



N
/

LA PRODUCCION EXPERIMENTAL DE ABORTOS Y MALFORMACIONES FETALES.

TESIS

para aspirar al grado de Doctor.

Ldo. J. Navarro Clemente.

[1967]

R. 9.276



JOSE MARIA BEOYA GONZALEZ, Catedrático de Obstetricia y
Ginecología de la Facultad de Medicina de la Universidad de Sevilla.

CERTIFICO: Que la Tesis para aspirar al grado de Doctor,
presentada por Don José Navarro Clemente, ha si-
do realizada bajo mi dirección.

El Catedrático



Fdo: Prof. J. M. Beoya.

A) Introducción.

El conocimiento de la existencia de malformaciones fetales es tan antiguo como la humanidad. Cuando Homero habla, en la Odisea, de los cíclopes es, sin duda, porque conocía que habían nacido niños con un solo ojo central.

Durante muchos siglos el interés por las malformaciones era puramente anecdótico y anatómico. Los médicos se limitaban a describir las malformaciones desde el punto de vista morfológico, y a tratar de agruparlas en clasificaciones como la clásica de Geophroy Saint Hilaire

Desde el punto de vista etiológico las creencias eran desca- belladas sin encontrar una explicación satisfactoria.



I) Aunque experimentalmente, en diversos animales y mediante distintos procedimientos, se habían producido malformaciones, el primer paso importante para su conocimiento etiológico fué dado al observar el oftalmólogo australiano Clegg, en 1.941, un gran número de cataratas congénitas en recién nacidos. Tuvo la genial intuición de relacionar es- ta "epidemia" de cataratas con otra de rubeola, que había aparecido en Australia meses antes y que había afectado, a las madres de estos niños, cuando estaban embarazadas de pocos meses.

Este obispezo puso en marcha otros trabajos, entre otros los

de Swan y cols. que, en 1.942, publicaron los resultados de una investigación entre 70 embarazadas que habían padecido rubeola al principio del embarazo y encontraron entre sus hijos, 47 con malformaciones (catarata congénita, cardiopatías congénitas, déficit mentales y sorderas, microcefalia) aisladas o en diversas combinaciones posibles.

Posteriores investigaciones (ver Pumarola) confirmaron el riesgo que corren los hijos de embarazadas cuando estas padecen rubeola en los dos primeros meses del embarazo; casi todos nacen malformados. En los meses siguientes, hasta el 5º, la proporción decae notablemente.

En los últimos diez años los trabajos se han multiplicado para confirmar estos hechos, especialmente en los países de habla inglesa. En Australia misma Pitt, entre 145 rubeolas maternas en el primer trimestre

6

tre del embarazo, encontró malformaciones en el 21'4% de sus hijos.

Aunque la aparición o no de malformaciones en la rubéola está influida, en parte, por la virulencia del virus y la sensibilidad de la madre, tiene mayor importancia, no solo en la aparición o no de malformaciones, sino también en la clase de malformación, el momento del embarazo en que la gestante padece la rubéola. Hasta el punto de que algunos autores (Murray, Fouquin) han establecido el "calendario de malformaciones rubélicas"; así aparecerían cataratas cuando la rubéola fue padecida por la madre en la 5ª semana del embarazo, las cardiopatías entre la 5ª y la 7ª semana, las sordidas en la 9ª y 10ª semana.

II). Otra connción importante en el mundo médico se produjo, en relación con la teratología, cuando Kosengow y Pfeifer dieron a cono-

cer, en 1.960, una verdadera epidemia de malformaciones de los miembros (exactamente "focomelias") entre los nacidos entonces en Alemania; la frecuencia con que se venía observando esta malformación era de 3 por cada 100.000 nacidos y entonces pasó a ser de 5 por 1.000. La causa de esta "epidemia" se ignoró hasta que Lenz, en Alemania, y Mo Bried, en Australia, la atribuyeron a que la madre había tomado durante el embarazo un fármaco tranquilizante, Thalidomida. Según Lenz, en Alemania hubo 5.900 niños nacidos con deformidad de los miembros y en Inglaterra, según cifras oficiales, nacieron cerca de 900 niños con malformaciones de miembros entre 1.960 y 1.962.

Esta medicación se empezó a usar hacia 1.957 y su empleo se difundió mucho; era un magnífico atarético, de buena tolerancia y que

parecía inofensivo. Poco después empezaron a aparecer masivamente las malformaciones señaladas, que desaparecieron, casi radicalmente, en cuanto se prohibió el uso de este fármaco.

La thalidomida es peligrosa cuando es ingerida entre los 35 y 50 días después de la última regla. Para Lens las malformaciones de los miembros aparecen cuando se toma entre los días 40-44; pero en otros días, se pueden producir algunas otras malformaciones (de vías biliares y duodeno, del ano,).

III). La teratología experimental comenzó a principios del siglo XIX y, desde entonces, han sido muchísimos los medios utilizados para producir malformaciones en animales.

Haring y Lewis han reunido una larga lista de agentes capaces de producir malformaciones experimentalmente. Así:

- a). Agentes físicos (cambios de presión y temperatura, radiaciones).
- b). Hormonas (A.C.T.H., cortisona, hormonas esteroides, insulina)
- c). Deficits nutritivos (Vitaminas A, B₁, B₂, B₆, B₁₂, D, E, K, Niacina, Acido fólico, proteínas, aminoácidos, ácidos grasos no saturados, potasio).
- d). Exceso de Vitamina A.
- e). Alteraciones respiratorias (hipoxia, exceso de anhídrido carbónico, gases anestésicos).
- f). Medicamentos y sustancias químicas (Aloxana, Aminopterina, 6-mercaptopurina, Azaserina, 5-fluorodeoxy-

ceridina, 6-aminonicotinaida, Thiadiazol,
 6-cloropurina, 2-6-diaminopurina, NH_2 , T. E. M.,
 Thio TEPA, Nyloran, Triaceno, Quinina, Leveto-
 no, Colelencina, Azul tripan, Pilocarpina, B-
 serina, Acido lóxico, Falso, Selenio, Nicotina,
 Sulfamidas, Antibióticos, Salicilatos, Verde
 malaquita, y algunos mas).

Como consecuencia de todos estos ensayos hacen notar Haring
 y Lewis:

- a). Las malformaciones producidas experimentalmente en los animales, son semejantes a las que aparecen espontaneamente.
- b). Muchos agentes distintos pueden producir el mismo tipo de

malformación

- c). El mismo agente, aplicado en distintos estadios del desarrollo embrionario, puede producir distintas malformaciones.
- d). El mismo defecto puede ser producido, regularmente y a voluntad, si el agente teratógeno es empleado, del mismo modo y al mismo tiempo, en la misma familia de animales.
- e). Malformaciones específicas pueden lograrse con más facilidad en ciertas razas de animales que en otras.
- f). Para que produzcan efectos teratógenos no es necesario que éste afecte a la madre.

Tanto desde el punto de vista clínico como experimental se conocen, pues, bastantes cuestiones en relación con la producción de mal-

formaciones congénitas.

IV). Menos conocida es la causa de la muerte de embriones y la producción de abortos. Menos aún que las causas capaces de producir malformaciones lo sean también de producir abortos; al menos no se señala de manera expresa este fenómeno.

Sin embargo, Host y cols. han señalado su creencia de que "la infertilidad, los abortos, las muertes fetales intraútero, las muertes de recién nacidos y las malformaciones pueden estar interrelacionadas".

Tuchman-Dunleavy y Mervier-Farot, utilizando experimentalmente, en ratas, Actinomicina D, observan muerte y reabsorción de los embriones en mayor proporción cuando inicien precozmente el tratamiento, lle-

gando hasta el 50% cuando empiezan el 4º-6º día del embarazo. Mas tarde se producen menos muertes embrionarias pero mas malformaciones.

Murphy ha trabajado, en ratas, con agentes antimitóticos como Aminopterina, Clorambucilo, Mercaptopurina, Azaserina, etc. y observa que, administrandola a ratas preñadas, hay una dosis que, sin ser letal para la madre, produce muertes embrionarias en el 100%, mientras que descendiendo la dosis, llega a al óptima que es teratógena. El problema de la muerte del embrión o la producción de malformaciones no sería, pues, solamente cuestión de la fecha en que se administra el agente a la rata embarazada sino también cuestión de dosis.

Thierach, administrando Azaserina ó DON los días 4º y 5º, 7º y 8º, 11º y 12º del embarazo, a ratas, dice que destruye todos los embrio-

nes. Si previamente administra ácido fólico, como protector, evita la muerte y los abortos, pero observa muchas malformaciones (8 al 20%).

El mismo Thiersch en 1.952 administró Aminopterina a 12 mujeres embarazadas de poco tiempo, con el fin de producir abortos, que consideraba conveniente por diversas razones (tuberculosis, cáncer, etc.) En 10 logró, en efecto, la muerte de los embriones y el aborto; pero en las dos restantes el aborto no tuvo lugar y fué evacuado el útero quirúrgicamente; los dos fetos tenían malformaciones.

Goetsch, diez años mas tarde, volvió a captar la idea de utilizar Aminopterina como abortivo en la mujer y lo ensayó en 15 embarazadas en las que consideró deseable provocar un aborto "terapéutico". Otras 5 embarazadas mas tomaron también el fármaco sin razon médica.

Administró 2 mgrs. de Aminopterina cada 6 horas, hasta un total de 12 mgrs. entre los días 34º y 65º después de la última regla. Abortaron 15 con mas o menos dificultad. En dos, de las otras cinco, se hizo logro y no sabe como estaban los fetos; en las otras tres se evacuó el útero por laparotomía y uno de los fetos tenía graves malformaciones.

Parece, pues, que tanto la experimentación animal como los pocos ensayos en los humanos obliga a aceptar la existencia de una estrecha relación entre las malformaciones y los abortos y que es probable que un mismo agente puede producir abortos o malformaciones según determinadas circunstancias. En nuestros ensayos hemos tratado de ver si podíamos conocer algunas de estas circunstancias que hacen que un agente administrado en la gestación, produzca una u otra consecuencia.

B) Material y método.

Se han utilizado para estos ensayos cobayas hembras y ratas blancas hembras del Laboratorio del Hospital. No sabemos que pertenezcan a una raza determinada.

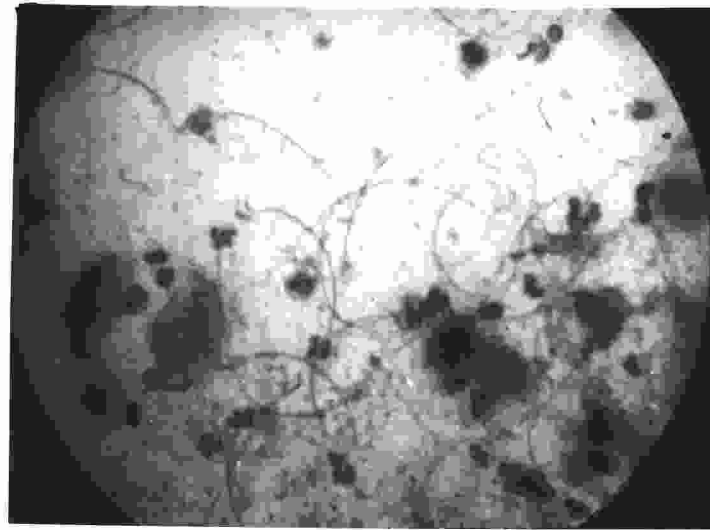
Se utilizaron preferentemente ratas en este trabajo, porque en ellas es mas corta la duración del embarazo (lo que facilita y acorta el tiempo de observación) y porque es mayor el número de crías en cada camada.

Después de reunir a la hembra con el macho, se examinó die-

riamente el contenido vaginal mediante frotis. El día que se encuentran espermatozoides en la vagina se consideró el día 1º del embarazo (sin embargo, otros, como Nelson y Varkaby, consideran este día el día 0). El examen se hizo siempre por la mañana, de modo tal, que hay que admitir error posible en el cálculo hasta de 24 horas.

Posteriormente, del modo que se especifica mas adelante, se administraron las diferentes sustancias; siempre por via parenteral (la via oral nos pareció mas difícil e insegura). La inyección se hizo siempre también al final de la mañana del día proyectado.

En los ensayos iniciales se variaron los días de administración del fármaco a la rate en el embarazo, a fin de conocer los días en que era su aplicación mas efectiva y, asimismo, para conocer si ha-



Spermatocitos de ratas.(Tinción de Giemsa)

bia días malformantes y días abortivos. Conocido ya los días "activos", en los ulteriores ensayos solo se administraron los agentes en tales días.

Asimismo se varió la dosis a fin de conocer si existía una dosis malformante y una dosis abortígena en los medicamentos que parecieron mas adecuados a este fin.

Al principio dejábamos evolucionar el embarazo hasta el final y esperábamos el parto; pero esta táctica, especialmente cuando los embriones habían muerto, originó algunos errores. Por eso consideramos preferible hacer laparotomía, con animal sacrificado o bajo anestesia, en las proximidades del término de la gestación.

De este modo se ensayaron diversas sustancias, unas conocidas

ya como malformantes y otras no; unas de las primeras se sabian abortivas y otras no. Seleccionamos las sustancias que mas se utilizan entre nosotros, por diversas razones, al comienzo del embarazo.

C) Resultados.

I) Resultados globales.

Fueron inyectados en total 11 animales gestantes con sustancias diversas que se comportaron, al menos en estas experiencias, como inofensivas. No las tendremos en cuenta al analizar los resultados globales.

En el cuadro número I anotamos los resultados obtenidos.

TABLA I.

Resultados globales obtenidos en hembras gestantes.

Animal	Nº de animales	a)Abortos	b)Malformados	Fetos c)normales	a+c	b+c
Cobayas	21	8	0	10	2	1
Ratas	155	78	0	45	31	1
Total	<u>176</u>	<u>86</u>	<u>0</u>	<u>55</u>	<u>33</u>	<u>2</u>

Incluimos en el grupo a) (abortos) a los animales en los que todos los embriones murieron o fueron abortados. En el grupo b) (malformados) solo se incluyen los casos en que todos los embriones tenían malformación. En el grupo c) (normales) estan incluidos aquellos casos en que fueron normales todos los fetos. Finalmente, en los otros grupos se incluyen aquellos casos en que, en la misma camada, habia abortos y normales (a+c) o malformados y normales (b+c).

II) Cobayas.-

Se utilizó un grupo de cobayas inicialmente, que fueron inyectadas, en diversos días, unas con Tolbutenidas y otras con T.E.M. (anti-mitótico) con los resultados siguientes:

A) Tolbutenidas.

Se inyectó, en los días que se indican, 33 mgrs. por Kg. de peso y día. Los animales fueron sacrificados el día 30º del embarazo (dura nueve semanas) excepto las que abortaron antes.

En la TABLA II se señalan los resultados.

TAULA II.

Cobayas inyectadas con Tolbutamida.

Días de inyección	Nº de animales	Abortos	Malformados	Fetos normales
1º al 10º	4	3	—	1
10º al 20º	4	-	—	4
20º al 30º	3	-	—	3
1º al 5º	2	2	—	-
5º al 10º	3	2	—	1

Parece, pues, que en las cobayas la administración de estas dosis de Tolbutamida en los días primeros días del embarazo conduce, con mucha frecuencia (7 veces de 9) al aborto; pero en dos casos los embarazos continuaron y los fetos parecían normales. No se llegó a precisar el día o los días más peligrosos, pero hubo un caso en que los fetos no fueron afectados a pesar de haber inyectado a la madre diariamente los primeros días del embarazo; acaso haya que aceptar distinta sensibilidad de unos casos a otros.

Después del día 10º del embarazo la administración de Tolbutamida a la cobaya careció de efecto sobre las crías.

B). T. E. M. -

A un pequeño grupo de cobayas embarazadas se administró un

antimitótico, T.E.M. (Tri-stilben-molanina), en dosis de 0.1 mgr. por Kg. de peso y día. Con los resultados que se especifican en la TABLA III.

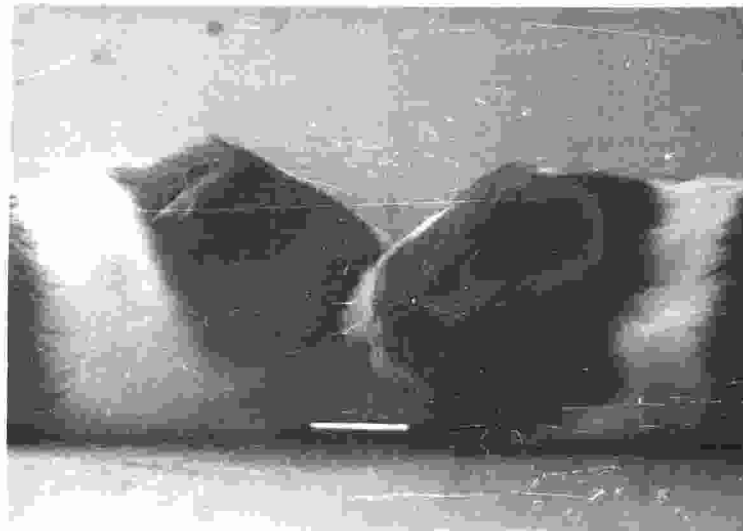
TABLA III.

Cobayas inyectadas con T.E.M.

Día de inyección	Nº de animales	a)Abortos	b)Malformados	Fotos c)normales	Asociaciones
3º al 7º	3	1	—	—	2 a+c
7º al 12	2	-	—	1	1 b+c (1)

(1).La malformación consistió en anoftalmia de un lado, microftalmia y polidactilia.

A lo que parece de este corto ensayo, en la primera semana la



Cobaya con anoftalmia (T.E.M.)



Microftalmic. (El mismo animal de la fotografia anterior).



Polidactilia. (El mismo animal de la fotografía anterior.)

administración de T.E.M. puede producir abortos (muerte y resorción de los embriones o retención en forma de aborto diferido). Pero, en el mismo animal, es posible que unos fetos sobrevivan y parezcan normales mientras que otros mueren precozmente.

La malformación se produjo pocas veces (1 feto entre 4 nacidos) cuando se administró el fármaco entre el 7º y el 12º día del embarazo y también sucedió la paradoja de que su hermano era normal.

III). Notas.-

Por las razones antes expuestas la mayoría de los ensayos se realizaron en estos animales. En ellos la duración del embarazo es menor (28-30 días). Se ensayaron diversas sustancias.

A). Tolbutamidas.-

En la TABLA IV se detallan los resultados. Las dosis inyectadas fueron 33 mgrs. por Kg. de peso y día.

Ratas gestantes inyectadas con Tolbutamida (33 mgrs./Kg/día).

Día del embarazo	Nº de animales	a)Abortos	b)Malformados	c)Normales	Asociaciones
3º al 8º	3	3	—	-	-
7º al 12º	3	3	—	-	-
4º al 6º	2	2	—	-	-
7º al 9º	2	2	—	-	-
10º al 12º	2	-	—	1	1 b+c (1)
2º y 3º	2	2	—	-	-
3º y 4º	5	2	—	-	3 a+c
4º y 5º	4	4	—	-	-
6º y 7º	12	-	—	5	7 a+c
8º y 9º	2	-	—	2	-
10º y 11º	2	-	—	2	-
1º	4	-	—	4	-
2º	5	-	—	5	-
3º	3	1	—	2	-
4º	4	4	—	-	-
Total	55	23	—	21	11 (20%)



Ratas con enoftalmia unilateral. (Tolbutamidas).

(1). La malformación consistió en enoftalmia unilateral.

Nótese que carece de acción el medicamento cuando no se administra a la rata gestante hasta después del 8º día, pero que el día 7º es todavía peligroso. Sin embargo, se observó una malformación en un feto cuya madre había sido inyectada los días 10º-11º y 12º.

Asimismo parece que no hay riesgo en los días 1º y 2º; pero en el día 3º ya se produjo el aborto en un animal (aunque otros, el mismo día inyectados, llevaron el embarazo adelante con fetos que parecían normales.

Aparte de otras razones, es posible que se deba a que un día es muy largo en relación con la duración del embarazo en la rata y que cuando se encuentran espermatozoides en la vagina (lo que nos marca

el comienzo (del embarazo) es posible que estén allí desde 23 horas antes y entonces el error de conjunto es casi de un día; cuando creemos que inyectamos en el día 3º estamos inyectando, en realidad, en el día 4º.

Los días 4º al 7º son los más peligrosos. Algunas de las inyectadas los días 3º y 4º o los 6º y 7º albergaban fetos normales junto con huevos muertos y retenidos; quizás por la misma razón expuesta. La mayoría de los huevos murieron, sin embargo.

B). Largaetil.-

Con Largaetil se inyectaron varias ratas embarazadas, del modo que se indica en la TABLA V.

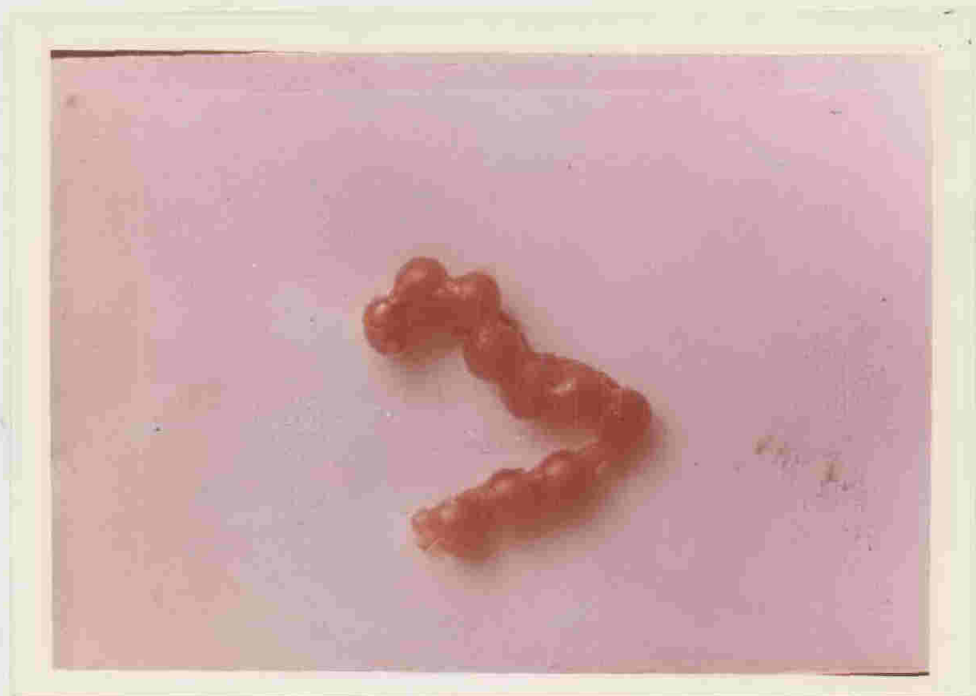
TABLE V.

Ratas inyectadas con Largactil.

Dosis Kg. de peso/día	Día del embarazo	Nº de animales	a)Abortos	b)Malformac.	c)Normales	Asociac.
2 mgrs.	3,4 y 5	4	1	—	1	2 a+c
2 mgrs.	6 y 7	11	9	—	-	2 a+c
2 mgrs.	8 y 9	3	-	—	1	2 a+c
1 mgr.	6 y 7	5	-	—	1	4 a+c

Murieron todos los embriones y fueron retenidos; se encontraron al hacer la laparotomía. Otras dos en las que se hallaron fetos vivos al laparotonizarlas cerca del término de la gestación, tenían también embriones muertos y retenidos.

Otro grupo de 5 ratas fué inyectado, en los mismos días del



Utero de rata con embriones muertos y retenidos.

(Largactil 6^º y 7^º días de la gestación)

embarazo, con la mitad de la dosis de Largactil (1 mgr./Kg. de peso/día). Aunque todas tenían fetos vivos al final del embarazo, en 4 se encontraron embriones muertos y retenidos.

C). Salicilato sódico.-

Varias ratas gestantes fueron inyectadas con Salicilato sódico, en dosis de 50 miligramos por kilogramo de peso y día, en los días que se indican en la TABLA VI; en ella se señalan también los resultados.

TABLA VI.

Ratas gestantes inyectadas con Salicilato sódico.

Dosis Kg.de peso/día	Día del embarazo	Nº de animales	a)Abortos	b)Malformac.	c)Normales	Asocias.
50 mgrs.	3º,4ºy5º	8	-	-	7	1 a+c
50 mgrs.	6º,7ºy8º	4	-	-	1	3 a+c
100 mgrs.	6º,7ºy8º	4	4	-	-	-
50 mgrs.	9º,10ºy11	4	-	-	4	-
100 mgrs.	9º,10ºy11	4	1	-	-	3 a+c
50 mgrs.	6ºy7º	5	-	-	2	3 a+c

Parece que, para el Salicilato sódico al menos, las "dosis" inyectadas son tan importantes como los días de inyección.

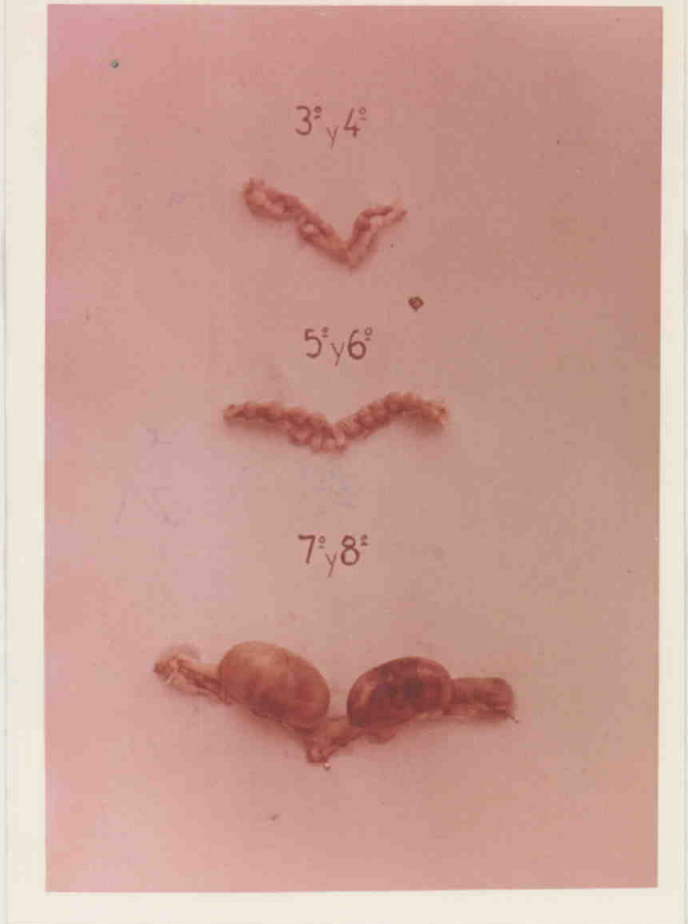
D). Antimitóticos.

En varios animales se inyectó la dosis diaria de 0.30 mgrs. por Kg. de peso de T.E.H. Wassermann (Tri-etilen-calceína), en los días del embarazo que se señalan y con los resultados que se especifican en la TABLA VII.

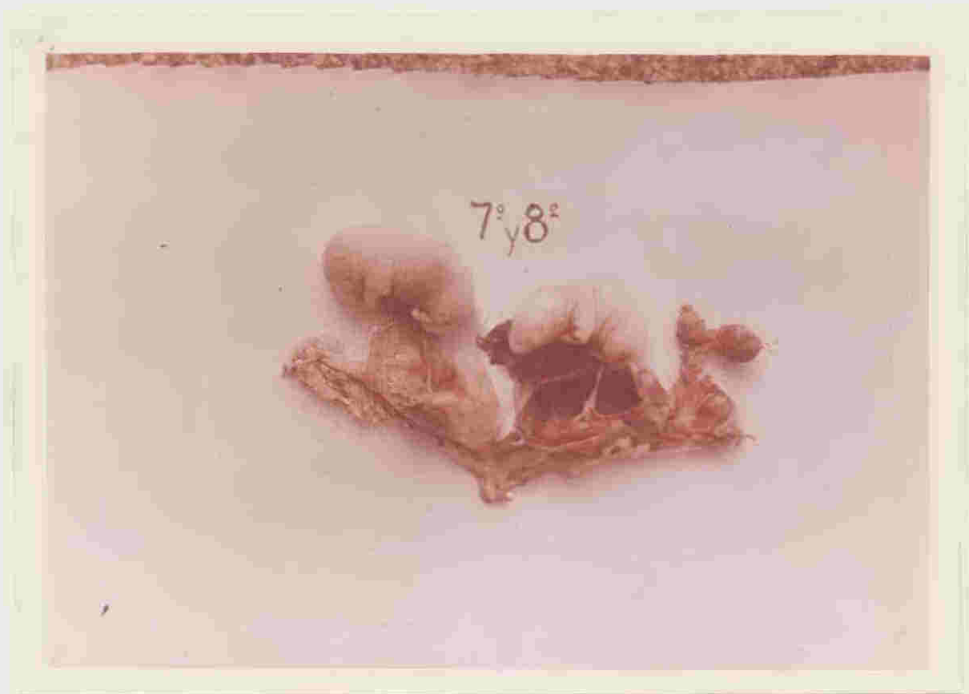
TABLA VII.

Ratas gestantes inyectadas con Tri-etilen-calceína.

Día del embarazo	Nº de animales	a)Abortos	b)Malformas.	c)Normales	Asociaciones
3ºy4º	6	6	-	-	-
5ºy6º	6	6	-	-	-
7ºy8º	6	6	-	-	-
4º,5º,6º,7ºy8º	6	6	-	-	-



Uteros de ratas inyectadas con T.E.M. los días 3°y4°, 5°y6°, 7°y8°.
Embriones muertos y retonidos en distintos estadios del desarrollo.



Utero abierto (días 7º y 8º de la fotografía anterior) mostrando dos fetos cerca del término muertos y retenidos.

Todos los embriones, a cuyas madres se inyectó el antimitótico, murieron; algunos en estadios bastante avanzados del desarrollo.

Antimitótico mas Acido fólico.--

En la idea de que el Acido fólico podría inhibir el efecto destructor marcado que poseen los antimitóticos, se inyectaron seis animales los días 4º al 9º del embarazo con 0.30 miligramos diarios de Tri-etilen-melamina por kilogramo de peso junto con 0.60 miligramos de Acido fólico por kilogramo de peso y día. Todos los embriones sucumbieron sin excepción.

E). Biodramina.--

En dosis de 36 mgrs. por Kg. de peso y día se inyectó a varias ratas preñadas del modo que se indica en la TABLA VIII.

TABLA VIII.

Ratas gestantes inyectadas con Biodramina.

(36 mgrs./Kg. de peso/día)

Día de gestación	Nº de animales	a)Abortos	b)Malformados	c)Normales	Asociaciones
3º, 4º y 5º	5	-	---	5	-
6º, 7º y 8º	4	4	---	-	-
9º, 10º y 11º	4	4	---	-	-

F). Trilafon (Perfenacina).

También se ensayó este fármaco, en una serie de ratas preña-

das, en dosis de 1'25 mgrs./Kg. de peso/dia, como se señala en la TABLA IX.

TABLA IX.

Ratas preñadas inyectadas con Trilefon (1'25 mgrs./Kg. de peso/dia).

Día de embarazo	Nº de animales	a)Abortos	b)Malformaciones	c)Normales	Asociaciones
3a, 4a y 5a	4	4	—	—	—
6a y 7a	4	4	—	—	—
8a y 9a	3	—	—	2	1 a+c

G). Otras sustancias.—

Del modo que se indica en la TABLA I se probaron otras sustancias en ratas gestantes y se mostraron inofensivas; todas parieron fetos vivos y normales.

TABLA X.

Sustancias que se mostraron inofensivas en las ratas preñadas.

Sustancia	Días de inyección	Nº de animales
Cortisona mas Doca mas Extracto suprarrenal	2º, 3º y 4º	3
..	5º, 6º y 7º	3
..	8º, 9º y 10º	3
 Rauwolfia (Rauquina mas Ajmalina mas Reserpina)	 2º, 3º y 4º	 4
..	5º, 6º y 7º	3
..	8º, 9º y 10º	3
 Gas de escape de automovil (hasta intoxicación)	 3º, 4º y 5º	 4
..	6º, 7º y 8º	4
..	9º, 10º y 11	4

IV). Resultados según los días en que fueron inyectadas las hembras gestantes.

Según se deduce de la literatura, la actividad del terosa de las sustancias administradas a las hembras gestantes, difiere considerablemente según el día del embarazo en que fué inyectada.

Lo que sucedió en nuestras ratas preñadas según los distintos días en que se administró la sustancia, lo especificamos en la TABLA II.

TABLA XI.

Resultados según el día del embarazo en que se administró la sustancia a ratas gestantes.

Día del embarazo	Nº de animales	a)Abortos	b)Malformados	c)Normales	a+c	b+c
3º,4ºy5º	53	33(62%)	0	14(26%)	6	-
6º,7ºy8º	55	27(50%)	0	9(16%)	29	-
9º,10ºy11º	22	5(23%)	0	10(45%)	6	1

(Los deces animales recibieron las inyecciones durante un tiempo demasiado largo para incluirlos en estos grupos).

V). Quando y qué se había inyectado cuando todos o la mayoría de los animales abortaron.-

Unas sustancias son, probablemente, más abortígenas que otras y en unos días del embarazo son más peligrosas que en otros. En la TABLA XII se detallan estas particularidades.

TABLA XII.

Sustancias inyectadas y días del embarazo en los abortos.

Sustancia	Nº de animales	Días de embarazo investigados
Tolbutamidas	27	3º al 6º
T.E.H.	33	3º al 8º
Largactil	11	6º y 7º
Salicilato	8	6º al 11º
Biodrazina	8	6º al 10º
Trilafon	8	3º al 7º

VI). Sustancias que fueron inofensivas en días determinados.

Algunas sustancias, que en otros casos fueron letales, se mostraron inofensivas en animales cuando fueron inyectadas en determinados días del embarazo. En la TABLA XIII se detallan.

TABLA XIII.

Sustancias inofensivas en días determinados.

Sustancia.	Nº de animales	Días de embarazo inyectados.
Tolbutamidas	13	1º y 2º; 8º al 11º
Salicilato	12	3º, 4º y 5º; 9º, 10º y 11º
Biodramina	5	3º, 4º y 5º
Trilafon	3	8º y 9º

VII). Sustancias que produjeron malformaciones.-

Fueron raras las malformaciones aparentes entre las crías nacidas de madres inyectadas con las sustancias que hemos ensayado. Nunca afectó a todas las crías; generalmente los restantes hermanos eran normales.

Se observaron malformaciones:

1 en cobaya, inyectada con T.E.M. del 7º al 12º día de gestación.

1 en rata, inyectada con Tolbutamida del 10º al 12º día de gestación.

VIII). Influjo de la dosis administrada.-

En un corto número de ensayos se varió la dosis de sustan-

cia inyectada. Los resultados los recogemos en la TABLA XIV.

TABLA XIV.

Influjo de la dosis administrada.

Sustancia	Dosis	Días	Nº de animales	Resultados
Largaetil	1mgr/Kg	6ºy7º	5	1 normal; 4 abortos mas normales
..	2mgr/Kg	6ºy7º	11	9 abortos; 2 abortos mas normales
Salicilato	50mgra/Kg	6º, 7ºy8º	9	3 normales; 5 abortos mas normales
..	100mgra/Kg	6º, 7ºy8º	4	4 abortos
Salicilato	50mgra/Kg	9º, 10ºy11	4	4 normales
..	100mgra/Kg	9º, 10ºy11	4	1 aborto; 3 abortos mas normales

D). Comentarios.

I). Analizando globalmente nuestros resultados se aprecia claramente lo fácil que resulta producir la muerte de los embriones y/o el aborto; 86 animales de 176 (48.8%; casi la mitad) perdieron todos los embriones y otros 33 perdieron parte de sus crías.

Parece, pues, que hay muchas sustancias capaces de matar el embrión y que, si su administración se hace en los días adecuados, la posibilidad de producir esta acción será grande.

Más difícil fué en nuestras manos producir malformaciones.

Ciertamente que no se trataba de cepas especiales de animales, sino de las corrientes que existían en el laboratorio y que solamente se tuvieron en cuenta malformaciones externas. Pero algo semejante sucede en la clínica humana, de modo espontáneo, con la producción de malformaciones y abortos; aproximadamente el 14% de los embarazos terminan por aborto, mientras que solo hay malformaciones en el 1%.

No se trata de sustancias tóxicas ni de otras empleadas en dosis letales o subletales para la rata gestante. Las dosis empleadas fueron siempre las equivalentes a las usadas en la terapéutica humana.

Resulta difícilmente comprensible como, en las crías de una misma camada, unas mueren y son retenidas mientras que sus hermanas nacieron bien, vivas y sanas, siendo así, que sobre unas y otras debió actuar

la misma hora y con la misma intensidad. A la luz de nuestros conocimientos no nos resulta facil explicar este hecho; (pudiera tratarse a) distinta sensibilidad de unos y otros hijos; b) que el desarrollo embrio- nario tenga ritmo distinto en unos y otros hermanos.

II). Los ensayos realizados en cobayas fueron los primeros que hicimos; posteriormente preferimos usar ratas porque el embarazo dura en ellas la mitad de tiempo y el número de orias es mayor. No pudimos, por ello, lograr mayor precisión en este grupo.

No obstante se advierte, claramente, que la administración de Tolbutamidas después del día 10º del embarazo careció de riesgos, mientras que, cuando se administró en los diez primeros días del mismo, la

proporción de abortos es muy elevada; 7 abortos entre nueve cobayas gestantes.

Con un antimitótico (T.E.M.) se produjeron abortos en los primeros siete días y una malformación cuando se inyectó la cobaya desde el 7º al 12º día del embarazo.

III). Los ensayos en ratas fueron en mayor número y permiten hacer comentarios mejor fundamentados.

a). Se usó ampliamente Tolbutamida, con la que se produjeron abortos de todas las crías casi la mitad de las veces (23 de 55) y en otras, los nacidos, asociados con fetos normales. Solamente nació un feto malformado.

Todas las cuatro ratas inyectadas después del 8º día del embarazo, tuvieron todas las crías normales; pero otras cuatro, en que se empezó a administrar el fármaco el día 7º, abortaron todos los embriones.

Nueve animales, inyectados los días 1º o 2º del embarazo, tuvieron todas las crías normales, mientras que tienen ya abortos en elevada proporción las que fueron inyectadas el día 3º ó los días 2º y 3º.

De 35 hembras preñadas que recibieron Tolbutamidas en tre los días 4º y 7º, ambos incluidos, abortaron 20 todos los embriones y en 10 tuvieron algunos. Las 5 restantes, que tuvieron fetos vivos, corresponden a un lote que fueron inyectadas los días 6º y 7º del embarazo.

Nota, que ha utilizado Tolbutamidas en forma anéloga, ha obser-

vado malformaciones. Y Meyer y cols., con otra sulfamida hipoglucosamante, observan también, en crías de ratas, malformaciones frecuentes (hendidura del velo del paladar y/o anoftalmia) administrando el fármaco entre el 8º y el 14º día. Uno y otro han observado también reabsorción de embriones, aunque sin hacer hincapié en esto que fué mas frecuente en nuestros casos; probablemente por administrar el fármaco mas tarde que nosotros.

b). A un grupo pequeño, de 23 ratas preñadas, inyectamos Largactil. (No teníamos noticia de haber sido ensayado con este fin este fármaco; lo hicimos pensando en que, de vez en cuando, es usado en las mujeres embarazadas). No se produjeron malformaciones, pero la proporción de abortos fué muy elevada.

Algo semejante, aunque en menor proporción, sucedió en las ratas que recibieron Salicilato sódico, Biodramina y Perfenacina.

c). Un antimitótico (T.E.M. Wassermann) se mostró, como era de esperar, letal para los embriones en el 100%. Su acción deleterea no se vio anulada por la administración simultánea de ácido fólico.

IV). Algunas de las sustancias (los antimitóticos) ensayadas que se mostraron letales para los embriones, se sabe que lo son también en los humanos. Pero no deben ser trasladados a los humanos los resultados observados experimentalmente y sin más ni más. Por lo pronto las sulfamidas hipoglucemiantes, que fueron malformantes y abortígenas en nuestro ensayo (también en los de Hoet y Meyer) no lo han sido, cuan-

de con fines terapéuticos, se han utilizado en la mujer embarazada.

Y, que se sepe hasta ahora, no han sido causa de abortos en la mujer ni el Salicilato sódico, ni la Biodrumina, etc.

Pero debe aceptarse la posibilidad de que estas u otras sustancias puedan comportarse en los humanos del mismo modo que actuaron en las ratas, las que hemos ensayado.

V). Cuando se inyectó a ratas gestantes una sustancia abortifígena, su peligrosidad fue mayor en los primeros días del embarazo (3º, 4º y 5º) y menor cuando se inyectó los días 6º, 7º y 8º, y menor aún los días 9º, 10º y 11º. Pero en todos los grupos hubo abortos, lo que significa que el riesgo letal no está limitado a unos pocos días del emba-

rano en la rata.

Pero no todas las sustancias son igualmente nocivas en los mismos días. Las Tolbutamidas fueron inofensivas cuando se inyectaron los días 1º y 2º y después del 8º. También fueron inofensivas el Salicilato sódico y Bicloremina en los días 3º al 5º y el Salicilato sódico después del 9º.

VI). Las pocas malformaciones observadas, aparecieron cuando el agente fué inyectado tarde, relativamente, en el embarazo. Probablemente el hecho de que se produjeran pocas malformaciones en nuestro ensayo se deba, al menos en parte, a que las ratas fueron inyectadas casi solamente en los primeros diez días del embarazo. Es posible, al po-

recer, que la agresión sea letal cuando actúa sobre el embrión en los primeros estadios y que sea solamente malformante cuando actúa en etapas mas avanzadas del desarrollo embrionario; el embrión seria tanto mas vulnerable cuanto más joven.

VII). No resultó indiferente la dosis; en un corto número de casos en que se varió, el número de abortos fue mayor cuando se aumentó la dosis inyectada.

E). Conclusiones.

1). Determinadas sustancias, inyectadas a ratas preñadas, producen muchas muertes de embriones y/o abortos; alguna vez producen malformaciones.

2). Se mostraron activas, a este respecto, las Tolbutamidas, el Largectil, Salicilato sódico, T.E.M. (Tri-steron-melamina), Boidramina y Trilafon.

3). Fueron inofensivas Cortisona, Rauwolfia y Monóxido de car-

bono.

4). Se producen más abortos cuando la sustancia activa es administrada en los días 3º al 8º del embarazo; menos desde el 9º al 12º y no se producen cuando se inyectan antes del día 3º o después del 12º.

5). Algunas sustancias (Tolbutamidas, T.E.M. y Trilafon), son más abortígenas cuando se inyectan desde el 3º al 6º día del embarazo. Otras (Iargactil, Salicilato sódico y Biodramina), fueron más activas si se inyectaron del 6º al 10º día.

6). Las malformaciones se produjeron cuando las sustancias fueron inyectadas entre el 7º y el 12º día del embarazo.

7). Cuando se aumentó las dosis administradas, aumentó también la proporción de abortos.

8). Es de aceptar la posibilidad de que los hechos sucedan de modo parecido en muchos abortos humanos.

9). No se puede, sin embargo, trasladar los resultados experimentales a la clínica humana.

F). Bibliografía.

Goetsch (C.): An. J. Obst. Gyn. 83-1.474-1.962

Gregg (R.H.): J. Ophthalm. Soc. Austr. 3-35-1.941

Haring (O.M.) y Lewis (F.J.): Int. Obst. Surg. 113-1-1.961

Hoet (J.P.), Gommers (A.) y Hoet (J.J.): Ciba Symp. Congenital Malformations. Churchill. London 1.960

Hoet (J.P.): Discussion a Tuchmann-Duplessis

Kosenow y Pfeifer: Cit Laporte

Laporte (J.): An. Med. 3-71-1.964

Lenz (W.): *Deutsche Med. Wochenschr* 86-2.555-1.961

Mc Bride (W.G.): *Lancet* II-1.358-1.961

Murphy (M.L.) y cols.: *Ciba Symp. Cong. Malform. Churchill. London. 1.960*

Nelson (M.H.) y cols.: *J. Nutr.* 48-61-1.952

Pitt (D.E.): *Med. J. Austr.* 1-881-1.961

Pumarola (A.): *An. Med.* 3-102-1.964

Thiersch (J.B.): *Am. J. Obst. Gyn.* 63-1.298-1.952

Thiersch (J.B.): *Proc. Soc. exp. Biol.* 94-27-1.957

Tuchmann-Duplessis (H.) y Mercier-Parot (L.): *Ciba Symp. Cong. Malforma-
tions. Churchill. London 1.960*

Warkany (J.) y cols.: *Am. J. Dis. Child.* 97-274-1.959

G). Indice.

	<u>Página</u>
Introducción	3
Material y Método	16
Resultados globales	21
.. con Tolbutamidas en cobayas	23
.. .. T.E.M.	26
.. .. Tolbutamidas en ratas	31
.. .. Largactil	35
.. .. Salicilato	38

	<u>Pagina</u>
Resultados con Antimitóticos en ratas	40
" " Biodragine " "	44
Otras sustancias	45
Resultados según día de inyección	47
Sustancias inofensivas	50
" " malformantes	51
Influjo de las dosis	52
Comentarios	54
Conclusiones	64
Bibliografía	67

