

DEPARTAMENTO DE FISILOGIA.
FACULTAD DE FARMACIA.

“ESTUDIO DETALLADO DE LOS EFECTOS DEL ACETATO DE
HIDROCORTISONA DURANTE LA GESTACION SOBRE EL
NUMERO DE FETOS Y ABORTOS EN LA RATA”.

López-Jurado, M., Aranda, P., Llopis, J., Mataix, F.J., Montellano, M.A. y Urbano, G.

RESUMEN

Se estudia la evolución del efecto de la administración de acetato de hidrocortisona (4mg/100 g. peso/día) a ratas sobre el número de fetos y abortos de la camada en los días 6, 9, 12, 14, 16, 18 y 21 de gestación.

Se observa que el acetato de hidrocortisona disminuye el número de fetos vivos a partir del día 17 de tratamiento siendo la disminución más acusada en el día 21, en el que la diferencia respecto al grupo control es de un 25%. El acetato de hidrocortisona incrementa el porcentaje de ratas que presentan abortos en cualquiera de los periodos estudiados. Además en el día 14 el 22,2% de ratas inyectadas con acetato de hidrocortisona presentan abortos de la totalidad de sus fetos, hecho que nunca sucede en las ratas control.

En el día 21 es más acusado el efecto de la hormona ya que mientras que las ratas testigo mantienen todos los fetos vivos, un 66% de ratas tratadas con cortisona siguen presentando abortos.

SUMMARY

The evolution of the effect of the administration of hydrocortisone acetate (HA) (4mg/100g weight/day) to the pregnant rat on the number of viable and nonviable fetuses was studied on days 6, 9, 12, 14, 16, 18 and 21 of gestation.

The administration of HA to pregnant rats reduced the number of live fetuses starting on day 17 of treatment representing a loss of approximately 25% of the fetuses when they are compared with the control rats. High doses of cortisone acetate were seen to increase the percentage of rats whose uterus contained dead fetuses at any given period of study. On day 14 more over the entire litter was found to have died in utero in 22,2% of all cortisol injected

rats, a finding which never occurred in controls. The effects of cortisol were most in evidence on day 21, when all fetuses were viable in controls as opposed to hormone-treated rats, 66% of which were found to contain nonviable fetuses.

INTRODUCCION

Muchos autores han estudiado la influencia de los glucocorticoides sobre el desarrollo fetal. Se han descrito tanto efectos positivos como negativos dependiendo sobre todo de la dosis administrada y del periodo de desarrollo del feto en el momento en que los glucocorticoides son administrados.

Entre los efectos negativos se ha descrito un descenso general en el número de células fetales (1) y un incremento en la mortalidad intrauterina especialmente en el medio y al final de la gestación (2, 3), durante la etapa en que tiene lugar el crecimiento en masa y la osificación de los fetos (4).

Con respecto a la relación dosis-efecto la dosis teratogénica parece variar de acuerdo con la edad del embrión. Wilson (5) dividió la susceptibilidad del embrión a la acción teratogénica de los glucocorticoides en tres periodos: pre-diferenciación, diferenciación temprana y organogénesis avanzada. La susceptibilidad del feto a los glucocorticoides es mayor durante el segundo periodo.

MATERIAL Y METODO

Se utilizaron los siguientes grupos de ratas Wistar para estudiar los efectos del acetato de hidrocortisona sobre la mortalidad intrauterina a lo largo de la gestación:

- Experimento 1: camadas sacrificadas a los 6 días de gestación
- Experimento 2: camadas sacrificadas a los 9 días de gestación
- Experimento 3: camadas sacrificadas a los 12 días de gestación
- Experimento 4: camadas sacrificadas a los 14 días de gestación
- Experimento 5: camadas sacrificadas a los 16 días de gestación
- Experimento 6: camadas sacrificadas a los 18 días de gestación
- Experimento 7: camadas sacrificadas a los 21 días de gestación

En cada experimento había dos grupos de ratas gestantes:

- 1.— Grupo control: constituido por un lote de ratas Wistar gestantes a las que se administró diariamente por vía i.m. 0,15ml de ClNa 0,9% desde el día del cruce hasta el final del periodo estudiado.
- 2.— Grupo tratado: constituido por un lote de ratas Wistar gestantes a las que se administró 0,15ml de una suspensión de 21-acetato de hidrocortisona (SIG-

TABLA 1.- MORTALIDAD INTRAUTERINA

Días de gestación	No. de fetos vivos						
	6	9	12	14	16	18	21
Grupo control	9.7	9.8	10.7	9.5	11.0	9.2	11.0
	\pm 0.66	\pm 0.45	\pm 0.71	\pm 0.89	\pm 1.31	\pm 0.31	\pm 0.58
Grupo tratado con cortisol	9.8	10.1	11.0	11.0	10.0	8.5	8.2
	\pm 0.41	\pm 0.48	\pm 0.52	\pm 0.71	\pm 0.89	\pm 0.31	\pm 0.48

MA) diariamente por vía i.m. equivalente a 4mg/g de peso corporal/día desde el día del cruce hasta el final del periodo estudiado.

Las ratas se encontraban en jaulas individuales de metabolismo en una habitación ventilada y termorregulada a $21 \pm 2^\circ\text{C}$ con un fotoperiodo controlado de 12 horas. Los animales ingerían agua destilada y una dieta semisintética con un 14% de proteína (caseína + 5% DL metionina).

Las ratas gestantes fueron sacrificadas al final de los periodos anteriormente expuestos con el fin de extraer los respectivos úteros. Se contó el número de implantaciones en cada útero, y desde el experimento 4 hasta el final de la gestación se distinguió entre fetos vivos y abortados dependiendo de que existiera o no resorción fetal. Los datos obtenidos se analizaron estadísticamente mediante el test de la "t" de Student.

RESULTADOS Y DISCUSION

La administración de 4mg/100g de peso/día de acetato de hidrocortisona a ratas gestantes reduce el número de fetos vivos desde el día 17 de tratamiento. La reducción es más marcada en el día 21, en el que aparecen diferencias significativas con todos los periodos experimentales excepto con el inmediato anterior (Tabla 1). A medida que avanza el tratamiento los efectos del acetato de hidrocortisona se hacen más pronunciados, lo que concuerda con resultados previamente descritos en relación a los efectos del cortisol sobre el músculo estriado a lo largo de la gestación (6).

Esta observación se confirma al comparar el número de fetos vivos en los grupos tratados con cortisol en relación a los grupos control, ya que se observa una disminución significativa del primer grupo respecto al segundo

TABLA 2.- EFECTOS DEL ACETATO DE HIDROCORTISONA INYECTADO A RATAS GESTANTES SOBRE EL NUMERO DE FETOS VIVOS Y MUERTOS

<u>Dias de gestación</u>	<u>nº de ratas gestantes</u>		<u>nº abortos/total fetos</u>		<u>% de ratas con abortos</u>	
	<u>Control</u>	<u>Tratadas</u>	<u>Control</u>	<u>Tratadas</u>	<u>Control</u>	<u>Tratadas</u>
14	8	9	0.04	0.25	37.5	55.6
16	7	6	0.12	0.28	42.9	83.3
18	6	7	0.14	0.13	50.0	57.1
21	7	6	0.00	0.11	0.00	66.7

($p < 0,001$) en el día 21 de gestación lo que representa una pérdida de aproximadamente el 25% de los fetos.

Seifter y col. (2) y Davis Plotz (3) describieron que las dosis elevadas de acetato de hidrocortisona aumentan la mortalidad intrauterina de las ratas gestantes, especialmente en la etapa media y al final de la gestación (7).

A partir del día 14 de gestación, en que ya es posible distinguir fácilmente los abortos se pudo estudiar la mortalidad intrauterina debida a los efectos del cortisol. Las dosis elevadas de acetato de hidrocortisona producen un aumento del porcentaje de ratas cuyos úteros contienen fetos muertos en cualquiera de los periodos estudiados (Tabla 2). En el día 14 el 22,2% de las ratas gestantes tratadas con cortisol presentaban abortos de la totalidad de sus fetos, hecho éste que nunca ocurría en los grupos control. Los niveles más elevados de mortalidad intrauterina fueron encontrados en el día 16 en las ratas tratadas con cortisol, si bien la mortalidad fue muy superior en el primer grupo. Los efectos del cortisol eran más evidentes en el día 21 en el que mientras las ratas control mantienen todos los fetos vivos, un 66,7 % de las ratas tratadas con acetato de hidrocortisona siguen presentando abortos.

BIBLIOGRAFIA

- (1) BLACKBURN, W.G., GIANNOPOULUS, G., LOPATA, M.A. *Pediat. Res.*, 7, 310, 1973.
- (2) SEIFTER, J., CHRISTIAN, J.J. y EHRICH, W.E. *Fed. Proc.* 10, 334, 1951.
- (3) DAVIS, M.E. y PLOTZ, E.J. *Endocrinology*, 54, 384-395, 1954.
- (4) LOPEZ-JURADO, M., ARANDA, P., LLOPIS, J., MONTELLANO, M.A. y URBANO, G. *Folia Morphol.*, (Warsz) XLIV, 3-4, 249-261, 1985.
- (5) WILSON, J. in: *Prenatal determinants of Behaviour*, Pergamon Press. pp. 64-70, Oxford, 1969.
- (6) LOPEZ-JURADO, M., ARANDA, P., MONTELLANO, M.A. y URBANO, G. *Die Nahrung Food*, 31, 2, 133-143, 1987.
- (7) TARANTINO, C. y CASSANO, F. *Folia Endocrinologá*, 12, 408-416, 1959.