

ORIGINALES

LA ACCION PROTECTORA DE LA VITAMINA E FRENTE A LAS HIPOXIAS AL COMIENZO DEL EMBARAZO

UNA APORTACION DE EXPERIMENTACION ANIMAL*

Dr. K. H. DEGENHARDT**

LAS investigaciones sobre la bioquímica y fisiología del desarrollo realizadas en los últimos años, han aportado nuevos e importantes conocimientos sobre el origen de trastornos especiales del desarrollo, tanto en el animal como en el hombre. Diferentes investigaciones experimentales en anfibios, polluelos y determinados mamíferos han permitido comprobar que ciertas malformaciones embriónicas tienen como base trastornos metabólicos más o menos graves de blastemos y esbozos bien delimitados. Se ha visto que los intensísimos procesos metabólicos que preceden a las malformaciones estructurales coinciden con fases evolutivas muy sensibles, que pueden constituir el punto de ataque tanto de acciones genéticas malformativas especiales como de innumerables noxas exógenas. Estas variadas noxas exógenas pueden clasificarse también, para el hombre, en

la siguiente forma: déficit de oxígeno (hipoxia), infección viral, alimentación deficitaria, agentes químicos y radiaciones ionizantes, pero no puede decirse aún con seguridad si alguno de estos factores reviste especial importancia en la génesis de las malformaciones congénitas. Con motivo de las investigaciones de experimentación animal puede llegarse a la conclusión de que no es tan decisivo el tipo de agente lesivo como su intensidad y el momento en que actúa.

La teratogénesis experimental tiene dos tareas distintas:

1) La investigación de la etiología y fenogénesis de las anormogénesis especiales por la inducción sistemática de los trastornos del desarrollo ligados a fases en los distintos organismos animales. Según LEHMANN, la investigación de la anormogénesis es uno de los mé-

* Traducción del alemán por el Dr. G. HUIDOBRO TECH.

** Del Institut für Humangenetik der Universität Münster (Prof. Dr. med. Frh. v. VERSCHUER).

todos principales de la embriología fisiológica, cuyas leyes nos permiten extraer ciertas conclusiones aplicables también a principios de la teratología humana.

2) El evitar o reducir la acción teratogena de las influencias exógenas sobre el desarrollo embrionario primitivo. Es indudable que este objetivo es de la mayor importancia para la consecución de medidas profilácticas para el embarazo humano.

Como anteriormente nos fue posible lesionar selectivamente —en un vertebrado superior, como es el conejo y mediante una única hipoxia transitoria de los animales embarazados al principio de su gravidez— el esbozo embrional de la columna vertebral y obtener y reproducir en relación con el momento e intensidad de la noxa un porcentaje de malformaciones elevado y relativamente constante de malformaciones axiales, nos hemos ocupado en los dos últimos años en la utilización de antagonistas de la hipoxia, para tratar de compensar en lo posible las alteraciones metabólicas debidas a aquel déficit de oxígeno experimental. Nos hemos ocupado, desde el otoño de 1956, en este sentido, de la vitamina E, que reviste especial importancia para dos aspectos del curso normal del embarazo:

1. La vitamina E favorece los procesos normales de placentación y con ello la rápida conexión del embrión al aparato circulatorio materno.

Investigaciones experimentales realizadas fundamentalmente en ratas, han mostrado que el déficit de vitamina E conduce en ambos sexos a la esterilidad por diversos caminos. En los animales machos se producen, al cabo de largas carencias, modificaciones degenerativas de los canaliculos donde se producen los espermios (ABDERHALDEN); no se afectan, en cambio, las células de Leydig, productoras de hormonas.

En los animales hembras no puede comprobarse inicialmente alteración alguna de la función germinal; la ovulación se produce regularmente y la fecundación tiene lugar también de modo normal, desarrollándose los embriones, al principio, perfectamente. A partir del octavo día pueden comprobarse alteraciones características de los vasos de los embriones y de la placenta (E. v. SHUTE, 1936); los embriones mueren en los días sucesivos, se desprenden y son reabsorbidos (esterilidad de reabsorción). MASON explica la muerte de los fetos como consecuencia de una lesión vascular primaria por déficit de vitamina E, lesión que conduce a una isquemia progresiva del tejido embrionario. ADAMSTONE pudo comprobar, en los embriones de pollo, en el curso de investigaciones sobre carencias de vitamina E, como ciertos trastornos de la disposición vascular son causa de la muerte fetal. INGELMANN-SUNDBERG comprobó hemorragias e infartos en la placenta, precozmente desprendida, de cobayas sometidas a déficit de vitamina E. Probablemente ha sido E. v. SHUTE, en 1936, el primero en observar malformaciones en la descendencia de ratones hembras alimentados sin vitamina E; se trataba de dos casos de hidrocefalia congénita. CHENG y THOMAS (1952,1953), administraron a ratas jóvenes dietas carentes en vitamina E hasta su maduración sexual e hicieron ensayos de reproducción. La dieta deficitaria en vitamina E determinaba una esterilidad de reabsorción del 10 %. Si las ratas recibían antes del noveno día de embarazo una dosis única de 1,2 mgr. de d.l-alfa-tocoferol (por vía oral), la descendencia era absolutamente normal; pero si esta dosis era administrada en los días noveno, décimo, once o doce del embarazo, observaban malformaciones características, como labio leporino, paladar hendido, sindactilia, braquignatia, exencefalia, hidrocefalia, ectocardia, onfalocelo, rigideces articulares, alteraciones de la

cola y edemas. Estas observaciones han sido confirmadas y ampliadas recientemente por CHENG, CHANG y BAIRNSON (1957); ratas alimentadas con dietas carentes de vitamina E recibieron el décimo día de embarazo una dosis de 2 mgr. de d,l-alfa-tocoferol. Los embriones fueron obtenidos entre los días 11 a 21 del embarazo, mediante sección. El 37 % de los embriones estaban malformados. Al oncenno día mostraban los embriones un retraso evolutivo general. Se observaron las siguientes malformaciones: labio leporino, braquignatia superior, hidrocefalia, exencefalia, anencefalia, ectocardia, hernia umbilical, escoliosis, pie zambo, sindactilias óseas y cutáneas, edemas y hemorragias localizadas.

Las ratas sometidas durante largo tiempo a carencia E muestran finalmente degeneración de los ovarios, con trastornos de la ovogénesis; además, tiene lugar la inclusión de un pigmento marrón, fluorescente, en las células lisas de la musculatura uterina, la necrobiosis de grandes zonas musculares y aparición de focos de degeneración fibrosa (fibrosis uterina).

2. Según AMES y RISLEY, DAM y GLAVINO, HOUCHIN y MATTILL, MARKESS, MASON, PAPPENHEIMER y VICTOR, los puntos de ataque tisulares del tocoferol son extraordinariamente variados e indican una intervención casi general de la vitamina E en el metabolismo celular. La acción ahorradora de oxígeno de la vitamina E en la respiración tisular, así como la protección frente a la oxidación de sustancias sensibles, se debe evidentemente a una acción redox del tocoferol. Recientemente ha conseguido MARTIUS aclarar ampliamente el mecanismo químico de esta acción redox; MARTIUS pudo demostrar que la vitamina E interviene fundamentalmente en el sistema DPN-H-citocromo-C-reductasa de la segunda fase de fosforilización. Ha aclarado entretanto el papel de la fitiltrimetil-benzoquinona, un producto de oxidación del tocoferol, como sustancia reductora en la segunda fase de la fosforilización que tiene lugar en las mitocondrias. Esto demuestra la importante misión de la vitamina E en el metabolismo intermediario (E. C. SLATER, 1959).

Ha sido especialmente investigada la relación de la vitamina E con el metabolismo del parénquima hepático. Desempeña aquí

la vitamina E una función de protector hepático, pues ha sido posible evitar o reducir con ella —en investigaciones de intoxicación hepática experimental (con tetracloruro de carbono, fósforo y otras noxas)— la lesión celular y las hemorragias.

Para nuestro planteamiento de la acción protectora de la vitamina E en las hipoxias de comienzo de embarazo, son interesantes las investigaciones experimentales de TELFORD, WISWELL y SMITH. Estos autores expusieron tres grupos de conejos varias veces durante siete horas a un déficit de oxígeno por hipopresión, correspondiente a una altura de 240 mm. de Hg. Los grupos habían sido hechos atendiendo a los siguientes criterios:

Grupo 1: Animales con síntomas carenciales evidentes de avitaminosis E (administración de una dieta sintética, exenta de vitamina E).

Grupo 2: Animales sanos, normalmente alimentados.

Grupo 3: Animales sanos, a cuya dieta normal se añadió además vitamina E.

Se obtuvieron los siguientes resultados: Ninguno de los animales con manifestaciones carenciales E sobrevivió tres exposiciones al déficit de oxígeno, mientras que lo sobrevivieron el 24 % aproximadamente de los animales normalmente alimentados y el 56 % de los que recibieron vitamina E. Esta y otras investigaciones de la literatura acerca de la acción ahorradora de O_2 de la vitamina E en la respiración tisular de los organismos animales, justifica a mi parecer las investigaciones acerca de la acción profiláctica de la administración supletoria de la vitamina E en las experimentaciones teratógenas hipóxicas en las primeras épocas del embarazo.

METODO

Las primeras series experimentales fueron realizadas en otoño de 1956 y principios de 1957 en los laboratorios de la Clínica Pediátrica Universitaria de Bonn (Dir. Pro-

fesor Dr. O. ULLRICH †). Los animales gestantes utilizados a este fin recibieron diez días antes del comienzo y durante la duración total de la gestación (10 a.) 20 mgr. de alfa-tocoferol (Ephynal Roche). La exposición al déficit de oxígeno se realizó una sola vez durante el noveno día del embarazo (IX_2 = edad de los embriones 8,5 días) durante 4-5 horas.

Una segunda serie de experiencias fue realizada en otoño de 1957 y principios de 1958 con un material animal heterogéneo y completamente nuevo, en los laboratorios del Instituto de Genética Humana de la Universidad de Münster (Dir. Profesor Dr. O. Freiherr von VERSCHUER), donde los animales gestantes recibieron vitamina E en la forma anterior, así como una inyección intravenosa única de 50 mgr. de alfatocoferol; se administró simultáneamente una dosis intravenosa de 250 miligramos de Redoxon. El momento de la exposición al déficit de oxígeno se retrasó en estos animales aproximadamente seis horas con respecto a la serie anterior; la hipopresión se limitó a cuatro horas, con una fase de acomodación-ascenso de una hora.

RESULTADOS

En la serie sin protección vitamínica E de Bonn se tienen 21 partos (camadas), con un total de 118 animales, de los cuales 111 fueron sometidos a un cuidadoso estudio

radiográfico del sistema esqueleto con tinción con «Alizarin» y «lavado» con alcohol bencílico. Se obtuvo un porcentaje de malformaciones de la columna vertebral del 87 %. En la serie a comparar con protección vitamínica E se tienen 23 partos, con 117 animales; 111 fueron igualmente analizados sistemáticamente y mostraron una reducción, estadísticamente comprobada mediante el método del X^2 , del porcentaje de malformaciones vertebrales debidas a la hipoxia en cada uno de los animales afectados. Si comparamos los hallazgos de ambas series experimentales, con y sin protección vitamínica E, podemos comprobar que en la serie protegida con vitamina E disminuye considerablemente el número de segmentos afectados y como la mayoría de los animales afectados muestra deformaciones segmentarias más ligeras; no obstante, existen también excepciones en la serie con protección vitamínica.

De 60 animales con malformaciones vertebrales, 8 ofrecían más de cuatro segmentos vertebrales lesionados (como máximo ocho segmentos malformados), mientras que en la serie experimental sin vitamina E, 35 de 96 animales afectados mostraban más de cuatro segmentos lesionados (17 como máximo).

Se comprobó, por una parte, la localización preferida de la máxima sensibilidad a los gradientes

metabólicos (que se desplaza en sentido cráneo-caudal), en el momento de déficit de oxigenación y, por otra, que la acción protectora de la vitamina E se manifiesta precisamente a nivel de las zonas de máximas demandas de oxígeno.

Con nuestro método de la exposición al déficit de oxígeno hicimos las siguientes experiencias: la velocidad de ascensión más favorable para conseguir una adaptación óptima a la altura, es de 1.000 m. en cuatro-seis minutos, teniendo que salvar lo más cuidadosamente posible la fase crítica de acomodación a la altura entre los 4.000 y 6.000 metros. Como estábamos decididos a conseguir alturas lo más elevadas posible, debían vigilarse continuamente los animales respecto a su resistencia a la altura. Los diferentes animales mostraron resistencias individualmente muy diversas que nos siguen resultando inexplicables.

Se pudo distinguir fundamentalmente entre dos grupos:

1) Animales (embarazadas) con una sorprendente adaptación a la altura y resistencia y estabilidad a la misma, y

2) Animales que ya al iniciar la ascensión mostraban una defectuosa adaptación a la altura y cuya resistencia a la misma variaba extraordinariamente.

Las variaciones (en sentido de

disminución) de la resistencia a la altura se manifestaba por los siguientes síntomas: emisión espontánea de orina y heces, movimientos masticatorios de la mandíbula, pérdida del equilibrio, intranquilidad creciente, fibrilaciones musculares, chillidos y saltos repentinos, contracciones tónico-clónicas generalizadas.

La determinación de qué factores son responsables de estas reacciones debe ser objeto de cuidadosas investigaciones, no siéndonos conocida de momento.

Si clasificamos los animales de ambas series experimentales según la labilidad o estabilidad (resistencia) a la altura y calculamos para cada grupo de ambas series con y sin protección vitamínica E los porcentajes de malformaciones, comprobaremos que en la serie experimental sin protección vitamínica E no existe diferencia significativa alguna entre los porcentajes de malformaciones de los grupos lábiles y resistentes a la altura; en el grupo protegido con vitamina E puede apreciarse, en cambio, una clara diferencia a favor de los animales estables o resistentes a la altura, es decir sólo se encuentra una verdadera reducción del porcentaje de malformaciones gracias a la vitamina E en el grupo de animales estables (resistentes) a la altura; en los animales *a priori* lábiles, parece ser nula la acción protectora de la vitamina E.

Nos ocupamos, además, de la

cuestión de si la protección vitamínica E es capaz de aumentar tanto la resistencia al déficit de oxígeno de animales aislados o camadas enteras que éstas no presenten alteraciones del desarrollo de la columna vertebral. Este punto sólo puede ser tratado con las máximas reservas en atención a los escasos datos de que se dispone. No obstante, los resultados conseguidos son alentadores:

En la serie con protección vitamínica E, el número de camadas afectadas se reduce en un 100 % y se eleva el número de las mismas exentas de malformaciones; también aquí predomina la tendencia a la reducción del número de animales afectados por camada en el grupo de resistentes a la altura.

En otoño de 1957 se prosiguieron estas investigaciones en el Laboratorio del Instituto de Genética Humana de la Universidad de Münster. Se atuvieron a los siguientes puntos.

- 1) Reproducción de los resultados obtenidos en Bonn de una reducción de la acción teratógena del déficit de O₂ bajo protección vitamínica E.

- 2) Ensayos de reducir mediante la aplicación de vitamina C antes de la exposición al déficit de oxígeno el número de animales lábiles a la altura, y con ello aumentando la resistencia a la misma,

aumentar igualmente la eficacia de la protección vitamínica E.

Los resultados obtenidos en el otoño de 1957 y a principios de 1958 en Münster son los siguientes:

En la serie experimental sin vitamina E se han registrado 25 partos con 132 animales; 122 de los mismos pudieron ser preparados y analizados en cuanto a la constitución del sistema esquelético; 83 animales mostraron malformaciones características de la columna vertebral de diferente intensidad y tipo; esto corresponde a un porcentaje de malformaciones del 68 %.

En la serie experimental con protección vitamínica E se dieron 29 partos con 166 animales, de los cuales 154 fueron examinados; 53 mostraban malformaciones de la columna vertebral, lo que corresponde a un 45,4 %.

Ordenamos los resultados conseguidos en ambas series, con y sin protección vitamínica E, en tres grupos de acuerdo con la intensidad de la exposición al déficit de oxígeno de los animales embarazados. El primer grupo se regía según el principio de no sobrepasar una determinada altura, mientras que en los grupos segundo y tercero, en cambio, se pretendía mantener a los animales a la máxima altura posible; así, en el tercer grupo se encuentran los animales más resistentes a la altura. Es digna de atención la diferencia de los porcentajes de malformaciones en

los animales del tercer grupo, con y sin protección vitamínica E. De modo semejante, análogo a las experiencias realizadas en Bonn, aparece aquí una correlación entre la resistencia a la altura y la acción protectora de la vitamina E: esta acción protectora comprende también los márgenes de dispersión. Para poder comparar los resultados con los de series experimentales anteriores, compusimos diagramas vertebrales correspondientes a los animales de dichas series. La suma de los segmentos vertebrales malformados ofrece considerables diferencias entre las series con y sin protección vitamínica E.

En ambas series se localiza el máximo de malformaciones vertebrales a nivel de la columna dorso-lumbar; gracias a la protección vitamínica E se reduce la sensibilidad del esbozo vertebral de forma más evidente a aquel nivel en el cual —en el momento de la lesión exógena— el gradiente cráneo-caudal ofrece el máximo metabolismo (oxigenado).

La reducción, por protección con vitamina E, del promedio de segmentos afectados, tiene lugar sobre todo en el grupo de animales resistentes a la altura (serie protegida con vitamina E: 2,8 segmentos por animal; sin vitamina E: 4,1 segmentos por animal). Se puede reconocer además cierta acción protectora de la vitamina E en el número relativamente elevado de camadas exentas de malfor-

maciones de esta serie experimental: de un total de 29 partos, 7, con 25 animales, estaba exento de malformaciones; en la serie sin protección vitamínica, con exposición de cuatro horas, sólo un parto con un animal no presentaba malformaciones.

Desde otoño de 1957 se determinan sistemáticamente —en colaboración con el Doz. Dr. R. BECKMANN, de la Clínica Pediátrica Universitaria de Freiburg i. B., Dir. Profesor Dr. KELLER— los valores de vitamina E en suero de los animales mediante ultramicrodeterminaciones del tocoferol en 0,06 cm.³ de suero. Como las investigaciones no han sido aún terminadas, se publicarán los resultados conjuntamente a su debido tiempo.

DISCUSION DE LOS RESULTADOS

Los resultados de las series experimentales sin protección vitamínica E concuerdan con los obtenidos anteriormente en series experimentales sometidas a condiciones análogas. El porcentaje de malformaciones, ligeramente reducido, de los animales expuestos a la altura en el noveno día del embarazo, puede explicarse en parte por la reducción a cuatro horas de la exposición, existiendo también la posibilidad de que se haya sobrepasado ya el momento de máxima sensibilidad a las alteraciones por parte del esbozo orgánico axial.

Surgieron también en esta serie

experimental todas las malformaciones vertebrales conocidas de la patología humana, en sus formas más variadas y complejas; no se registraron macroscópicamente malformaciones apreciables del sistema nervioso central ni hendiduras dorsales; en cambio, no puede asegurarse nada respecto a trastornos y alteraciones más delicadas del SNC, pues hubo que prescindir del examen histológico del mismo en atención al examen esquelético. En las cuidadosas autopsias no pudieron comprobarse malformaciones intestinales. Está realizándose todavía el examen histológico de los ojos de todos los animales preparados, a cargo del Prof. BADTKE, de Halle. En un parto, de tres animales, apareció un feto muerto con una grave malformación craneal, en el sentido de una displasia cráneo facial unilateral y microftalmia; como que este animal, así como sus dos hermanos, mostraba diferentes grados de malformaciones vertebrales, debe aceptarse que la característica malformación unilateral de la cabeza, debida ante todo a una formación asimétrica del *os frontale* en dos mitades, está en relación con la lesión hipóxica de las primeras fases embrionarias.

En la serie experimental con protección vitamínica E, se observa, sobre todo en relación con la exposición a la altura, una disminución característica del porcentaje de malformaciones vertebrales

observadas. Si comparamos los resultados de las series experimentales con y sin protección vitamínica E clasificadas según las alturas, llama la atención la reducción de los porcentajes de malformaciones, menos marcada en el grupo medio que en los otros dos; notaremos a este respecto que la exposición a la altura del primer grupo fue reducida de antemano, mientras que en los otros dos grupos se llegó a la máxima altura tolerada. Teniendo esto en cuenta, es de esperar que los animales-madres más resistentes a la altura se encuentren en el tercer grupo, mientras que en el segundo se hallen los animales más lábiles y sensibles. En el primer grupo no tiene lugar de modo tan manifiesto esta selección de los animales, pues no se ha alcanzado el umbral crítico de altura para la mayoría de ellos.

La observación de que la vitamina E puede ejercer su acción protectora en aquellos casos en los cuales no se ha llegado al umbral de «labilidad a la altura» y en los animales resistentes a la misma, está en consonancia con los resultados obtenidos en 1956-1957 en Bonn con protección vitamínica E; fue entonces posible distinguir claramente entre animales estables o resistentes y lábiles a la altura, siendo precisamente el grupo de animales resistentes a la misma y protegidos con vitamina E quienes mostraron una considerable disminución del porcentaje de malforma-

ciones de sus descendientes. Para aumentar la estabilidad o resistencia a la altura de la serie protegida con vitamina E, les administramos inmediatamente antes de su exposición a la altura 250 mgr. de Redoxon endovenoso; no pudo comprobarse efecto alguno por parte del Redoxon sobre la resistencia o labilidad a la altura; el número de animales-madres manifestamente lábiles era sorprendentemente reducido en ambas series, en la tratada profilácticamente con vitamina C y en la no tratada.

Nos parece especialmente importante la repetida demostración de la protección de la vitamina E respecto a la disminución del número de segmentos vertebrales afectados, precisamente a nivel de la zona de máxima sensibilidad; esto es una valiosa indicación de que la vitamina E interviene en el lugar del metabolismo celular embrionario, en el que los procesos oxidativos celulares y la consiguiente producción de energía por la fosforilización oxidativa se ven inhibidos por un déficit de O_2 . Se confirman así en la experimentación animal los resultados conseguidos por MARTIUS (Zürich) de que la vitamina E interviene en la forma oxidada de fitil-trimetil-benzoquinona en la fosforilización y tiende a compensar en lo posible la insuficiencia del sistema energético celular por el déficit de O_2 , sistema energético ligado fundamentalmente a las mitocondrias. Se confirma, pues, la ac-

ción «ahorradora de oxígeno» de la vitamina E.

Debe aceptarse, además, en virtud de estos hallazgos de experimentación animal que la administración oral de vitamina E, a fin de obtener una protección frente al déficit de O_2 del embrión, constituye la mejor forma de administración, y que un aporte endovenoso de vitamina E no determina necesariamente un aumento de aquella protección.

La dosificación de la vitamina E en todos los casos fue de 20 mgr., lo que corresponde, referido al peso, a un promedio de 3-4 mgr./kilo y día. Si trasladamos estas dosis, eficaces en la experimentación animal, al hombre, resulta una dosificación profiláctica de 150-200 mgr., con un peso de 50 kg. y de 250-300 pesando 70 kg., dosis que se debería administrar por lo menos durante las cuatro primeras semanas del embarazo, plazo en el que tienen lugar los procesos de organización decisivos en el embrión. Estas consideraciones y observaciones confirman los hallazgos experimentales de BECKMANN y FEGLER (1955), según los cuales el nivel hemático eficaz de vitamina E oscila alrededor de 1.200 a 2.000 (como promedio, 1.500) gammas por 100; este nivel se alcanza —de ser bajo anteriormente— mediante la administración de 200 a 300 mgr. diarios de Ephynal.

En el *Shute Institute for clinical*

and laboratory medicine London-Canada se presta desde hace algunos años gran interés al problema de la profilaxis con vitamina E de las malformaciones congénitas del hombre. Entretanto ha surgido la primera publicación con los resultados obtenidos en este Instituto, en la que E. V. SHUTE se apoya en sus cálculos estadísticos y conclusiones correspondientes en una serie de padres escogidos; los cuales tenían en su familia ya un hijo malformado; 19 de estas familias fueron tratadas anteconcepción con alfatocoferol y en los embarazos siguientes nacieron 17 niños sanos. Nos parece precipitado deducir de aquí la eficacia de la vitamina E, sobre todo faltando datos acerca del pronóstico hereditario empírico de los trastornos y malformaciones observadas en la familia, a esperar en futuros hermanos. No obstante, consideramos bien justificadas ulteriores investigaciones, a fin de establecer la acción protectora de la vitamina E en la profilaxis de malformaciones congénitas humanas.

Es posible preguntar a este respecto si el déficit de oxígeno en los períodos primitivos del desarrollo embrionario del hombre reviste alguna significación o no en la aparición de malformaciones.

BÜCHNER, RÜBSAAMEN y WERTHEMANN (Freiburg i. Br.) se han ocupado extensamente de esta cuestión y han comprobado que la nidación correcta en el útero y la adecuada maduración de la mucosa uterina constituyen las premisas peristáticas más importantes para el desarrollo normal del embrión humano.

Se deduce claramente que la anidación ectópica representa en la práctica casi el modelo de un anidamiento fisiológico como premisa para una hipoxia y consiguiente lesión del embrión en crecimiento. Ya en el año 1902 pudo demostrar v. WINCKEL en cuidadosas investigaciones que la mitad de todos los fetos ectópicos ofrecen malformaciones; aparecen sobre todo espinas bifidas, malformaciones cefálicas y anomalías de las extremidades. MALL encontró en extensas investigaciones de casos —no escogidos— de embarazo tubárico, malformaciones en el 84 por 100 de los embriones.

DOLFF (1944) y KAESER (1949) confirmaron estos resultados. POLITZER y STERNBERG añaden a las afirmaciones de MALL que «una causa lesiva común, quizá la desfavorable anidación del blastocito en el útero, influye sobre los diferentes esbozos orgánicos del embrión humano». Su opinión de que las diferentes consecuencias del agente lesivo en los distintos órganos deben referirse a la diferente sensibilidad frente al agente teratógeno, ha sido ampliamente confirmada en nuestras experiencias con déficit de oxígeno. ZARFEL informó en 1935 sobre un niño, vivo, malformado después de embarazo ectópico en trompa; las malformaciones observadas en el niño fueron múltiples malformaciones vertebrales torácicas con luxación congénita total de la cadera, máxima asimetría craneal, tumores dermoides en ambos globos oculares, apéndices auriculares y atroñas por presión de la piel.

Las anomalías placentarias suelen delatar trastornos anteriores de la nidación; se las ha descrito una y otra vez en los niños malformados. Causa de un trastorno de la nidación uterina, puede ser también una mucosa patológicamente alterada, inmadura o ya en vías de regresión. RÜBSAAMEN se ocupó profundamente de la anamnesis del embarazo de un gran número de madres con hijos malformados. Encontró con llamativa frecuencia, en las madres de estos niños, hemorragias al principio del embarazo, abortos y alteraciones menstruales; en un tanto por ciento muy elevado se trataba de embarazos no legítimos.

Las estadísticas acerca de la frecuencia de las malformaciones y su relación con la edad de la madre y número de partos

(BÜCHI, 1950; HEGNAUER, 1951; INGALIS, PUGH y MACMAHON, 1954) permiten apreciar que las malformaciones se triplican en las madres mayores de 40 años y cómo afectan con máxima frecuencia al primero y último niños de una serie de hermanos.

Pero también se conocen las relaciones directas entre la insuficiente saturación de O_2 de la sangre y la aparición de graves anomalías humanas. Recordaremos aquí el caso descrito por OLIM y TURNER: una paciente de 18 años, con una tetralogía de Fallot, dio a luz en 1948 y 1950 dos prematuros anencéfalos. En 1951 fue sometida a una intervención cardiaca tipo Blalock (creación de una anastomosis entre la subclavia y la pulmonal); siete meses más tarde, nuevo embarazo y parto de un niño sano y fuerte. Los autores suponen que la corrección quirúrgica de la arterialización de la sangre determinó condiciones de desarrollo más favorables para el embrión.

Con motivo, pues, de todos estos hechos, está plenamente justificado suponer que el déficit de O_2 tiene también importancia causal en la aparición de malformaciones en el ser humano en desarrollo. La finalidad de todas nuestras investigaciones estriba en una posible intervención de tipo profiláctico. En atención a los resultados de investigación animal expuestos, puede considerarse que la vitamina E, gracias a sus acciones antioxidativa y ahorradora de oxígeno, ejerce una acción protectora fundamental frente a influencias teratógenas de hipoxia.

RESUMEN Y ENJUICIAMIENTO

Uno de los campos fundamentales de la investigación teratológica experimental es la reducción o exclusión de la acción de influencias exógenas nocivas sobre el desarrollo embrionario primitivo gracias a la utilización de antagonistas metabólicos adecuados. Este objetivo reviste gran importancia por las posibles consecuencias prácticas de tipo profiláctico en el embarazo humano.

En el estudio experimental presente, se utiliza un método elaborado a lo largo de varios años, con el cual es posible por la exposición única y corta de conejas embarazadas a una hipoxia por hipopresión durante el noveno día del embarazo, reproducir trastornos del desarrollo de la columna vertebral. Es-

tas investigaciones constituyen la base para el ensayo de la acción protectora de la vitamina E frente a las influencias teratogénicas de la hipoxia sobre el sistema esquelético axial.

En una primera serie experimental realizada en el laboratorio de la Clínica Pediátrica Universitaria de Bonn se administraron 20 mgr. diarios por vía oral de alfa-tocoferol (un promedio de 4 mgr./kilo de peso). En una segunda serie, llevada a cabo en el Laboratorio del Instituto de Genética Humana, se administraron, además de las dosis orales antes descritas, 50 mgr. de alfa-tocoferol y 250 mgr. de Redoxon por vía endovenosa inmediatamente antes de la exposición al déficit de oxígeno. En ambos casos se

administró la vitamina E durante el mismo tiempo: desde diez días antes de la concepción hasta el fin del embarazo. Para ambas series experimentales se utilizó un material animal completamente distinto y heterogéneo, que anteriormente se había reproducido normalmente y que no presentaba malformación alguna. La exposición al déficit de oxígeno (hipopresión = altura), se realizó en la primera serie en el noveno día de gravidez, por la mañana, durante cinco horas aproximadamente; en la segunda serie, en el mismo día, pero por la tarde (diferencia de aproximadamente seis horas), durante unas cuatro horas. Paralelamente se realizaron series controles exactamente bajo las mismas condiciones, pero sin protección vitamínica E.

Se obtuvieron los siguientes resultados:

1) En las dos series protegidas con vitamina E pudo comprobarse una considerable reducción del porcentaje de malformaciones axiales con respecto a las series no protegidas.

2) La acción protectora de la vitamina E pudo reconocerse en ambas series experimentales por el número relativamente elevado de camadas sin malformaciones.

3) En los animales malformados de las series protegidas con vi-

vitamina E pudo observarse una considerable reducción del número de segmentos vertebrales malformados en comparación con las series control no tratadas.

4) Pudo comprobarse que la vitamina E parece reducir sobre todo el número de segmentos vertebrales afectados a nivel de la zona embrionaria de máxima sensibilidad a los trastornos.

5) En ambas series experimentales se manifestó una clara correlación entre la resistencia (estabilidad) a la altura y la protección vitamínica E: la acción protectora se manifestaba ampliamente cuando los animales no habían sido llevados hasta el umbral de labilidad a la altura, o cuando existía una manifiesta resistencia de los animales a ella.

6) La administración oral ha resultado ser la forma más favorable y eficaz de protección con vitamina E. Una dosis endovenosa de vitamina E inmediatamente antes de la exposición de los animales gestantes a la altura, no determinó intensificación alguna de la acción protectora.

Con motivo de los resultados experimentales expuestos se considera que la vitamina E interviene en aquel lugar del metabolismo celular embrionario en donde por el déficit de oxígeno se encuentran in-

hibidos los intensos procesos oxidativos del metabolismo celular y la liberación de energía a ello ligada por la fosforilización oxidativa. Como que el déficit de oxígeno reviste significación causal en la aparición de trastornos del desarrollo, también en la especie humana (por alteraciones de la anidación y hemorragias al principio del embarazo), se recomienda una administra-

ción profiláctica de vitamina E (3-4 mgr. por kilo de peso y día, vía oral), por lo menos durante las cuatro primeras semanas del embarazo. Tanto la placentación como los procesos inmediatamente subsiguientes de organización del embrión experimentan con este tratamiento una indudable estabilización frente a posibles factores de déficit de oxígeno.