

Teratogénesis del D-004 en conejos

Teratogenesis of D-004 in rabbits

MSc. Ariadne Gutiérrez Martínez, Dr. C. Rafael Gámez Menéndez, Dra. Rosa Mas Ferreiro, Téc. Haydeé García Cambián, Téc. Isury Bucarano Lliteras, Téc. Edy Goicochea Carrero

Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: el D-004 es un extracto lipídico de los frutos de la palma real (*Roystonea regia*) que contiene una mezcla reproducible de ácidos grasos, fundamentalmente oleico, palmítico, láurico y mirístico. El tratamiento oral con D-004 previene significativamente la hiperplasia prostática inducida en roedores.

Objetivo: evaluar el potencial teratogénico del D-004 en conejos.

Métodos: se distribuyeron aleatoriamente las hembras preñadas en tres grupos: un control, tratado con el vehículo tween 65/agua y dos tratados con D-004 (500 y 1 000 mg/kg). Se administró el producto desde el día 6 hasta el día 18 de la gestación por vía oral. Se sacrificaron las hembras el día 29 de la gestación y sus fetos se examinaron en busca de anormalidades externas, viscerales y esqueléticas.

Resultados: no hubo diferencias significativas entre los animales tratados y los controles en cuanto al incremento del peso de las madres y el consumo de alimentos durante la gestación. Los grupos tratados y el control fueron comparables en el número de cuerpos lúteos, sitios de implantación, reabsorciones, fetos vivos, peso de los fetos y proporción de los sexos. Se encontraron tres fetos con malformaciones viscerales: uno del grupo control y dos tratados con 1 000 mg/kg. No se observaron malformaciones externas o esqueléticas en ninguno de los grupos. Las variaciones esqueléticas observadas no tuvieron una incidencia estadísticamente significativa.

Conclusiones: la administración por vía oral de D-004 en dosis de 500 y 1 000 mg/kg durante el período de organogénesis no es teratogénica o embriotóxica en conejos.

Palabras clave: D-004, conejo, teratogénesis, *Roystonea regia*.

ABSTRACT

Introduction: D-004, is a lipid extract from the fruits of royal palm tree (*Roystonea regia*) that contains a reproducible mixture of fatty acids, mainly oleic, palmitic, lauric and mirystic. The oral treatment with D-004 prevents prostate hyperplasia induced with testosterone in rodents.

Objective: to assess the teratogenic toxic potential of D-004 in rabbits.

Methods: pregnant females were distributed at random into three groups: a control group treated with (Tween 65/water) as vehicle and two treated with D-004 (500 and 1 000 mg/kg). Animals were orally administered from day 6 up to the 18 day of gestation. Females were euthanized on gestational day 29 and fetuses were examined for external, visceral and skeletal malformations.

Results: no significant differences were observed among treated and control groups regarding maternal body weight gain and food consumption during pregnancy. Treated and control group were comparable in numbers of corpora lutea, implantation sites, reabsorptions, alive fetuses, fetal weight and sex ratio. Visceral malformations were found in three fetus, one from the control group and 2 fetuses from the group treated with 1000 mg/kg. No external or skeletal malformations were observed in any group.

Conclusions: D-004 orally administered to rabbits at 500 and 1 000 mg/kg during the organogenesis period did not cause embryotoxic nor teratogenic effects.

Key words: D-004, rabbits, teratogenesis, *Roystonea regia*.

INTRODUCCIÓN

El D-004 es un extracto lipídico de los frutos de la palma real (*Roystonea regia*) (Arecaceae) que consiste en una mezcla reproducible de ácidos grasos, fundamentalmente oleico, láurico, mirístico, palmítico y linoleico; mientras los ácidos palmitoleico, caprílico y esteárico se encuentran en menor proporción.¹

El tratamiento oral con D-004 previene significativamente la hiperplasia prostática inducida por testosterona;^{2,3} no por dihidrotestosterona,³ así como en la atípica inducida por fenilefrina en ratas.⁴

La toxicidad oral aguda del D-004 en ratas y conejos es prácticamente nula, sin producir mortalidad ni signos indicativos de toxicidad, por lo que se puede declarar como no clasificable.^{5,6}

El estudio de toxicidad por dosis orales repetidas de D-004 (500-2 000 mg/kg) administradas a ratas durante 90 días no mostró toxicidad ni aun a la dosis superior, por lo cual fue una dosis que no indujo efectos adversos observables⁶ y similares

resultados se obtuvieron en ratones,⁷ y en el estudio de toxicidad crónica (12 meses) en ratas (datos no publicados).

La evaluación del potencial genotóxico mediante el ensayo de Ames y micronúcleos en médula ósea de ratón no mostraron evidencias de genotoxicidad asociada al D-004.^{8,9} Por otra parte, otros estudios han demostrado que el D-004 no posee efectos estrogénicos o antiestrogénicos,¹⁰ no modifica la actividad sexual en la rata macho,¹¹ ni diversos patrones conductuales en roedores.¹²

Un estudio previo en ratas que abarcó todas las etapas del proceso reproductivo, no mostró toxicidad atribuible al tratamiento a ninguna de las concentraciones de dosis empleados, lo cual no afectó la función gonadal ni el comportamiento en el apareamiento de los machos ni las hembras, la gestación ni la lactancia de las hembras, ni tuvo efectos tóxicos sobre el parto. Fue normal el desarrollo posnatal de las crías F1, incluida su capacidad reproductora. El D-004 no indujo malformaciones externas en las generaciones F1 y F2, ni afectó la viabilidad de las crías.¹³

El objetivo de este estudio es evaluar el efecto del D-004 en el período embrionario (el de mayor susceptibilidad a los agentes teratogénicos) del conejo, cuando se administra a las madres desde el día 6 hasta el día 18 de la gestación.

MÉTODOS

Animales. Se utilizaron conejos hembras F1 (aproximadamente de 5 meses) procedentes del Centro de Producción de Animales de Laboratorio (CENPALAB, La Habana, Cuba), de peso corporal entre 2 y 3 kg. Los machos se utilizaron en los apareos.

Los animales se alojaron en jaulas de mallas de acero y pasaron un período de aclimatación de 15 días. Las condiciones de temperatura, humedad relativa e iluminación fueron las establecidas. El alimento fue pienso convencional para conejos proveniente del CENPALAB y se administró *ad libitum*.

Las hembras con signos genitales de «calor» fueron apareadas con dos machos y la monta exitosa indicó el día 0 de la gestación.

Administración y dosificación. El D-004 (lote: 300109), producido en la Planta de Producción, se utilizó tras corroborar su composición por cromatografía gaseosa. La sustancia se preparó usando como vehículo Tween 65 (2 %.), preparándose las emulsiones utilizadas 2 h antes de la administración diaria, realizando los ajustes de la dosis según el peso corporal diario.

El D-004 se administró por vía oral por ser la ruta propuesta para su uso en humanos, administrado por intubación gástrica, una vez al día, en el horario de la mañana desde el día 6to. hasta el día 18vo. de la gestación.^{14,15}

Las hembras gestantes se distribuyeron de acuerdo con su día cero de la gestación aleatoriamente en tres grupos: un control, tratado solo con el vehículo Tween 65 (2 %) y dos tratados con D-004. Se emplearon en este estudio las dosis de 500 y 1 000

mg/kg, las cuales fueron dosis utilizadas en el estudio de reproducción en ratas. Además, la dosis inferior (500 mg/kg) ha demostrado ser efectiva en diferentes modelos de HPB en ratas; la mayor, 1 000 mg/kg, dosis límite superior sugerida para estos estudios.¹⁴

Las hembras se pesaron el día cero de la gestación, diariamente durante el período de tratamiento y el día del sacrificio (día 29 de la gestación). El consumo de alimentos fue medido los días 0, 6, 18 y 28 de la gestación.

Se observaron signos clínicos y mortalidad al menos una vez al día.

El día 29 de la gestación, las madres fueron sacrificadas y se les realizó la necropsia en la que se observaron macroscópicamente las cavidades abdominales, torácicas y craneales, con sus órganos asociados *in situ*, a la vez que fue extraído el útero grávido sin confundir los cuernos izquierdo y derecho. Se anotó el número y la posición de las implantaciones, reabsorciones tempranas o tardías y los fetos vivos o muertos. También se registró el número de cuerpos lúteos en los ovarios.

Los fetos vivos se extrajeron del útero y se les practicó la eutanasia en una atmósfera de éter. Se pesaron, se revisó su morfología externa y después bajo un microscopio de disección se realizó el examen en fresco de las vísceras y se les determinó el sexo.¹⁶ Posteriormente, todas las carcasses fetales fueron despellejadas, y los fetos fueron preservados en alcohol, aclarados y teñidos con alizarina para examinar sus esqueletos.¹⁷

La camada se tomó como unidad experimental. Las variables continuas (peso corporal, consumo de alimento, entre otras) se compararon por la prueba de Levene y las diferencias se analizaron con un análisis de varianza (ANOVA). Los datos categóricos, referidos a malformaciones o variaciones fueron analizados con la prueba de probabilidad exacta de Fisher. El análisis estadístico se realizó usando el programa STATISTICA, StatSoft, Inc. (2003), y el nivel de significación establecido fue α 0,05.

RESULTADOS

Ningún animal murió durante el estudio ni manifestó signos indicativos de toxicidad. No hubo diferencias significativas entre los animales tratados con D-004 y los controles en cuanto al peso corporal los días 6, 13, 18 y 29 de la preñez ([tabla 1](#)).

El D-004 (500 y 1 000 mg/kg) no modificó el consumo de alimentos, así como tampoco se afectó la ganancia de peso corporal; no se encontraron diferencias entre animales tratados y controles para estos indicadores del estado general de los animales ([tablas 2 y 3](#)).

No se observaron cambios en el comportamiento y en la apariencia externa de las conejas tratadas con 500 y 1 000 mg/kg/día de D-004. Al término del experimento cuando las madres fueron sacrificadas, la inspección macroscópica no evidenció hallazgos macroscópicos relacionados con el D-004.

No se presentó toxicidad en el desarrollo después de la administración de las hembras preñadas a 500 y 1 000 mg/kg de D-004 durante el período de organogénesis. No hubo diferencias estadísticamente significativas entre el grupo control y los animales tratados con 500 y 1 000 mg/kg/día respecto al número de cuerpos lúteos, sitios de implantación, reabsorciones, fetos vivos, pérdidas pre y posimplantación, tamaño de la camada y la proporción de sexos. Las medias del peso de los fetos no difirieron entre los diferentes grupos ([tabla 4](#)).

El examen externo de los fetos no reveló crías con malformaciones. En el examen visceral hubo una baja incidencia de malformaciones. Solo se encontraron tres fetos con malformaciones menores: uno del grupo control y dos tratados con 1 000 mg/kg. El animal control y uno de los tratados con 1 000 mg/kg presentaron ectopia renal (unilateral); otro animal tratado con la dosis mayor presentó agenesia renal unilateral. No se observaron variaciones viscerales.

No hubo malformaciones esqueléticas en ninguno de los grupos, pero sí variaciones como defectos esternales y costillas supernumerarias (costilla 13) en algunos fetos de todos los grupos ([tabla 5](#)).

Las costillas supernumerarias aparecieron tanto bilateral como unilateralmente y se clasificaron en rudimentarias, cortas y completamente desarrolladas. Las variaciones de las esternebrias se vieron tanto en fetos que también tenían costillas supernumerarias como en los que no presentaron esta variación, por lo cual el número de fetos con variaciones esqueléticas no es igual al de fetos con costillas supernumerarias.

En nuestro estudio se observa una alta incidencia de variaciones esqueléticas, en particular de costillas supernumerarias (73 % en controles y tratados con 500 mg/kg y de 75 % en tratados con 1 000 mg/kg).

No se encontraron diferencias significativas entre tratados y controles del número de fetos con costillas supernumerarias o variaciones de las esternebrias, ni al compararse su incidencia respecto al total de fetos ni en cuanto al número de camadas afectadas.

DISCUSIÓN

En este trabajo se demuestra que la administración de dosis de 500 y 1 000 mg/kg de D-004 no es teratogénica o embriotóxica en conejos, empleando como dosis mayor la dosis límite recomendada para este tipo de estudios.¹⁶

El D-004 no afectó el crecimiento uterino ya que los pesos de los fetos fueron similares a los del control.

No se observaron malformaciones externas ni esqueléticas en los grupos tratados con D-004. La incidencia de malformaciones viscerales no fue significativa desde el punto de vista estadístico o biológico.

La ectopia renal se observó en muy baja frecuencia, esta es una anomalía congénita en la cual el riñón se encuentra en una posición anormal.¹⁸

La agenesis renal en un feto de la dosis mayor, ha sido observada en grupos controles de conejos (19 310 fetos) con una incidencia baja de un 0,06 %.^{18,19} No obstante, este único hallazgo unido a la ausencia de otras malformaciones en el sistema renal de los animales tratados, no constituye por sí solo indicativo de teratogenicidad.

Los defectos observados en las esternebras consistieron en osificación pobre, esternebras rudimentarias y divididas. Los defectos externos se producen como consecuencia de retardo en el crecimiento y desarrollo del esqueleto, frecuentemente correlacionado con el peso fetal. Al no encontrarse diferencias entre los grupos, las variaciones observadas no se consideran atribuibles al tratamiento con D-004.

La ocurrencia espontánea de costillas supernumerarias ha mostrado ser altamente variable en dependencia de la especie y línea de los mamíferos, particularmente en el conejo.²⁰ Esta variación se ha observado en 3480 fetos de un total de 18 762 conejos Nueva Zelandia blancos examinados,^{18,19} mientras que en otras líneas constituyen una variación que se presenta en un rango entre 0 y hasta el 100 % en diferentes colonias de conejos.¹⁶ Estudios previos de nuestro grupo empleando los conejos F1 del CENPALAB reportan una incidencia de variaciones esqueléticas en general de más de un 65 % en animales controles y en particular de entre 70-85 % de costillas supernumerarias en la línea F1 empleada en nuestro estudio,^{21,22} por lo que la frecuencia de aparición observada en nuestro estudio se encuentra dentro de los rangos normales para esta línea.

En un estudio previo en el que se evaluaron los efectos tóxicos sobre la reproducción del D-004 en ratas no se observó toxicidad reproductiva del D-004 en los parentales ni en la progenie en nuestras condiciones experimentales,¹³ lo que coincide con la ausencia de toxicidad demostrada en los estudios de toxicidad crónica.

Se puede concluir que la administración de D-004 a conejos F1 en dosis de 500 y 1 000 mg/kg/día durante el período de organogénesis no tuvo efectos embrioletales, embriotóxicos ni teratogénicos.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Arruzazabala ML, Molina V, Carbajal D, Más R, González V, Rodríguez E, et al. Composition changes of lipid extracts of *Roystonea regia* fruits of different ripening stages influence their effects on testosterone-induced prostate enlargement in rats. *Latin Am J Pharm.* 2009;27:41-5.
2. Arruzazabala ML, Carbajal D, Mas R, Molina V, Rodríguez E, González V. Preventive effects of D-004, a lipid extract from Cuban royal palm (*Rostoynea regia*) fruits, on prostate hyperplasia induced with testosterone on intact and castrated rodents. *Drugs Exptl Clin Res.* 2004;30:227-33.
3. Carbajal D, Arruzazabala ML, Mas R, Molina V, Rodríguez E, González V. Effect of D-004, a lipid extract from Cuban royal palm fruit, on inhibiting prostate hyperplasia induced with testosterone and dihydrotestosterone in rats. *Curr Ther Res.* 2004;65:505-14.

4. Arruzazabala ML, Más R, Molina V, Noa M, Carbajal D, Mendoza N. Effect of D-004, a lipid extract from the Cuban royal palm fruit on atypical prostate hyperplasia induced by phenylephrine in rats. *Drugs R & D*. 2006;7:233-41.
5. Gutiérrez A, Gámez R, Más R, Noa M, Pardo B, Goicochea E, et al. Toxicología aguda del D-004 en conejos. *Revista CENIC. Ciencias Biológicas*. 2007;38(2):99-102.
6. Gámez R, Mas R, Noa M, Menéndez R, García H, Rodríguez Y, et al. Oral acute and subchronic toxicity of D-004, a lipid extract from *Roystonea regia* fruits, in rats. *Drugs Exp Clin Res*. 2005;31(3):101-8.
7. Gutiérrez A, Gámez R, Mas R, Noa M, Pardo B, Marrero G, et al. Oral subchronic toxicity of a lipid extract from *Roystonea regia* fruits, in mice. *Drug Chem Toxicol*. 2008;31:217-28.
8. Gutiérrez A, Marrero G, Gámez R, Fernández I, Curveco D, García H. Evaluación del D-004 en el ensayo de Ames por incorporación directa a placa. *Rev CENIC Ciencias Biológicas*. 2005;36(No. Especial):1-5.
9. Fernández I, Gámez R, Gutiérrez A, García H. Evaluación genotóxica *in vivo* del D-004 en el Ensayo de micronúcleos en médula ósea en ratones. *Rev CENIC Ciencias Biológicas*. 2005;36(No. Especial):6-10.
10. Gutiérrez A, Pardo B, Gámez R, Noa M, Más R, Goicochea E, et al. Evaluation of D-004 in mature ovariectomized rat uterotrophic assays. *Lat Am J Pharm*. 2008;27(5):710-5.
11. Fernández L, Mas R, Fernández JC, Mendoza S, Gámez R, Pardo B. Effects of D-004, a lipid extract of the fruit of the cuban royal palm (*Roystonea regia*) or the lipidosterolic extract of saw palmetto (*Serenoa repens*) on the sexual activity in male rats: acontrolled, experimental study. *Curr Ther*. 2009;69:65-74.
12. Carbajal D, Molina V, Mas R, Arruzazabala ML. Efecto del D-004 sobre patrones conductuales en roedores. *Rev CENIC Ciencias Biológicas*. 2007;38:12-7.
13. Gutiérrez A, Pardo B, Gámez R, Mas R, Noa M, Marrero G, et al. Effects of *in utero* exposure to D-004, a lipid extract from *Roystonea regia* fruits, in the male. Comparison with finasteride. *J Med Food*. 2011;14:1663-9.
14. Anonymous, International Conference on Harmonisation: guidelines on detection of toxicity to reproduction for medicinal products. *Fed Reg*. 1994;59(183):4874-6.
15. Gad S. Developmental and reproductive toxicity testing. *Drug Safety Evaluation*. New York: John Wiley & Sons; 2002. p. 258.
16. Dawson AB. A note on the staining of the skeletons of cleared specimens with Alizarin Red S. *Stain. Technol*. 1926;1:123-4.
17. Stuckhart JL, Poppe SM. Fresh visceral examination of rat and rabbit fetuses used in teratogenicity testing. *Ter Car Mut*. 1984;4:181-6.

18. MacKenzie K, Hoar R. Developmental toxicology. In: Derelanko M, Hollinger M. editor. Handbook of toxicology. 2nd ed. Boca Raton: CRC Press; 2002.
19. Middle Atlantic Reproduction and Teratology Association. In: Lang PL, ed. Historical control data for development and reproductive toxicity studies using the New Zealand White Rabbit. Denver: Hazleton Research Products; 1993.
20. Khera KS. Common fetal aberrations and their teratologic significance: a review. Fundamental Appl Toxicol. 1981;1:13-8.
21. Rodríguez MD, González JE, Alemán C, Rodeiro I, Arango E, Gámez R, et al. Food Chem Toxicol. 2004;42:1977-85.
22. Rodríguez MD, Gámez R, Sánchez M, García H. Developmental toxicity of D-002 a mixture of aliphatic primary alcohols in rats and rabbits. J Appl Toxicol. 1998;18:313-6.

Recibido: 7 de junio de 2012.

Aprobado: 16 de julio de 2012.

Ariadne Gutiérrez Martínez. Centro de Productos Naturales, Centro Nacional de Investigaciones Científicas. Calle 198 e/ 19 y 21, Atabey, Playa, Apartado Postal 6880, La Habana, Cuba. Correo electrónico: ariadne.gutierrez@cnic.edu.cu

Tabla 1. Peso corporal de las hembras preñadas en el estudio teratogénico del D-004 en conejos

| Dosis (mg/kg/día) | n | Peso corporal (kg) (Media \pm DE) | | | | |
|----------------------|----|-------------------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | Día 0 | Día 6 | Día 13 | Día 18 | Día 29 |
| Control | 11 | 2,62 \pm 0,22 | 2,62 \pm 0,22 | 2,69 \pm 0,24 | 2,78 \pm 0,27 | 2,90 \pm 0,30 |
| 500 | 11 | 2,59 \pm 0,35 | 2,62 \pm 0,34 | 2,63 \pm 0,31 | 2,73 \pm 0,35 | 2,91 \pm 0,34 |
| 1 000 | 14 | 2,64 \pm 0,22 | 2,66 \pm 0,19 | 2,73 \pm 0,26 | 2,82 \pm 0,26 | 2,97 \pm 0,25 |

[Regresar](#)

Tabla 2. Ganancia de peso corporal durante la preñez de conejas administradas con D-004

| Dosis (mg/kg/día) | No. de preñadas | Ganancia de peso (kg) (Media \pm DE) | | | |
|----------------------|--------------------|--|-----------------|-----------------|-----------------|
| | | 0-6 | 6-18 | 18-29 | 0-29 |
| Control | 11 | 0,01 \pm 0,05 | 0,12 \pm 0,07 | 0,12 \pm 0,10 | 0,28 \pm 0,14 |
| 500 | 11 | 0,03 \pm 0,05 | 0,02 \pm 0,14 | 0,18 \pm 0,12 | 0,32 \pm 0,13 |
| 1000 | 14 | 0,02 \pm 0,10 | 0,09 \pm 0,14 | 0,15 \pm 0,16 | 0,33 \pm 0,13 |

[Regresar](#)

Tabla 3. Medias del consumo de alimento de las hembras durante la gestación

| Dosis (mg/kg/día) | n | Consumo de alimento (g) (Media \pm DE) | | | |
|----------------------|----|--|-------------------|--------------------|--------------------|
| | | Día 0 | Día 6 | Día 18 | Día 28 |
| Control | 11 | 95,36 \pm 30,09 | 85,82 \pm 9,86 | 154,27 \pm 40,25 | 118,91 \pm 40,08 |
| 500 | 11 | 83,27 \pm 25,11 | 95,45 \pm 25,11 | 115,73 \pm 52,71 | 103,18 \pm 27,32 |
| 1 000 | 14 | 93,14 \pm 32,05 | 85,57 \pm 32,28 | 122,86 \pm 21,18 | 107,00 \pm 30,81 |

[Regresar](#)

Tabla 4. Resultados maternos y reproductivos y datos fetales de las conejas tratadas con D-004

| | Control | D-004 (mg/kg/día) | |
|--|------------------------------|-------------------|------------------|
| | | 500 | 1 000 |
| Hembras apareadas | 12 | 14 | 14 |
| Hembras preñadas | 11 | 11 | 14 |
| No preñadas | 1 | 3 | 0 |
| Abortos | 0 | 0 | 0 |
| Hembras con fetos viables | 11 | 11 | 13 |
| Mortalidad materna | 0 | 0 | 0 |
| No. de cuerpos lúteos | 71 | 78 | 101 |
| (Media \pm DE) | 6,45 \pm 1,63 | 7,09 \pm 1,64 | 7,21 \pm 1,76 |
| No. de implantaciones | 68 | 74 | 91 |
| (Media \pm DE) | 6,18 \pm 1,54 | 6,73 \pm 1,95 | 6,50 \pm 2,21 |
| No. de fetos vivos | 61 | 69 | 81 |
| (Media \pm DE) | 5,55 \pm 2,02 | 6,27 \pm 2,28 | 5,79 \pm 2,39 |
| Reabsorciones tempranas | 0,27 \pm 0,90 ^a | 0,36 \pm 0,81 | 0,57 \pm 0,76 |
| Reabsorciones tardías | 0,36 \pm 0,50 | 0 | 0,14 \pm 0,36 |
| Reabsorciones totales | 0,64 \pm 0,92 | 0,36 \pm 0,81 | 0,71 \pm 0,83 |
| No. de hembras (%) con una reabsorción | 4 (36) | 0 | 4 (29) |
| No. de hembras (%) con dos o más reabsorciones | 1 (9) | 2 (18) | 3 (21) |
| Camada totalmente reabsorbida | 0 | 0 | 1 |
| No. de fetos muertos | 0 | 1 | 0 |
| Mortalidad (%) | 0 | 1,42 | 0 |
| % pérdidas preimplantación ^b | 4 | 6 | 12 |
| % muertes posimplantación ^c | 13 | 8 | 15 |
| Proporción de sexos (M/H) | 1,62 \pm 1,22 | 1,78 \pm 1,97 | 0,77 \pm 0,63 |
| Peso de los fetos (g) | 30,96 \pm 7,29 | 30,68 \pm 5,88 | 31,74 \pm 3,59 |
| Fetos malformados | 0,09 \pm 0,30 | 0 | 0,14 \pm 0,36 |

^a Media \pm DE^b ([cuerpos lúteos menos implantaciones] /cuerpos lúteos) x 100.^c ([Implantaciones menos fetos vivos] /implantaciones) x 100.[Regresar](#)

Tabla 5. Observaciones externas, viscerales y esqueléticas de fetos de conejas tratadas con D-004

| Observaciones externas | D-004 (mg/kg/día) | | |
|--|-------------------|-----|------|
| | Control | 500 | 1000 |
| No. de fetos examinados | 61 | 69 | 81 |
| Incidencia de fetos con malformaciones (%) | 0 | 0 | 0 |
| No. de fetos con malformaciones | 0 | 0 | 0 |
| Observaciones viscerales | | | |
| No. de fetos examinados | 61 | 69 | 81 |
| Incidencia de fetos con malformaciones (%) | 1,64 | 0 | 2,47 |
| No. de fetos con malformaciones | 1 | 0 | 2 |
| Agnesia renal unilateral | - | - | 1 |
| Ectopia renal unilateral | 1 | - | 1 |
| Observaciones esqueléticas | | | |
| No. de fetos examinados | 61 | 69 | 81 |
| Incidencia de fetos con malformaciones (%) | 0 | 0 | 0 |
| Incidencia de fetos con variaciones (%) | 82 | 80 | 75 |
| No. de fetos con variaciones ^a | 50 | 55 | 61 |
| Costillas supernumerarias | 45 | 51 | 61 |
| Bilaterales | 39 | 51 | 47 |
| Cortas | 17 | 22 | 21 |
| Rudimentarias | 6 | 1 | 1 |
| Completamente desarrolladas | 22 | 29 | 26 |
| Unilaterales | 6 | 0 | 14 |
| Cortas | 4 | 0 | 4 |
| Rudimentarias | 1 | 0 | 4 |
| Completamente desarrolladas | 2 | 0 | 4 |
| Centros esternales | 14 | 12 | 19 |
| Rudimentarios | 13 | 0 | 5 |
| Divididos | 2 | 0 | 0 |
| Pobremente osificados | 4 | 12 | 15 |
| < 6 centros esternales osificados | 1 | 0 | 0 |

^a Algunos fetos presentaron más de una aberración.

[Regresar](#)