

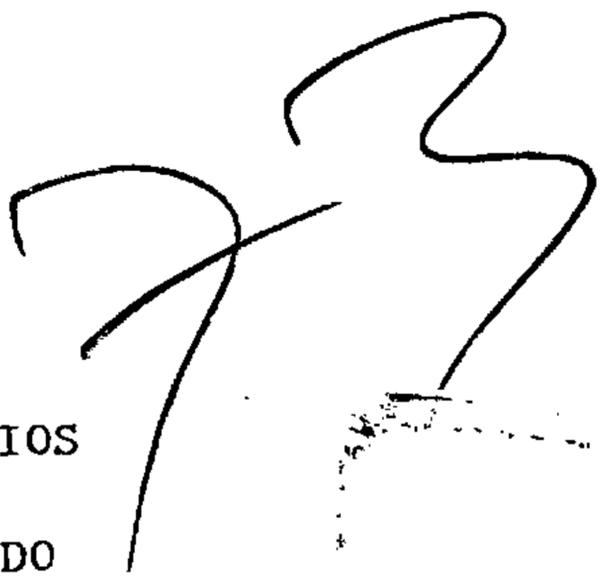
T. 1  
615.704  
P855

7



SCIB

POSIBLES EFECTOS TERATOGENICOS DE METRONIDAZOL Y  
ORCIPRENALINA EN RATAS



1986

100

- RAFAEL ULLOQUE BARRIOS
- MARUJA VEGA DE CASADO
- RODRIGO BUELVAS ACOSTA
- ANTONIO GONZALEZ MARRUGO

SCIB

UNIVERSIDAD DE CARTAGENA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA

CARTAGENA, - 1986

EFECTOS TERATOGENICOS DE METRONIDAZOL Y ORCIPRENALINA EN RATAS 50871

2

POSIBLES EFECTOS TERATOGENICOS DE METRONIDAZOL Y  
ORCIPRENALINA EN RATAS

RAFAEL ULLOQUE BARRIOS

MARUJA VEGA DE CASADO

RODRIGO BUELVAS ACOSTA

ANTONIO GONZALEZ MARRUGO

UNIVERSIDAD DE CARTAGENA

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE FARMACOLOGIA

CARTAGENA, - 1986

<b>UNIVERSIDAD DE CARTAGENA</b>			
<b>CENTRO DE INFORMACION Y DOCUMENTACION</b>			
<b>FORMA DE ADQUISICION</b>			
Compra _____	Donación _____	Canje _____	U. de C. _____
Precio \$ _____		Proveedor _____	
No. de Acceso _____		No. de ej. _____	
Fecha de ingreso. DD _____		MM _____	AA _____

TABLA DE CONTENIDO

	Pág.
INTRODUCCION	1
1. MATERIALES Y METODOS.	6
2. RESULTADOS.	12
2.1 GRUPO CONTROL	12
2.2 INFORME ANATOMOPATOLOGICO	15
2.2.1 Hígado. Aspecto Macroscópico	15
2.2.2 Aspecto Microscópico	16
2.2.3 Riñones. Aspecto Macroscópico.	17
2.2.4 Aspecto Microscópico.	18
2.2.5 Cerebro. Aspecto Macroscópico.	18
2.2.6 Aspecto Microscópico.	19
2.3 GRUPO METRONIDAZOL.	20

	Pág.
2.4	INFORME ANATOMOPATOLOGICO. 22
2.4.1	Hígado. Aspecto Macroscópico. 22
2.4.2	Aspecto Microscópico. 22
2.4.3	Riñones. Aspecto Macroscópico. 23
2.4.4	Aspecto Microscópico 23
2.4.5	Cerebros. Aspecto Macroscópico. 23
2.4.6	Aspecto Microscópico. 24
2.5	GRUPO ORCIPRENALINA 24
2.6	INFORME ANATOMOPATOLOGICO. 27
2.6.1	Hígado. Aspecto Macroscópico. 27
2.6.2	Aspecto Microscópico. 27
2.6.3	Riñones. Aspecto Macroscópico. 28
2.6.4	Aspecto Microscópico. 28
2.6.5	Cerebro. Aspecto Macroscópico. 28
2.6.6	Aspecto Microscópico. 29
2.7	HALLAZGOS COMPLEMENTARIOS. 30
2.7.1	Aspecto Macroscópico. 30

	Pag.
2.7.2 Aspecto Microscópico.	31
3. DISCUSION Y CONCLUSIONES	36
4. RESUMEN.	44
BIBLIOGRAFIA	45

LISTA DE TABLAS

		Pág.
TABLA 1.	Grupo y dosis de estudio.	10
TABLA 2.	Tiempo de gestación y número de nacidos.	32
TABLA 3.	Peso y talla promedio de los productos al nacer.	33
TABLA 4.	Peso y talla promedio de los productos a los tres (3) meses de edad.	34
TABLA 5.	Informe anatomopatológico. Peso promedio de los órganos obtenidos.	35

## INTRODUCCION

Siempre que se administra una droga en periodo de gestación aparece la inquietud sobre los posibles efectos deletéreos sobre el producto de la concepción

Algunas drogas están rotuladas definitivamente como sustancias de alto poder teratógeno; ejemplo de éstas la TALIDOMIDA y los CORTICOIDES.

Otras, a pesar de diversos estudios en mamíferos inferiores y en humanos, no han obtenido evaluación definitiva que asegure carencia de efectos teratógenicos.

Entre éstas drogas encontramos una sustancia derivada de la AZOMICINA (sintetizada por Nakamura en 1955), el 1-Hidroxy ethyl 2-methyl 5-nitro Imidazole, conocido como METRONIDAZOL, obtenido en 1957, por el equipo científico de la casa farmacéutica francesa RHONL POULRNC (Finegold, 1976)<sup>1</sup>.

Sus efectos iniciales descritos fueron como droga tricomocida y amebocida, con buena eficacia sobre estas patologías en el humano y animales inferiores. (Cosa, C Ganter, P. and Julou, L., 1961; Cosar, C. and Julou, L; 1959)<sup>2</sup>.

Estas enfermedades pueden aparecer durante el período de gestación y tratamiento en base a Metronidazol podría ser instaurado.

Metronidazol, es utilizado por vía local (vagi

nal), y por vía oral donde su absorción es de alto porcentaje.

Algunos estudios en sus conclusiones recomiendan el uso de éstas sustancias tanto por vía vaginal, como por la vía oral en el tratamiento de la Tricomoniiasis vaginal durante el embarazo sin observaciones en el tiempo de gestación (M. Scott-Gray, 1961).

Una de las casas farmacéuticas que patentó el Metronidazol en nuestro país (Specia. Rhone-Poulenc) con el nombre de FRAGIL distribuyó una publicación en la cual se anota la ausencia de efectos teratogénicos de ésta droga tanto en animales como en el humano, citando: Robinson (1965) entre otros.

Otros trabajos concluyen que el Metronidazol ha

mostrado teratogénesis tanto en animales como en humanos; y que por tanto su administración durante el embarazo puede traer trastornos en el producto. (Ivanov 1969)

La Orciprenalina (droga con efectos estimulantes adrenergicos B<sub>1</sub> y B<sub>2</sub>) por su acción depresora sobre la contractibilidad del musculo liso uterino, se ha estado utilizando en clínica en los estados de hiperdinamias uterina y amenaza de parto prematuro.

Haciendo extensivo su uso por los efectos relajantes uterinos una de las casas farmacéuticas que patenta la droga (Boehringer-Ingelheim) con el nombre de ALUPENT la indica en el tratamiento de aborto habitual (Diccionario Farmacéutico P. L.M. 1981; 10a. Edición, Pág. 14).

11

Las divergencias en la seguridad del uso de estas drogas (Metronidazol y Orciprenolina) durante el embarazo han motivado este trabajo de investigación.

El propósito del presente estudio fué investigar los posibles efectos teratogénicos de Metronidazol y Orciprenolina en ratas.

## 1. MATERIALES Y METODOS

Se utilizaron ratas albinas (Charles River) embarazadas. Se formaron tres (3) grupos de estudio. Un grupo control que recibió solución salina isotónica y dos (2) grupos problemas, cada uno de los cuales recibió Metronidazol y Orciprenalina respectivamente. Los lotes de tratamiento se indican en la Tabla 1.

Cada grupo constó de quince (15) ratas con un peso promedio de 280 gm. Estos grupos se obtuvieron después de repetidos intentos agrupados para apareo cuatro (4) ratas hembras con un macho adulto en jaulas recubiertas de malla, de sesenta (60) por cuarenta (40) por quince (15) cms.

a temperatura ambiente (26° - 28°).

Previo apareo, las ratas fueron revisadas en su canal vaginal con aplicador de madera para comprobar ausencia de secreción distinta a moco filante de la mucosa vaginal.

Aproximadamente a las doce (12) horas después de la exposición para apareo, su canal vaginal fué revisado nuevamente; aquellas que presentaban secreción vaginal distinta al control (tapón vaginal) eran separadas y se iniciaba al día siguiente la administración de la droga problema correspondiente durante todo el período de gestación. Se administró vía oral Metronidazol (Specia) a razón de 150 mg/kg/día en una dosis diaria. Las tabletas fueron pulverizadas y disueltas en agua destilada administrandose el volumen correspondiente a través de una sonda de polietileno.

leno a la cavidad gástrica utilizando jeringa calibrada en ml., con igual técnica se administró Orciprenalina a razón de 5 mg/Kg/día en una sola dosis diaria.

El grupo control recibió solución salina en volumen equivalente a los anteriores; todos los animales recibieron agua y comida para ratas ad libitum (Ver Tabla 1).

Las camadas resultantes al nacer se revisaron en número, morfología externa y se pesaron en forma individual. Cada camada se dejó en jaula separada con su respectiva madre por aproximadamente un mes. Estos productos fueron seguidos por tres (3) meses. Al término de éste tiempo, fueron revisados su número, morfología externa y peso. Sacrificados con golpes en la nuca.

Para su estudio morfológico interno se hizo una incisión ventral desde el cuello hasta la región genital. Se revisaron corazón y grandes vasos, tracto gastrointestinal (esófago, estómago, intestino e hígado), riñones y cerebros. Para obtener los cerebros se hizo trepanación en la parte superior del cráneo. Se tomaron los riñones, hígado y cerebros: se pesaron en forma individual, se conservaron para estudio histopatológico en la siguiente solución:

- Formol 40%.....100 ml.
- Agua destilada..... 900 ml.
- Fosfato monobásico de Na..... 4 gr.
- Fosfato dibásico de Na. (Anhidro)..... 6.5 gr.

TABLA 1.

## GRUPOS Y DOSIS DE ESTUDIO

GRUPO	DODIS mg/kg.
Control	
Metronidazol	150
Orciprenalina	5

Se tomaron sesenta (60) especímenes por grupo (20 hígados, 20 cerebros y 20 riñones) para estudio anatómo patológico. Se utilizó tinción de los cortes con solución de Hematóxilina y Eosina.

## 2. RESULTADOS

### 2.1 GRUPO CONTROL.

El tiempo de gestación varió entre quince (15) y veinte (20) días.

Se obtuvo en el grupo control por cada rata embarazada, camadas que oscilaron entre tres (3) y diez (10) productos, con un promedio de 4.8 productos por rata. En los cincuenta y siete (57) productos obtenidos en este grupo no se observó en ningún caso malformaciones congénitas en su morfología externa (Ver Tabla 2).

Su piel, orejas, patas, dedos, ojos, boca y rabo presentaron características normales.

El peso individual de los productos osciló entre 6 - 8 gr., con un promedio de 6.9 gr. La talla osciló entre 4 y 6 cms., con un promedio de 4.8 cms., (Ver Tabla 3).

Estos productos sobrevivieron todos hasta los tres (3) meses.

Al término de éste tiempo una nueva revisión su morfología externa mostró buen desarrollo de la talla, pelo, orejas, miembros y rabo; presentando todos aspecto normal. El peso osciló entre doscientos (240) y doscientos ochenta (280) grs. con un promedio de doscientos setenta y seis (276) grs., (Ver Tabla 4).

La Talla osciló entre veinticuatro (24) y veintiseis (26) cms. con un promedio de 25.4 cms.

Fueron sacrificadas con galpe en la nuca y por la técnica de disección descrita se evaluó, el mediastino no encontrándose alteraciones en ningún caso; se encontró corazón con sus cuatro (4) cavidades, sus grandes vasos, arterias pulmonar y sus divisiones y arteria aorta normales. Los pulmones fueron de aspecto normal. La evaluación del tracto gastrointestinal mostró en todos los casos un buen tránsito normal, desde esofago hasta recto. En un 30% de éstos productos se encontraron tenias en la luz intestinal.

De los cincuenta y siete (57) hígados, diez y nueve (19) mostrarón quistes de aspecto parasitario. El aspecto externo de éstos hígados exceptuando los quistes eran normales. La evaluación del sistema utinario no reveló malformaciones. Los riñones, uréteres y vejiga eran de aspecto normal. No hubo casos de riñones fusiona

dos o agenesia de los mismos. Se obtuvieron cerebros de aspecto normal para esta especie.

Estos órganos se fijaron en la solución antes descrita y a los quince (15) días se efectuó su revisión anatomopatológica.

## 2.2 INFORME ANATOMOPATOLOGICO.

### 2.2.1 Hígados. Aspecto Macroscópico.

Se toman veinte (20) hígados, entre éstos cuatro (4) con los quistes descritos, cuyo peso promedio fué de 8.2 grs., tetralobulados de su superficie lisa, color pardo claro sin adherencia. Cuatro (4) de éstos presentan nódulos renitentes de color amarillo pálido traslucidos, con diametro entre 0.3 a 1.2 cms., sin localización

específica. Al corte, el parenquima presenta arquitectura lobulillar con superficie pardo oscuro. Al corte los nódulos son quísticos con salida de líquido claro conteniendo parásitos acintados segmentados que parecen corresponder a un tipo de tenia. Los quistes bien delimitados por una cápsula delgada de color grisáceo.

### 2.2.2 Aspecto Microscópico.

La arquitectura hepática constituía por cordones de hepatocitos que van desde un espacio porta a una vena centrolobulillar. Los espacios porta muestran una arteria hepática, una vena porta y un canaliculo biliar.

El sistema de Kuffer, muestra células fusiformes que tapizan los sinusoides.

Llama la atención el gran calibre de las venas centrolobulillares (especie).

La cápsula de los quistes está constituida por abundante tejido fibroso densamente infiltrado por linfocitos y eosinofilos; éste tejido rechaza y comprime el tejido hepático anexo.

2.2.3 Riñones. Aspecto Macroscópico.

Se tomaron veinte (20) riñones con peso individual promedio de setecientos cincuenta (750) mg. reniformes, con escasa grasa perineal de color pardo claro. Su capsula es facilmente desprendible. Al corte buena diferenciación corticomedular. Las papilas son de color carmelita; el sistema pielocalicial es normal.

#### 2.2.4 Aspecto Microscópico.

Los glomérulos, tubulos proximales, distales, asa de Henle y colectores son histológicamente normales, no hay cambios inflamatorios parenquimatosos ni glomerulares. Los vasos no muestran cambios anormales.

#### 2.2.5 Cerebros. Aspecto Macroscópico.

Se tomaron veinte (20) cerebros cuyo peso individual promedio fué de 1.62 grs. Los hemisferios son simétricos de superficie lisa de color amarillo pálido.

Leptomeninges brillantes facilmente desprendibles, vascularización de éstas normales. Al corte muestran un corte calloso prominente, no hay

dilatación de los ventrículos ni se encuentran hemorragias o necrosis parenquimatosa; no hay hallazgo sugestivo de malformaciones congénitas neoplasias o cambios quísticos.

2.2.6 Aspecto Microscópico.

Leptomeninges constituidas por dos (2) hojillas. Corteza cerebral muestra neuronas de morfología normal.

La sustancia blanca no presenta cambios en la densidad celular; los plexos coroideos son de aspecto normal. Los vasos sanguíneos son histológicamente normales. Es de anotar que la histología de los órganos revisados recuerdan fielmente la histología de éstos órganos en el humano.

2.3 GRUPO METRONIDAZOL.

El tiempo de gestación varió entre quince (15) y diez y ocho (18) días.

Se obtuvo una paridad similar a la del grupo control de tres (3) a doce (12) productos por rata con un promedio de cinco (5) por rata (Ver Tabla ).

En los cincuenta y nueve (59) productos obtenidos no hubo alteraciones en la morfología externa. El peso individual osciló entre 5.5-8 gr., con un promedio de 6.2 gr., la Talla varió entre 4 - 6 cms., con un promedio de 4.5 cmts. (Ver Tabla 3).

Estos productos fueron seguidos por tres (3) meses, al término de éste se observó un desarrollo

y morfología similar al grupo control. El peso osciló entre doscientos cuarenta y cinco (245) a doscientos ochenta (280) grms., con un promedio de doscientos setenta (270) grms., (Ver Tabla 4). La talla individual varió entre veinticuatro (24) a veinticinco (25) cmts., con un promedio de 24.5 cmts.

Fueron sacrificadas y evaluadas macroscopicamente, el sistema cardiovascular, tractogastrointestinal, urinario y cerebros. No hubo alteraciones excepto las lesiones quísticas hepáticas descritas. De los cincuenta y nueve (59) casos diez y seis (16) mostraron estas lesiones; además, se encontraron tenias en el intestino delgado.

## 2.4 INFORME ANATOMOPATOLOGICO

### 2.4.1 Hígado. Aspecto Macroscopico.

Se toman veinte (20) hígados, cuatro (4) con las lesiones quísticas. Pero promedio de ocho (8) gr.

Su aspecto externo similar a los del Grupo Control. Las lesiones quísticas con igual contenido a los anteriormente descritos.

### 4.2.2 Aspecto Microscopico.

La arquitectura es lobulillar, con disposición columnar de los hepatocitos; no hay cambios colécticos ni de retención biliar.

2.4.3 Riñones. Aspecto Macroscópico.

Se tomaron veinte (20) riñones con un peso promedio individual de setecientos cuarente (740) grs. Reniformes de color pardo claro. Al corte buena diferenciación córtico-medular; sistema pielocalicial de apariencia normal.

2.4.4 Aspecto Microscopico.

Los casos revisados presentan los mismos hallazgos que en el Grupo Control.

2.4.5 Cerebros. Aspecto Macroscópico.

El peso promedio individual de estos cerebros fué de 1.68 gr.

Los hallazgos macroscópicos de estos cerebros no muestran cambios apreciables en el volumen, forma, color y consistencia con relación al Grupo Control.

2.4.6 Aspecto Microscópico.

No hay cambios en la distribución, coloración, densidad, morfología celular con relación a los cortes del Grupo Control.

2.5 GRUPO ORCIPRENALINA.

El tiempo de gestación varió entre diez y ocho (18) y veintidos (22) días. En este grupo se obtuvieron entre cuatro (4) a once (11) productos por rata, promedio 4.6 por rata con un to

tal de cincuenta y dos (52) productos (Ver Tabla 2).

El peso individual osciló entre cinco (5) y ocho (8) grs., con un promedio de 6.5 grs.

La talla estuvo entre 4.5 - 6 cmts., con un promedio de cinco (5) cmts., (Ver Tabla 3).

De los cincuenta y dos (52) productos de este grupo siete (7) nacieron muertos, con signos de maceración (citólisis), quince (15) murieron en las primeras veinticuatro (24) horas de recién nacidos. De los siete (7) productos nacidos muertos, cuatro (4) presentaban soluciones de continuidad en piel tipo fisuras que comprometían piel y tejido celular subcutáneo.

Iguales lesiones cutáneas se observaron en once

(11) de los quince (15) productos que murieron en las primeras veinticuatro (24) horas de nacidos.

La evaluación morfológica externa por lo demás fué igual a los dos lotes de estudios anteriores. La evaluación morfológica con lupa de los productos muertos en las primeras veinticuatro (24) horas, no reveló alteraciones que justificaran sus muertes. Se tomaron muestras de piel que contenían las fisuras. El resto de productos (30) fueron seguidos por tres (3) meses. La evaluación morfológica externa al final de este periodo correspondió con la del Grupo Control.

El peso varió entre doscientos cuarenta (240) a doscientos setenta y cinco (275) grs., con un promedio de doscientos sesenta y cinco (265)grs. La Talla varió entre veintitres (23) y veinti

cinco (25) cmts., con un promedio de 23.8 cmts.

## 2.6 INFORME ANATOMOPATOLOGICO.

### 2.6.1 Hígado. Aspecto Macroscópico.

Se tomaron veinte (20) hígados con un promedio de 8.5 grs., con características externas similares a las del Grupo Control; cuatro (4) de estos hígados estudiados presentan las lesiones quísticas descritas en los grupos anteriores.

### 2.6.2 Aspecto Microscópico.

La arquitectura histológica es normal. Semejante al Grupo Control.

2.6.3 Riñones. Aspecto Macroscópico.

Se examinan veinte (20) riñones, tomados de los treinta (30) productos obtenidos, con peso promedio de setecientos cincuenta y cinco (755) grs. Forma, color, tamaño, similar al Grupo Control.

2.6.4 Aspecto Microscópico.

Histología de glomerúlos, sistema de túbulos, sistema pielocalicial normales en ningún caso se observarán alteraciones.

2.6.5 Cerebros. Aspecto Macroscópico.

Se estudiaron veinte (20) cerebros con peso pro

medio de 1.65 grs., cuatro (4) de estos con cambios de coloración en la superficie de los hemisferios. Color, superficie, ventrículos, cuerpo calloso normales con relación a los hallazgos en el Grupo Control.

2.6.6 Aspecto Microscópico.

No hay cambios en la tinción, densidad, distribución, forma celular, sustancia gris y sustancia blanca de aspecto normal.

Leptomeninges constituida por dos (2) hojillas de aspecto normal.

## 2.7 HALLAZGOS COMPLEMENTARIOS:

Se tomaron muestras de las lesiones descritas en la piel de once (11) de los quince (15) productos muertos en las primeras veinticuatro (24) horas de nacidos en el grupo tratado con Orciprenalina. El estudio anatomopatológico de estas lesiones:

### 2.7.1 Aspecto Macroscópico.

Piel rosada en pelos, elástica con discreta es trias transversales; estos fragmentos de piel contienen fisuras de aproximadamente un (1) cmt. en promedio que macroscopicamente solo comprometen la epidermis.

### 2.7.2 Aspecto Microscópico.

Al corte la piel muestra solución de continuidad a expensas de la epidermis por debajo de la cual se aprecia infiltrado inflamatorio mediado fundamentalmente por neutrofilos. El espesor de la piel es considerado normal.

Vale anotar que estas lesiones se presentaron en un 28.8% de los productos de este grupo; y que no fueron observados en los otros grupos.

TABLA 2.

TIEMPO DE GESTACION Y PARIDAD

GRUPOS	TIEMPO DE GESTACION <b>DÍAS</b>	No. DE NACIDOS	
		TOTAL	PROMEDIO INDIVIDUAL
Control	15-20	57	4.8
Metronidazol	15-18	59	5.0
Orciprenalina	18-22	52	4.6

TABLA 3.

PESO Y TALLA PROMEDIO DE LOS PRODUCTOS AL NACER

GRUPOS	PESO (grs.)	TALLA (cmts.)
Control	6.9	4.8
Metronidazol	6.2	4.5
Orciprenalina	6.5	5.0

TABLA 4.

PESO Y TALLA PROMEDIO A LOS TRES MESES DE EDAD

GRUPOS	PESO (grs.)	TALLA (cmts.)
Control	276	25.4
Metronidazol	270	24.5
Orciprenalina	265	23.8

TABLA 5.

INFORME ANATOMOPATOLOGICO. PESO PROMEDIO DE LOS  
ORGANOS OBTENIDOS (GRS.)

GRUPOS	HIGADO PESO	RIÑONES PESO	CEREBROS PESO
Control	8.20	0.750	1.62
Metronidazol	8.00	0.74	1.68
Orciprenalina	8.50	0.76	1.65

### 3. DISCUSION Y CONCLUSIONES

Desde su síntesis en 1959, la mayoría de trabajos que investigaron efectos teratógenos de Metronidazol han informado ausencia de daños sobre la madre y los fetos por esta droga. Cosar y Colaboradores (1960), utilizaron Metronidazol a 100 mg/Kg/día no modificandose la fecundidad, paridad, en ratas y tampoco anomalías en la gestación o embriogénesis. Otras han revelado que las investigaciones en conejas preñadas (Schraeder y Mc.Connel 1970, Ingham, 1967), administración de Metronidazol a 200 mg/Kg/día por intubación gástrica revelaron los mismos hallazgos.

Cosar, Ganter y Julou en (1960), utilizaron Metronidazol, (cinco estudios) a 50-200 mg/Kg/día por 10-40 días (antes y durante gestación) en ratas administrando la droga por intubación gástrica reportando en su trabajo que la droga no produjo efectos embriotóxicos o teratogénicos en los cinco (5) estudios.

Ivonov (1969), publicó trabajo efectuado en tres especies (ratas, ratones y cobayos) en el cual se administró Metronidazol 10-11 mg/Kg/día en la dieta diaria, durante siete (7) a diez (10) días de la gestación y observó aumento del número de partos prematuros anomalías congénitas en los productos y nacidos muertos.

Nuestra revisión bibliográfica encontró evaluaciones clínicas cuando se utilizó Metronidazol durante el embarazo. Estos fueron efectuados por

Williams F. Peterson M.D. y Jon E. Stauch (1966),  
Isabel Morgan (1966), M. Scott-Gray M.B. (1961).

Este último autor estudiando la Farmacocinética de Metronidazol encontró que esta sustancia atraviesa fácilmente la barrera placentaria concentrándose en los líquidos y tejidos del feto en cantidades similares a las de los líquidos y tejidos de la madre.

La mayoría de los casos recibieron la droga por vía oral en el segundo y tercer trimestre, pero un número significativo de mujeres la recibieron durante el primer trimestre.

Las series de pacientes embarazadas variaron en grupos desde ciento cincuenta (150) a ochocientos ochenta (880) con aproximadamente igual número de recién nacidos controlados.

En estos estudios se concluye que la administración por vía oral de Metronidazol a dosis de: 0.5-0.75 gr., por tiempo promedio de siete (7) días durante la gestación, no produce aumento en los índices de malformaciones congénitas, o trastornos en el curso del embarazo, parto, adaptación neonatal de los recién nacidos.

En nuestro trabajo con Metronidazol a 150 mg/Kg/día, administrado por intubación gástrica, ratas embarazadas durante la gestación observamos que no se produjo trastornos en la fecundidad paridad de los animales. No observamos anomalías externas, peso y talla de los productos obtenidos. Su seguimiento por tres (3) meses nos mostró un desarrollo igual al del Grupo Control.

Con relación a nuestras conclusiones en el grupo de ratas embarazadas tratadas con Orciprenalina,

a 5 mgs/Kg/día, por vía oral debemos decir en base a los datos obtenidos que no se alteraron los parámetros de fecundidad, paridad, peso y talla al nacer.

Vemos que en este grupo el tiempo de gestación fué mayor que en el Grupo Control y Grupo Metronidazol. Podríamos explicar este hallazgo por los efectos útero relajante marcado de esta droga.

En la evaluación externa el 27% de los productos presentó alteraciones en la piel consistentes en fisuras.

Hubo en este grupo una mortalidad de 42% del total de productos obtenidos; 13.5% de los productos al nacer, y 28.5% muertos en las primeras veinticuatro (24) horas de nacidos.

La evaluación de los productos vivos, en tres (3) meses, en su morfología externa e interna, de los órganos obtenidos no difirió de la del Grupo de Control.

Por tanto no podemos atribuir efectos teratogénicos a la Orciprenalina y anotamos que la alta mortalidad en este grupo pudo deberse a trastornos de adaptación al medio ambiente al nacer, debido a lo prolongado de los embarazos. Esto trae como consecuencia degeneración del lecho placentario, un mal intercambio madre-feto se establece y como consecuencia los productos no estarán en las mejores condiciones al nacer. Igual análisis serviría para explicar la aparición de fisuras en la piel de los productos de éste grupo al nacer.

Bien conocidos son los cambios a nivel de piel que se producen en los fetos provenientes de em

barazos prolongados; la piel pierde textura, lubricación e hidratación.

Sin embargo, anotamos que en nuestra bibliografía tenemos la publicación Orciprenalina en Psoriasis (Campos R.M. y Gutierrez A., G. 1976) en la cual se hace una evaluación de la mejoría de éste padecimiento crónico cuando los pacientes son tratados con ésta droga. Este efecto benéfico de la Orciprenalina en psoriasis podría ser el resultado de su efecto B. estimulante adrenergico, sobre la Adenilciclase que produciría aumento en la cantidad de AMPc y esto regularía el metabolismo alterado de la piel (Mier P. D. 1970).

Por tanto diferenciación incompleta, proliferación acelerada acumulo de glucogéno en la psoriasis se verían corregidos por Orciprenalina.

(Voorhees John 1971).

Habría que tener presente la posibilidad que estos efectos a nivel metabólico de la piel puedan alterar la estructura de la piel embrionaria.

#### 4. RESUMEN

Se estudiaron los efectos teratogénicos de Metro  
nidazol y Orciprenalina en ratas albinas (Char  
les River) preñadas.

Para este estudio se tomarón grupos de quince  
(15) ratas preñadas cada uno, los cuales se re  
partieron de la siguiente forma:

- Un grupo control que recibió solución salina  
por vía oral, un segundo grupo que recibió Me  
tronidazol 150 mgrs/Kg/día, por vía oral, y  
un tercer grupo recibió Orciprenalina 5 mgrs/  
Kg/día por vía oral. Las drogas fueron admi  
nistradas durante todo el período de gestación.

Todos los grupos recibieron comida standard para ratas (purina) y agua ad libitum.

- Las camadas resultantes se evaluaron al nacer y después de tres (3) meses fueron sacrificadas para estudio anatomopatológico de algunos de sus órganos.

- En el grupo Metronidazol, no se observó ningún efecto sobre las madres o los productos en relación al control.

- En el grupo Orciprenalina hubo 47% de mortalidad neonatal y fisura en la piel en el 27% de los productos obtenidos.

2

## BIBLIOGRAFIA

CAMPOS, R.C. y Gutierrez, A.C. Orciprenalina en Psoriasis. Tribuna Médica No. 626: 45-47, 1976.

COSAR, C. Ganter, P. and Julou, L. Etude Experimentale du Métronidazole (8823 R.P.). Activité Trichomonacide et amebicide. Toxicité et propriétés pharmacologiques générales. Presse Méd. 69: 1069-1072, 1961.

....., A Study of the action of flagyl on the gestation and embryogenesis in the rat. Separata Rhone-Poulenc. 1960.

..... And Julou, L. Activity of 1-(2-hydroxyethyl)-2-Methyl-5-Nitroimidazole (R.P.8823) in experimental trichomonas vaginales infections. Ann. Inst. Pasteur. 96: 238-241, 1959.

DICCIONARIO Farmacéutico, P.L.M. 10a. Edición, Pág. 14, 1981.

FINEGOLD, S.M. Origin and anti-infective activity of Metronidazole, in. Proceedings of the international Metronidazole conference, Montreal, Quebec, Canada. Excerpta Medica, Págs. 3-11, 1976.

IVANOV, I. The effect of "Trichomonacid" on Pregnancy in experimental animals. Akushent vo i Ginekogiga. 8: 241-244, 1969.

MIER, P.D. and Urselmann, E. The adenylylation of Skin. I. Measurement and Properties. Br. J. Derm. 83: 359, 1970.

MORGAN, I. Metronidazole in Pregnancy. Int. J. Gynaecol - Obstet. 15: 501, 1966.

PETERSON, W.W. And Stanch, J.E., Metronidazole in Pregnancy. Am. J. Obstet. Gynaecol. 94: 343, 1966.

ROBINSON, S.C. Trichomonas Vaginales. V Further Observation on Metronidazole (Flagyl). (In chreding infant follow up). Am. J. Obstet. Gynecol. 93: 502, 1965.

SCOTT-GRAY, M.B., Metronidazole in Pregnancy J. Obst. and Gynaecol. Brit Emp. 68: 723, 1961.

VOORHEES, J.J, and Mier, P.D. Decreased Cyclic AMP. in the epidermis of lesions of psoriasis. Arch. Derm. 105: 695, 1972.