

ANTI-HISTAMINICOS Y EMBARAZO

I.—EFECTO TOXICO DE LA CLORFENIRAMINA

Dra. ENRIQUETA DE NARANJO y Dr. PLUTARCO NARANJO

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

Se sabe que la mayoría de drogas, administradas en dosis tóxicas a la hembra preñada, producen también efectos tóxicos en el feto, e inclusive en éste los efectos pueden ser más deletéreos que en la madre¹. Como ha sido analizado por Friend² y otros³⁻⁴, algunas drogas poseen toxicidad embriotrópica, es decir, son tóxicas para el feto en dosis que a la madre no provoca trastorno alguno. La embriotoxicidad, generalmente, se debe a que en el feto todavía no se han desarrollado los diferentes sistemas enzimáticos, entre éstos aquel que, en el adulto, está directamente relacionado con la destrucción metabólica de la droga en referencia⁵. En otros casos a este factor se agrega la incapacidad del feto de eliminar la droga, como sucede en el adulto, a través de la vía renal.

En el caso de los antihistamínicos, Kameswaren y colaboradores⁶, han sugerido la posibilidad de que estas sustancias puedan ocasionar trastornos en el feto, antagonizando un posible efecto fisiológico de la histamina: el de la

vasodilatación a nivel de la placenta que, se supone, favorecería el intercambio madre-feto. Se sabe, efectivamente, que la producción de histamina tanto en la placenta como en el feto así como su eliminación en la orina de la madre embarazada aumenta, progresivamente, durante la segunda mitad del embarazo⁷⁻⁸. Cualquiera que sea el mecanismo de acción, West⁹ ha encontrado que dos antihistamínicos derivados de la fenotiazina, producen, en las ratas, aborto y mortalidad fetal, mientras otros autores, como King¹⁰, han demostrado, experimentalmente, que ciertas sustancias como la meclizina que, a más del efecto anticinetósico tiene también propiedades antihistamínicas, es capaz de provocar efectos teratogénicos.

Con estos antecedentes hemos llevado a cabo una serie de experiencias sistemáticas, a fin de establecer la influencia de los antihistamínicos, en: la evolución del embarazo, la madre y los fetos, en la mortalidad perinatal, en la supervivencia futura de las crías, etc.

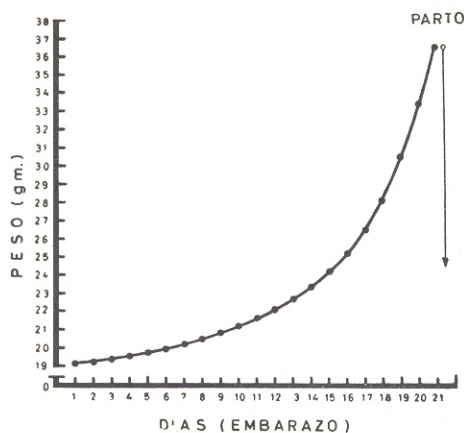


Fig. 1.—Embarazo normal. Evolución de peso de madres normales.

En el presente informe nos referiremos a la influencia de la clorfeniramina sobre la evolución del embarazo.

MATERIALES Y METODOS

Las experiencias se efectuaron en ratonas blancas, jóvenes. A las 4 semanas de edad y aproximadamente con 10 gm. de peso, los animales fueron separados de sus madres y clasificados en hembras y machos. Cuando las hembras alcanzaron un peso aproximado de 19 gm. (el promedio de peso de todo el grupo utilizado fue de $19,12 \pm 0,75$ gm.), se procedió al apareamiento y formación de grupos experimentales. Se hicieron grupos de 4 hembras y un macho, joven, previamente probado en su capacidad progeneradora. A los grupos testigos se les puso a beber ad-libitum agua pura, en tanto que a los grupos de experimentación se les obligó a que bebieran soluciones de clorfeniramina.

Se ensayaron diferentes concentraciones y para cada una de éstas se utilizaron de 3 a 4 grupos de animales. Los animales bebieron el agua o las soluciones de la droga durante todo el período del embarazo. La clorfeniramina se utilizó en forma de maleato y el título de la concentración de las soluciones corresponde a dicha sal.

A lo largo del embarazo se controló el peso de las hembras, así como el consumo de líquidos. En las dos primeras semanas las pesadas se efectuaron tres veces por semana y luego diariamente.

La dieta y condiciones de vida de los animales fueron las mismas que se describen en un trabajo anterior¹¹.

RESULTADOS

I.—Evolución del embarazo normal.

En condiciones normales la cópula se produjo, en la mayoría de los casos, dentro de las primeras 48 horas lo cual fue controlado mediante la observación del tapón espermático en la vagina de la hembra. A partir de este momento y durante los 10 primeros días, las hembras crecieron y aumentaron de peso en forma muy semejante a las hembras, de igual edad, que no habían sido apareadas y por consiguiente no estaban preñadas. Al décimo día alcanzaron un peso 10% mayor del día de la cópula. En cambio, entre el décimo al 14º día, como puede verse en la Figura 1, el peso comenzó a aumentar considerablemente llegando horas antes del parto, a casi el doble del peso original. Al producirse el parto, lo cual sucedió al 21º día de emba-

Tabla I

PESO DE LAS RATONAS ANTES Y DESPUES DEL PARTO O ABORTO

Condición	A término* (gm.)	Después del parto o aborto (gm.)	Diferencia (gm.)
Normal	36,93 ± 1,88	24,99 ± 0,91	11,95
Clorfeniramina 10 ⁻⁴	36,00 ± 1,21	24,50 ± 0,87	11,50
” 5 x 10 ⁻⁴ ..	32,60 ± 1,06	24,40 ± 0,83	8,20
” 10 ⁻³	25,90 ± 0,93	20,10 ± 0,73	5,80

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

razo, las hembras bajaron de 36,93 gm. a 24,99 gm.

Sobre el total de crías que nacieron al término del embarazo, hubo una mortalidad perinatal, de 1,42%. Entre las madres que sirvieron para establecer la curva de peso de la Fig. 1, no se tomaron en cuenta aquellas en las que, probablemente, se produjo parto prematuro, lo cual afectó al 14,2%. En estos casos, tanto madre como crías no alcanzaron el peso máximo promedio. Tampoco se tomaron en cuenta los casos de posibles abortos, lo cual afectó al 7,1% de la población en estudio. Cuando se produce el aborto la madre suele comerse a los fetos y placentas, de manera que si no se logra observar inmediatamente que se haya producido el aborto, luego no se encuentra ningún vestigio de fetos y solamente puede registrarse la fuerte pérdida de peso de la madre.

II.—Evolución del embarazo bajo la influencia del antihistamínico.—Cuando las hembras bebieron soluciones de clorfeniramina a concentraciones infe-

riores 10⁻⁴ no se observó ninguna diferencia en la evolución del embarazo, en comparación con los grupos testigos.

Con la concentración 10⁻⁴ se observó, en primer lugar, que la cópula se producía dentro de los 4 días a partir del apareamiento. En segundo lugar, entre el 8º y 12º día, como puede verse en la Figura 2 se produjo, en la mayoría de las hembras, una ligera caída de peso, la misma que fue transitoria

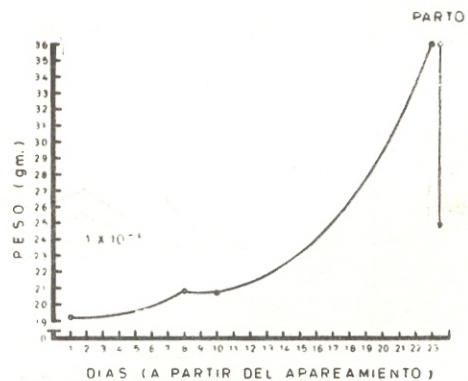


Fig. 2.—Embarazo bajo tratamiento con clorfeniramina. Evolución del peso de las madres embarazadas cuando en vez de agua bebieron una solución de clorfeniramina a la concentración 10⁻⁴.

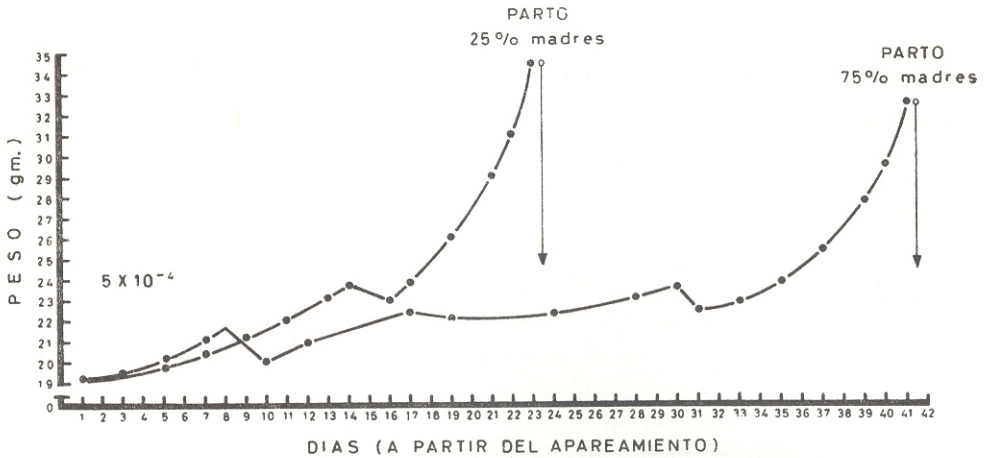


Fig. 3.—Embarazo bajo tratamiento con clorfeniramina. Evolución del embarazo y el peso de las ratonas preñadas, cuando bebieron la solución de clorfeniramina a la concentración 5×10^{-4} .

y luego se inició la fase de rápido aumento. En tercer lugar, como puede verse en la Tabla I, el peso que alcanzaron las hembras a término, fue aproximadamente un 10% menor que las hembras normales.

Con la concentración 5×10^{-4} , el

comportamiento de las gestantes, obliga a que se les subdivida en 2 grupos.

El primer grupo, como puede verse en la Figura 3, corresponde a las hembras que alcanzaron su máximo peso entre el 22º y el 24º día del apareamiento. En este grupo también se re-

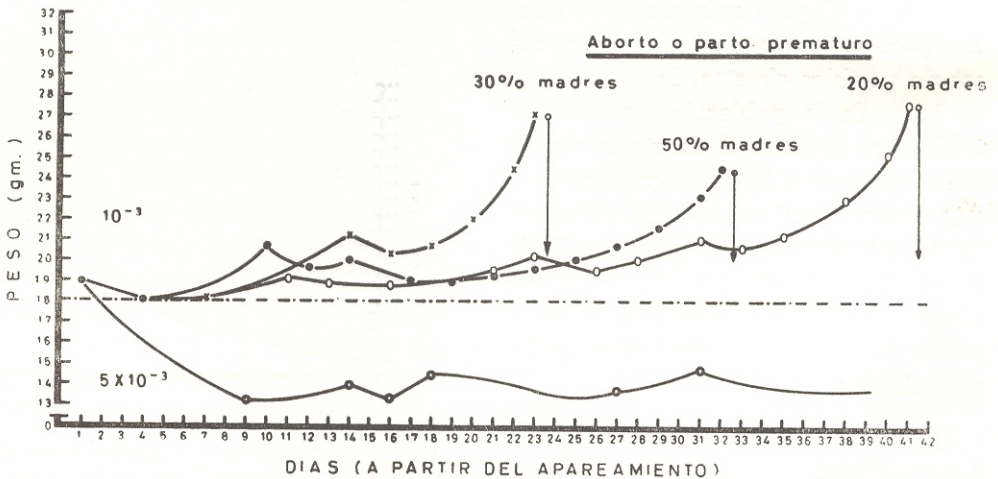


Fig. 4.—Embarazo bajo tratamiento con clorfeniramina. Evolución del embarazo y el peso de las madres cuando bebieron la solución de clorfeniramina a la concentración 10^{-3} (parte superior del diagrama) y 5×10^{-3} (parte inferior).

gistra una caída de peso entre la primera y segunda mitad del período de gestación, seguida de inmediato y rápido ascenso de la curva, la que alcanzó un máximo inferior al de aquellas que bebieron soluciones de menor concentración de clorfeniramina.

El parto tuvo características de prematuridad y varios fetos nacieron muertos. Este tipo de evolución del embarazo y parto se observó, en el 25% de las hembras.

En el segundo grupo, que corresponde al 75% restante de hembras, se registró una primera fuerte caída de peso entre el 8º y 12º día del apareamiento. Probablemente correspondió a reabsorción de feto o a aborto.

Después, probablemente la hembra volvió a ser fecundada y nuevamente entre el 20º y 24º día, a partir del aborto o reabsorción, se registró una caída más leve de peso, seguida de un inmediato y rápido ascenso de la curva.

El peso máximo al que llegaron estas hembras fue inferior al peso que alcanzaron las del primer grupo y el parto prematuro se produjo entre el 40º y 42º día del apareamiento.

Con la concentración 10^{-3} , las hembras alcanzaron un peso máximo inferior al de los grupos anteriores (Figura 4). Hubo tres tipos de respuesta: un 30% de las madres perdieron violentamente su peso entre el 22º y 24º día del apareamiento, lo cual habría que interpretarse como aborto, tanto por el peso alcanzado, cuanto porque las madres devoraron siempre a los fetos; un 50% de ellas sufrieron este fenómeno entre el 31º y 33º día y un 20% entre el 40º y 42º día. En ningún

caso hubo fetos a término y que pudieran sobrevivir uno o más días.

Con la concentración 5×10^{-3} hubo una rápida caída de peso durante los 10 primeros días de tratamiento (Figura 4), después de lo cual el peso se estabilizó, aproximadamente en una cifra equivalente al 20% menos del peso inicial. No pudo observarse el tapón espermático y probablemente, no hubo cópula, además, los machos murieron, sistemáticamente, entre el 10º y 15º día de tratamiento.

DISCUSION

La forma de administración de la droga, utilizada en esta serie de experiencias, tiene la ventaja de que evita el diario manipuleo para la administración de la droga, ya sea mediante sonda, o inyección de animales tan pequeños, en quienes puede comprimirse el abdomen, factor que puede influir o alterar el curso normal del embarazo y quizá ocasionar aborto. En cambio, tiene la desventaja de cierta imprecisión de la dosis que toma el animal cada día y, sobre todo, en la posible disminución del volumen del líquido que bebe el animal, lo cual podría agregar un factor muy importante en los resultados. De acuerdo a los resultados obtenidos, hasta la concentración 10^{-4} , el volumen de líquido bebido por los animales, es muy semejante al del grupo control; en cambio, al aumentar la concentración de la droga activa, cada vez que ésta se aumenta 5 veces, el consumo del líquido disminuye en, aproximadamente, un 10% hasta 10^{-3} .

Con la concentración 5×10^{-3} el consumo del líquido disminuye grandemente, a sólo el 30% de lo normal, lo cual obviamente hay que considerar que lleva al animal a una deshidratación que agrava el estado tóxico provocado por la droga. Los datos obtenidos permiten suponer que hasta la concentración 5×10^{-4} la droga es relativamente poco tóxica para la madre y en cambio más tóxica para los fetos. Efectivamente, el peso máximo al que llega la madre embarazada es menos del 90% del de las hembras normales a término y hay una alta mortalidad perinatal, en cambio el peso con el que queda la madre después del parto, es sólo ligeramente inferior al de las hembras normales. Con concentraciones mayores, el efecto tóxico es también notorio sobre las madres.

Los resultados obtenidos con las concentraciones 5×10^{-4} y 10^{-3} podrían hacer pensar en diferencias individuales en cuanto a la posible tolerancia a la droga o, en otros términos a la capacidad de destrucción metabólica. Es posible que existan diferencias genéticas y que unas hembras puedan inactivar más rápidamente que otras a la clorfeniramina, algo semejante a lo que extensamente se ha descrito para la isoniazida¹²⁻¹⁴. Además, hay una gran diferencia de carácter sexual, pues los machos resultan mucho más susceptibles a los efectos tóxicos de la clorfeniramina que las hembras.

RESUMEN

Se investigó, en ratonas embarazadas, el efecto embriotóxico de un anti-

histamínico, la clorfeniramina. La droga se administró en solución acuosa, la misma que los animales bebieron **ad libitum**.

Las hembras testigo alcanzaron, a término, un peso casi doble del anterior a la cópula. El parto se produjo a los 21 días de la cópula.

Con soluciones de clorfeniramina de menor concentración de 10^{-4} , no se observaron diferencias en comparación a los grupos testigos. En cambio, si la droga se administró a concentraciones mayores, hasta 10^{-3} , las hembras alcanzaron, antes del parto o del aborto, menor peso, en proporción a la mayor concentración de la droga. Así mismo, a mayor dosis del antihistamínico mayor fue el número de abortos, partos prematuros y probables reabsorciones de fetos. Con la concentración 5×10^{-3} , no hubo embarazo y las hembras perdieron peso. Las madres fueron más susceptibles y murieron entre 10 a 15 días de iniciado el tratamiento.

Hay características diferencias individuales de comportamiento de las hembras embarazadas frente a la droga que hace pensar en diferencias de tipo genético.

SUMMARY

The embryotropic effect of chlorpheniramine, an antihistaminic compound, was studied in pregnant mice. The drug was administered as an aqueous solution which was freely drunk by the animals.

Mothers of the test-group reached before delivery a weight almost double

of that prior the copulation. Pregnancy lasted about 21 days.

When mice drank diluted solutions i. e. concentrations lower than 10^{-4} no differences were observed in comparison with the test group. On the other hand, with higher concentrations up to 10^{-3} , the pregnant mice reached a diminished weight inversely proportional to the concentration of the drug. Likewise higher the concentration greater was the number of abortions, premature deliveries, and probable reabsorptions of fetuses.

Whith the concentration 5×10^{-3} there was not any pregnancy and the animals actually lost weight and the males died between 10 to 15 days of treatment.

Individual differences of drug tolerance was observed which may be related to genetical differences.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- 1.—NARANJO, P.: Manual de Farmacología, 300 pp. 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.: Tossicità potenziale di comuni medicamenti dell' età neonatale. *Rassegna Clinico-Scient.* 12: 329, 1962.
- 5.—NARANJO, P.: Tiempo biológico y envejecimiento. *Revista (Casa Cult. Ecuat.)*, 23: 295, 1962.
- 6.—KAMESWARAN, L., PENNFATHER, J. N., y WEST, G. B.: Possible role of histamine in rat pregnancy. *J. Physiol.* 164: 138, 1962.
- 7.—BJURO, T.; LINDBERG, y WESTLING: Observations on histamine in pregnancy and the puerperium. *Acta Obst. Gynec. Scand.*, 40: 152, 1961.
- 8.—WISKONT-BUCZKOWSKA, H.: Relationship between the decrease in urinary excretion of histamine and the initiation of the labour process. *Nature* 191: 290, 1961.
- 9.—WEST, G. B.: Drugs and rat pregnancy. *J. Pharm. & Pharmacol.* 14: 828, 1962.
- 10.—KING, C. T. G.: Teratogenic effects of meclizine hydrochloride on the rat. *Science.* 141: 353, 1963.
- 11.—NARANJO, P., y NARANJO, E.: Influencia de drogas psicotrópicas sobre crecimiento y reproducción. *Arch. Criminol. Neuropsiquiat. Discipl. Conex.*, 10: 259, 1962.
- 12.—BIEHL, J. P.: The role of the dose and the metabolic fate of isoniazid in the emergence of isoniazid resistance. In: *Transactions of the Conference on the Chemotherapy of Tuberculosis*, Vol. 15, Veterans Administration, Washington, D. C., 1956.
- 13.—BIEHL, J. P.: Emergence of drug resistance as related to the dosage and the metabolism of isoniazid. In: *Transactions of the Conference on the Chemotherapy of Tuberculosis*, Vol. 16, Veterans Administration, Washington, D. C., 1957.
- 14.—EVANS, D. A.: Pharmacogenetics. *Am. J. Med.* 36: 639, 1963.