

Efecto de la trifluoperazina sobre el desarrollo embrionario del ratón

M. D. RODRÍGUEZ Y M. FRIMAN

Dpto. de Biología Celular, Centro Nacional de Investigaciones Científicas, Ciudad de la Habana, Cuba

Recibido: 21 de enero de 1983

ABSTRACT. Trifluoperazine was administered to pregnant Swiss mice by gastric intubation during organogenesis period. Mice were treated at doses of 0.5, 5 y 50 mg/kg/d and controls received only an equivalent volume of water. The higher doses produced embriotoxic and abortive effects and also affected the pregnant weight increment with respect to controls. Differences between drug treated groups and controls in relation to fetal height and weight, were not observed. Trifluoperazine did not produce teratogenic effects in this species.

RESUMEN. Se administraron a ratones Swiss gestantes, por intubación gástrica, dosis de 0.5, 5 y 50 mg/kg/día de trifluoperazina durante el período de la organogénesis. Los controles recibieron sólo un volumen equivalente de agua. La dosis mayor produjo un efecto embriotóxico y abortivo y también afectó el incremento del peso de las gestantes, respecto a los controles. No se encontraron diferencias entre los grupos tratados con la droga y los controles en cuanto a la talla y el peso de los fetos. La trifluoperazina no produjo efecto teratogénico en esta especie.

INTRODUCCION

La Trifluoperazina es un derivado de la fenotiazina con propiedades antiscóticas y ansiolíticas que tiene además una potente acción antiemética.

Administrada oralmente en el período crítico de la preñez produjo deformaciones esqueléticas en dos de 37 crías de conejos y actuó como abortivo en el ratón¹.

Se desarrollaron edemas e hidrocefalia en un porcentaje elevado después de la inyección subcutánea de trifluoperazina en ratas².

Un múltiplo de la dosis antiemética humana dado durante 60 días antes del apareamiento y durante la preñez a ratas hembras y machos, no produjo diferencias en la descendencia de los animales tratados con la droga y el control. Asimismo, se plantea que no ha sido demostrada una relación terapéutica causal entre trifluoperazina y malformación congénita en humano³.

Debido al alto consumo que nuestra población hace de este medicamento, nos propusimos aportar nuestros resultados a los pocos existentes acerca de su efecto sobre el desarrollo embrionario del ratón.

MATERIALES Y METODOS

Se utilizaron ratones albinos Swiss que permanecieron durante la experiencia en una habitación con ciclos de luz de 12 horas a 22°C, recibiendo agua y alimento comercial^a ad libitum. Hembras vírgenes con un peso entre 20 y 30 g se aparearon durante la noche con machos de probada fertilidad y al día siguiente la presencia de tapón vaginal indicó el día de la preñez.

Las hembras gestantes recibieron la droga por intubación gástrica, disuelta en agua, en dosis de 0,5, 5 y 50 mg/kg/d, durante los días del 6to. al 13ro. de la preñez. Los controles recibieron el solvente en volumen equivalente (CO) y otros (CN) no recibieron ningún tratamiento.

El día 17 de la preñez las madres fueron pesadas y sacrificadas. Las reabsorciones y los fetos muertos y vivos implantados en el útero fueron registrados, así como también la talla y el peso de estos últimos.

Después de la observación de su morfología externa, la mitad de los fetos fueron fijados en alcohol para ser procesados según la técnica de Dawson⁴ para el estudio de su esqueleto y la otra mitad en Bouin para la realización de la técnica de Wilson para el estudio visceral.

Se empleó el test de la U de Mann-Witney para comparar el número de reabsorciones. Se tomó la camada como unidad experimental. El por ciento de reabsorciones se obtuvo en relación al total de implantaciones según la proporción: reabsorciones/ reabsorciones + fetos vivos.

^a Composición de la dieta: 33.4% de avena en grano, 4.6% de levadura torula, 5% de miel final, 8% de pescado anchoveta, 3% de complejo minero-vitamínico, 1% de sal, y 45% de trigo.

La talla y el peso de los fetos, así como el incremento en peso de las madres desde el primer día del tratamiento, hasta el día del sacrificio, fueron comparados por un análisis de varianza de diseño completamente aleatorizado y las diferencias entre medias se valoraron por el test de comparaciones múltiples de Duncan.

El número de hembras preñadas en relación con las que presentaron tapón vaginal, fueron comparadas mediante el test estadístico X^2 .

RESULTADOS

Los resultados del efecto de la droga sobre los fetos se muestran en la Tabla I.

La trifluoperazina no produjo un efecto teratogénico en esta especie. La dosis mayor (50 mg/kg/día) produjo un efecto embriotóxico ($p < 0.05$) puesto de manifiesto en el elevado número de reabsorciones embrionarias encontrado respecto a ambos controles.

No se encontraron diferencias entre los grupos tratados con la droga y los controles en cuanto a la talla y el peso de los fetos.

El grupo de control con agua difirió con el control normal respecto al número de reabsorciones.

Como puede verse en la Tabla II, el número de hembras preñadas, en relación con las que presentaron tapón vaginal, fue significativamente diferente cuando se comparó con los controles, para las dosis de 5 y 50 mg/kg/día.

Coincidentemente, se observó sangramiento vaginal después del primer o segundo día de tratamiento, en varias de esas hembras que luego resultaron no preñadas.

El incremento del peso de las madres fue significativamente diferente para el grupo tratado con la dosis de 50 mg/kg/día respecto a los controles (Tabla II).

DISCUSION

Nuestros resultados coinciden con los obtenidos por otros investigadores¹ en lo que se refiere al incremento en la incidencia de sitios de reabsorción y al efecto abortivo producido por esta droga.

TABLA I
Resultados del efecto de la trifluoperazina sobre los fetos del ratón

Dosis	No. de madres	Fetos vivos	Reabsorciones	(%)	Peso fetal promedio	Talla fetal promedio
CO	36	182	69	27	0.9 ± 0.05	2.0 ± 0.04
CN	28	165	19	10	1.0 ± 0.05	2.0 ± 0.05
0.5 mg/kg/d	19	76	49	39	0.9 ± 0.07	2.0 ± 0.07
5 mg/kg/d	20	106	47	31	0.8 ± 0.06	1.9 ± 0.06
50 mg/kd/d	13	52	50*	49	0.8 ± 0.12	1.9 ± 0.11

* Diferencia significativa $p < 0.05$

TABLA II

Afectaciones de la preñez y del incremento en peso de las hembras durante el embarazo

Dosis	Hembras con tapón vaginal	Preñadas	(%)	Incremento en peso de las madres (g)
CN	45	28	62	9.8
CO	62	36	58	8.1
0.5 mg/kg/d	37	19	51	6.2
5 mg/kg/d	60	20	33**	6.2
50 mg/kg/d	152	13	8***	4.2*

* Diferencia significativa $p < 0.05$

** Diferencia significativa $p < 0.01$

*** Diferencia significativa $p < 0.001$

En nuestro estudio, hemos suministrado un rango de dosis que va desde una mayor que provocó la muerte del 50% de los embriones y casi un 85% de abortos, hasta una dosis menor que fue prácticamente inocua, sin que se observara ningún feto malformado entre aquellos que estuvieron expuestos a la droga.

La Trifluoperazina ha sido responsable de la aparición de anomalías del desarrollo en rata^{2,6}, pero este efecto no ha sido observado en el ratón.

La diferencia entre ambos controles respecto al número de reabsorción se explica por la manipulación de que fueron objeto los controles intubados para recibir el solvente (CO), al contrario de los controles que no recibieron ningún tipo de tratamiento durante el embarazo (CN).

El efecto abortivo en el ratón podría ser explicado por la supresión de la secreción de gonadotropina provocado por la droga⁷, pero serán necesarias nuevas experiencias para hacer esta afirmación.

REFERENCIAS

1. KHAN I. AND AZAM A. *Proc. Eur. Soc. Study Drug Toxicity* 10, 235, 1969.
2. HORVÁTH C. *Kiserl Orvostud.* 24, 78, 1972.
3. MORIARITY A. J. *Can. Med. Assc. J.* 88, 97, 1963.
4. DAWSON A. B. *Stain Technol.* 1, 123, 1926.
5. WILSON J. G. Embryological considerations in teratology. In: *Teratology, Principles and Techniques* 262-277 Ed. by J. G. Wilson and J. Warkany Univ. of Chicago Press, Chicago, 1965.
6. FRIMAN M. Y RODRÍGUEZ M. D. Efecto teratogénico de la trifluoperazina en rata (en publicación).
7. VARAVUDHI P. J. *Endocrinol.*, 43, 237 ,1969.