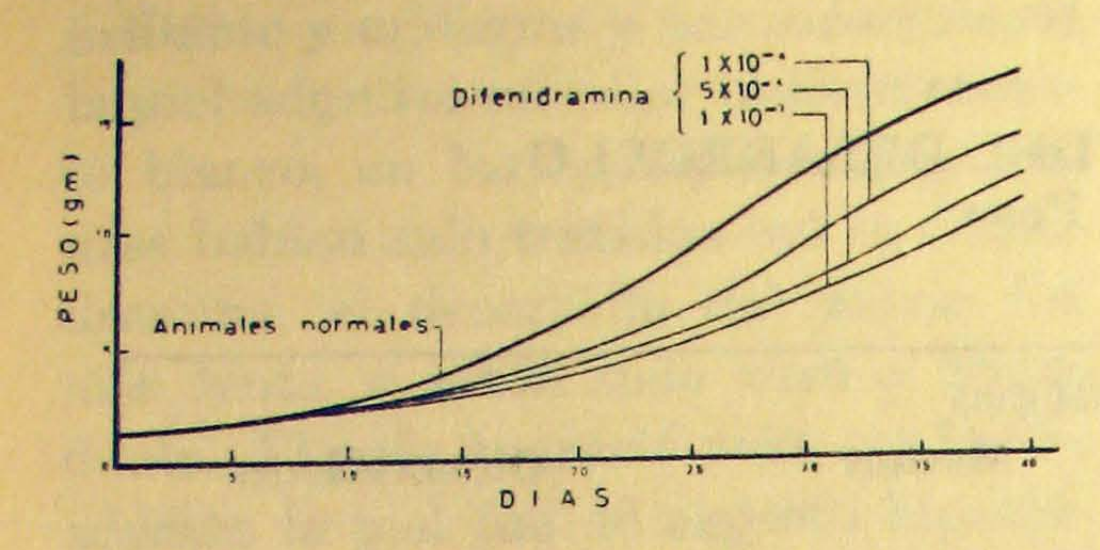

FIGURA 5

Evolución del peso de las crías... Aumento del peso de las crías durante los 40 primeros días de vida extrauterina.

medio de peso de las crías fue inversamente menor a la concentración de antihistamínicos bebido por la madre, es decir que cuando las madres bebieron la concentración menor (1×10^{-5}), las crías alcanzaron un peso cercano al normal, mientras que cuando bebieron concentraciones mayores como 1×10^{-3} alcanzaron pesos inferiores, en el caso concreto siendo de 1,2 gm. por cría. La proporción de machos, en relación a las hembras, fue mayor a mayor concentración de dosis del antihistamínico. En las hembras normales, se observó que el número de crías del sexo masculino es ligeramente superior al del sexo femenino. En aquellas que reciben antihistamínicos, esta proporción tiende a ser cada vez mayor en proporción a la mayor dosis administrada de los antihistamínicos.

III. **Mortalidad y supervivencia:** Los resultados numéricos se encuentran en la Tabla III. En el grupo testigo no hubo mortalidad prenatal, en cambio que en los tres grupos de tratamiento con difenidramina, hubo mortalidad prenatal, que fue mayor a mayor concentración de la droga. La mortalidad que se produjo dentro de las 60 horas después del parto fue asimismo muy

Tabla III

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

Tratamiento	Total crías	Mortalidad (%) Prenatal[1]	Perinaral[2]	Infantil[3]	% superv.[4]
Agua (testigos)	327	0	4,1	9,1	86,8
Difenidramina					
1×10^{-4}	73	3,5	14,2	9,1	73,2
5×10^{-4}	53	4,8	18,7	5,8	70,7
1×10^{-3}	51	19,5	39,2	23,6	17,7

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 produjo entre 60 horas y 40 días de edad.
4. Posterior a los 40 días.

Tabla IV

ALGUNOS ASPECTOS DEL DESARROLLO
Pelaje y Peso

Tratamiento	Cubiertos de pelo* (días)	Peso a los 44 días: Hembras	Peso a los 44 días: Machos	Observaciones
Agua (testigos)	10	17,85 ± 1,03	20,83 1,82	Pelaje uniforme, brillante.
Difenidramina				
1 x 10-⁴	11,3	15,63 ± 1,21	15,84 1,38	Pelo escaso, sin brillo, dermatosis descamativa.
5 x 10-⁴	11,7	16,21 ± 1,42	16,32 1,83	Idem. Cuatro crías con neumoperitoneo.
1 x 10-³	11,8	12,00 ± 1,21	12,70 1,11	Idem. Cuatro nacen muertos y 6 tienen neumoperitoneo.

superior en los grupos tratados con la difenidramina y proporcionalmente mayor a la mayor concentración de la droga. Algo semejante sucedió con la mortalidad hasta los 40 días de edad. En consecuencia, los sobrevivientes que llegaron a la edad adulta, alcanzaron un porciento, cada vez menor, mientras mayor fue la concentración de la droga utilizada en las madres. Con la concentración más alta, es decir 1 x 10-³, apenas el 17% de las crías alcanzaron la edad adulta. Las diferencias son estadísticamente significativas a un nivel de 0,01. Es de anotarse que, algunos de los fetos que nacieron muertos, presentaron neumoperitoneo sumamente acentuado.

IV. **Desarrollo.** a) Peso y pelaje: El aumento de peso de las crías hasta los 40 días de edad, puede observarse en el diagrama de la Fig. 4 así como las cifras correspondientes al 44° día de edad, en la Tabla IV. El peso alcanzado por las crías, fue inferior al de los animales normales, con diferencias estadísticamente significativas y un peso promedio inversamente proporcional a la concentración de la difenidramina. Hay que anotar, además, que mientras en los animales normales, el macho alcanza, en la edad adulta, un peso superior al de las hembras, en las crías tratadas con antihistamínicos, esta diferencia en peso tiende a disminuir, hasta anularse, en relación a una mayor concentración de droga utilizada.

El aspecto de la piel y del pelaje, se diferencia también de los animales normales. Mientras en el animal normal a los 10 días la piel estuvo ya completamente cubierta de pelo, fino, sedoso,

brillante y uniforme y por consiguiente la piel adquirió un color uniformemente blanco, en los animales cuyas madres habían sido tratadas con la difenidramina, el desarrollo del pelaje fue más lento y sobre todo menos abundante. El pelo apareció ralo, sin brillo, además la piel fue de aspecto hipotrófico, seca y plegadiza, como si se tratara de piel envejecida. En algunos animales, sometidos a la concentración mayor del antihistamínico, hubo además descamación. El aspecto de estos animales, sobre todo los correspondientes a las concentraciones mayores, fue de una cierta forma de enanismo.

b) **Desarrollo sexual y de los órganos de los sentidos.** Al nacer el animal, en el caso de la hembra, la vagina no está aún abierta al exterior. La perforación se produce espontáneamente entre el 33″ y el 35° día de la vida extrauterina. En las crías tratadas con la difenidramina, la apertura de la vagina se produjo al 42° día para las que estuvieron tratadas con la concentración de 1 x 10-^{4}, mientras en las crías que recibieron concentraciones mayores, la apertura no se produjo hasta el 44° día, momento en el cual fueron las crías sacrificadas para otros estudios de carácter anatomopatológico.

En la Tabla V se presentan también los resultados sobre el momento de la apertura de los ojos, del conducto auditivo externo y relacionado con el desarrollo del pabellón de la oreja, fijando como punto final de observación, el día en el que la oreja se independizó completamente del resto de la piel y adquirió la posición erecta. La apertura de estos orificios y el desarrollo del pabellón de la oreja, se retrasó también en aquellas crías tratadas con el antihistamínico y este retraso fue mayor a mayor concentración de la droga.

Tabla V

ALGUNOS ASPECTOS DEL DESARROLLO
Organos de los sentidos y vagina

Tratamiento	Día del desprendim. pabellón oreja[1]	Día que se abren[2] Ojos	Conducto audit. externo	Vagina
Agua (testigos)	4,5	14,5	12,5	34
Difenidramina	(4 a 5)[3]	(14 a 15)	(12 a 13)	(33 a 35)
1 x 10-^{4}	5,6	16,3	14,4	42,5
5 x 10-^{4}	5,5	17,0	14,5	44,0[4]
1 x 10-^{3}	5,5	19,0	15,0	44,0

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 que abren por primera vez los ojos o aparece abierto al exterior el conducto auditivo o la vagina.
3. Límites de variación.
4. A los 44 días se sacrificaron, para otros estudios.

DISCUSION

Los resultados descritos demuestran que la difenidramina administrada a ratonas primíparas a lo largo del embarazo, hasta la concentración de 1 x 10^{-3} provoca muy escasos efectos deletéreos sobre la madre. Asimismo, en forma semejante a lo observado en trabajos anteriores[6-7], relacionados con la clorfeniramina, la tolerancia individual de las madres ante la difenidramina varía, con la circunstancia de que las crías de madres más tolerantes al antihistamínico, son también aquellas que mejor soportan los efectos tóxicos de la droga e inversamente las crías de hembras poco tolerantes, son las que sucumben en los primeros días después del nacimiento o si sobreviven alcanzan los pesos menores y un grado de desarrollo muy inferior al normal.

En cambio, los efectos tóxicos aún de la concentración inferior utilizada en esta serie de experiencias 1 x 10^{-4}, es evidente en los embriones y fetos. Reabsorción de embriones, el menor peso de las crías, retardo en el crecimiento y en el desarrollo, la mortalidad pre y postnatal, etc., demuestran que la difenidramina ejerce efectos embriotóxicos bastante selectivos.

Si se comparan los resultados obtenidos con la difenidramina, con aquellos correspondientes a la clorfeniramina[6-7], se encuentra que la difenidramina ejerce efectos embriotóxicos más intensos que otro antihistamínico.

El predominio, en las series experimentales, de las crías de sexo masculino sobre las de femenino es parecido al que se observó ya en la investigación con clorfeniramina, por consiguiente nos remitimos a los comentarios efectuados en dicho trabajo[7].

RESUMEN

Se investigó el posible efecto embriotóxico de la difenidramina en ratonas blancas primigestas, a las cuales se les obligó a tomar soluciones del antihistamínico en vez del agua pura. Las hembras bebieron, ad-libitum, dichas soluciones durante todo el embarazo y período de la lactancia. Se ensayaron concentraciones de 1 x 10^{-4} a 1 x 10^{-3}.

A mayor concentración de droga un menor número de madres alcanzaron a llegar a término, produciéndose en muchas de ellas el parto prematuro. Con la concentración 1 x 10^{-3}, en el 25% de las madres se produjo el aborto entre los 8 y 10 días del embarazo. El peso promedio al que llegaron las madres antes del parto, fue inferior a lo normal y menor a mayor concentración de dosis. En cambio, el peso con el que quedaron las madres después del parto y puerperio, fue bastante semejante para las diferentes concentraciones de la droga, cosa que revela que la difenidramina ejerció muy escaso efecto tóxico sobre las madres.

El promedio de crías por parto y por madre, fue inferior cuando las madres fueron tratadas con el antihistamínico. Esta disminución fue inversamente proporcional a la concentración de la droga. El peso de las crías, al nacer fue asimismo progresivamente inferior en relación a la mayor concentración de la difenidramina. La mortalidad tanto prenatal como post-natal, fue mayor

que en las crías de madres normales y por otra parte directamente proporcional a la concentración de la droga. El desarrollo hasta 44 días después del nacimiento, fue inferior al normal en las crías tratadas con los antihistamínicos, siendo más retrasado el desarrollo en aquellos grupos correspondientes a las mayores concentraciones. Todo ésto revela que la difenidramina ejerce efectos embriotóxicos.

SUMMARY

The possible embryotoxic effects of diphenhydramine was studied in young female white mice. Animals were permitted to drink solution of diphenhydramine **at-libitum**, instead of water and the effects on the mothers, the pregnancy and the offspring was studied. The drug was administered in concentrations between 1×10^{-4} to 1×10^{-3}.

With the concentration of 1×10^{-4} mothers reached a slightly inferior weight at the end of pregnancy, as were their offspring when delivered, in comparison with the controls. The proportion of offspring surviving up to 44 days was less than the normal. With more concentrated solutions, these effects were more accentuated: there was reabsorption of the embryos; abortion and premature parturitions in which case the small offspring were devoured by the mothers, and when parturition occurred after a full term pregnancy, the offspring were of less weight than the controls, presented pathological signs, and had a survival rate at the end of the 44 days period of only 17.7%.

There was also a retardation in the development of the organs: opening of the eyes, of the external auditory meatus, etc., but of most concern, was the development of the vagina. In addition, there were alterations of the skin and fur.

These results reveal that diphenhydramine (Benadryl) produced a more selective toxic effects on the embryo or fetus than in the adult animal.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

1.—NARANJO, P.: Manual de Farmacosología, 300 p. Edit. Universitaria, Quito, 1965.

2.—FRIEND, D. G.: Drugs and the fetus. Clin. Pharmacol. & Therap. 4: 141, 1963.

3.—BAKER, J. B.: The effects of drugs on the foetus. Pharmacol. Rev. 12: 37, 1960.

4.—MARTONI, L.: Tossicitá potenziale di comuni medicamenti dell' etá neonatale. Rassegna Clinico-Scient. 12: 329, 1962.

5.—NARANJO, P.: Tiempo biológico y envejecimiento. Revista (Casa Cult. Ecuat). 23: 295, 1962.

6.—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.

7.—DE NARANJO, B. y NARANJO, P.: Antihistamínicos y embarazo. II. Toxicidad selectiva en el feto. Rev. Ecuat. Med. y Cienc. Biol., 3 (Nº 4): 199, 1965.

8.—KAMESWARAN, L., PENNFATHER, J. N., and WEST, G. B.: Possible role of histamine in rat pregnancy. J. Physiol., 164: 138, 1962.

9.—KING, C. T. G.: Teratogenic effects of meclizine hydrochloride on the rat. Science 141: 353, 1963.

10.—KING, C. T. G., WEAVER, S. A., and NARROD, S. A.: Antihistamines and teratogenicitiy in the rat. J. Pharmacol. & Exptl. Therap. 147: 391, 1965.