

Dr. OSVALDO A. ECKELL

ACADEMICO DE NUMERO

*

**LOS TERATOGENETICOS A LA LUZ
DE LA
PATOLOGIA COMPARADA**

*

Comunicación a la Academia Nacional
de Agronomía y Veterinaria
Sesión del 18 de agosto de 1965

*

ACADEMIA NACIONAL DE AGRONOMIA Y VETERINARIA

BUENOS AIRES

1965

ACADEMIA NACIONAL DE AGRONOMIA Y VETERINARIA

Buenos Aires - Arencles 1678

*

MESA DIRECTIVA

<i>Presidente</i>	Ing. Agr. José María Bustillo
<i>Vicepresidente</i>	Dr. José Rafael Serres
<i>Secretario General</i>	Dr. Osvaldo A. Eckell
<i>Secretario de Actas</i>	Dr. Alejandro C. Baudou
<i>Tesorero</i>	Ing. Agr. Eduardo Pous Peña

ACADEMICOS DE NUMERO

Dr. Arená, Andrés R.
Dr. Baudou, Alejandro C.
Ing. Agr. Burkart, Arturo E.
Ing. Agr. Brunini, Vicente C.
Ing. Agr. Bustillo, José María
Dr. Candioti, Agustín N.
Dr. Cárcano, Miguel Angel
Ing. Agr. Casares, Miguel F.
Dr. Eckell, Osvaldo A.
Dr. Fernández Ithurrat, Edilberto
Dr. García Mata, Enrique
Ing. Agr. Ibarbia, Diego J.
Dr. Newton, Oscar M.
Ing. Agr. Parodi, Lorenzo R.
Dr. Pires, Antonio
Ing. Agr. Pous Peña, Eduardo
Dr. Quiroga, Santiago S.
Ing. Agr. Ragonese, Arturo E.
Dr. Rosenbusch, Francisco
Dr. Rottgardt, Abel A.
Ing. Agr. Sauberan, Carlos
Dr. Schang, Pedro J.
Dr. Serres, José Rafael
Dr. Solanet, Emilio
Ing. Agr. Zemborain, Saturnino

LOS TERATOGENETICOS A LA LUZ DE LA PATOLOGIA COMPARADA

por el

Doctor Osvaldo A. Eckell

Las malformaciones en fetos y recién nacidos que ha provocado en el año 1962 la thalidomida y que son de conocimiento público, pues han tenido amplia difusión, justifican una apreciación del problema desde el punto de vista de la patología comparada. Si bien es cierto que la medicina veterinaria se ha beneficiado grandemente por extensión de los conocimientos médicos, no lo es menos que el enorme campo experimental de que dispone la veterinaria es de gran aplicación en medicina humana. Lamentablemente, en nuestro país la cooperación entre especialistas de la patología humana, animal y vegetal no ha llegado al grado que correspondería. Hace algunos años constituimos el Comité Argentino de Patología Comparada, dependiente de la Société de Pathologie Comparée, de París, y luego la Asociación Argentina de Patología Comparada, cuya sede fue la cátedra de Microbiología de la Facultad de Medicina de Buenos Aires. Pese a que en sus reuniones mensuales se presentaron comunicaciones científicas de alto valor, originales de médicos, agrónomos, bioquímicos y veterinarios, y al empeño de sus autoridades directivas, esa asociación languideció por falta de apo-

yo de quienes debieron prestárselo, y terminó suspendiendo sus actividades. En Francia, en cambio, la Société de Pathologie Comparée, constituida en diciembre 17 de 1901, reconocida como de utilidad pública, es uno de los centros científicos de mayor actividad, y su revista mensual presenta trabajos de gran categoría sobre problemas de patología humana, animal y vegetal. De sus cinco fundadores, dos eran médicos y tres veterinarios, a saber: Charles Grollet, que fue secretario general de la Sociedad durante 36 años; Georges Lavault y Lidoire Lepinay.

Se denomina teratogénicos, o teratogenéticos, a los estímulos de cualquier clase que obrando sobre el feto o el embrión a través de la madre son capaces de provocar en aquél malformaciones congénitas, que pueden llegar al grado de las monstruosidades. Según la definición que ha hecho el Dr. Marcial Dumont¹, profesor agregado de la Facultad de Medicina de Lyon, no deben considerarse en la teratogenia las malformaciones hereditarias, ya sean ellos por factores genéticos dominantes o recesivos; mucha veces en la simple observación clínica de los casos producidos, sobre todo por carecer de un adecuado conocimiento de la "historia familiar", se han confundido ambos fenómenos.

En estos últimos años los teratogenéticos han sido motivo de amplio estudio, especialmente a consecuencia de las numerosas malformaciones congénitas que provocó la thalidomida al ser administrada a mujeres embarazadas, y porque, de acuerdo a las últimas estadísticas mundiales reunidas por COPELMAN y GROLLET², en la especie humana el 96 % de los embriones de embarazo tubárico, el 60 % de los abortos espontáneos y el 4 % del total de los niños que nacen tienen vicios de conformación. Pese a la reciente actualización del tema, el conocimiento de las malformaciones congénitas es antiquísimo, pues ya LICURGO, el legislador de Esparta, consideró que sólo de padres perfectamente sanos pueden nacer hijos normales, y por ello prohibió el casamiento de gentes muy jóvenes o muy viejas. También Platón apreció que cuanto más edad tuvieran los progenitores, más posibilidades existían de que los

hijos fueran malformados, opinión ésta que al cabo de los siglos viene a ser confirmada, pues hoy se admite fundadamente que las mujeres de más de 45 años de edad tienen cincuenta veces mayor riesgo de dar a luz hijos anormales que las mujeres de 25 años ³.

Los estímulos teratogénéticos son numerosísimos (físicos, químicos, hormonales, etc.). El Dr. FUCHMANN-DUPLESSIS, profesor de Embriología Patológica en Francia, afirma la existencia de unos 400, pero admite que indudablemente hay muchos más.

Entre los de orden físico figuran en primer término las radiaciones. Según COPELMAN, toda investigación radiológica, salvo la radioscopia pulmonar, debe ser cuidadosamente evitada en los primeros tiempos del embarazo, pero luego, avanzada la preñez, no hay peligro, inclusive en el diagnóstico radiológico del embarazo simple o gemelar. Entre los teratogénéticos químicos, la thalidomida es uno de los más conocidos, al que se agregan el alcohol, la intoxicación tabáquica, la quinina, el thalium, la tripaflavina, muchos antibióticos, los anticoncepcionales, etc. Las infecciones a virus son agentes teratogénéticos importantísimos; según DUMONT ¹, la rubeola, en los primeros meses del embarazo, es causa de frecuentes malformaciones en humana, pero también las provocan la hepatitis epidémica, las paperas y otras virosis, las afecciones endocrínicas, particularmente el bocio y la diabetes; por otra parte, el abuso de las vitaminas o su carencia y la administración indiscriminada de hormonas, son otros tantos factores teratogénéticos observados en humana y en veterinaria.

En los animales se ha trabajado bastante sobre este tópico, no sólo mediante observaciones clínicas, sino también por ser ellos material de investigación experimental irremplazable.

En 1935, HALE ⁴, en EE. UU. de N. A., observó que las marranas preñadas sometidas a un régimen alimentario pobre en vitamina A daban a luz lechones débiles y con frecuentes malformaciones consistentes en la falta de ojos (anoftalmia) o carencia de la abertura pupilar, hi-

drocephalus, labio leporino, en ocasiones doble, fisura palatina, falta de orejas o, por el contrario, presencia de orejas supernumerarias, desarrollo incompleto de los riñones y malformaciones de los miembros.

A su vez, en 1937, O. N. EATON⁵ describió en un importante trabajo, con alrededor de 150 citas bibliográficas, numerosas formas de malformaciones congénitas en los animales domésticos, incluidos equinos, cerdos y aves: algunas de ellas son teratogénicas y otras hereditarias. En los *vacunos* menciona entre ellas a la acondroplasia (cara corta, miembros cortos, cola corta), la acroteriasis (ausencia de uno o más miembros, o desarrollo de los mismos sólo hasta los codillos y tarsos, atrofia del maxilar superior y ausencia del inferior, fisura palatina); molares incluidos, en mandíbulas anormalmente cortas (braquignacia); contracturas musculares, con opistótonos, miembros y cuello rígidos, y consiguiente mal parto. En los *ovinos* describe lo que él llama "amputamiento" (falta total de pezuñas); fisura palatina; contractura muscular, hidrocefalia, braquignacia, etc.

En su tesis, titulada "Investigaciones sobre la acción teratogénica comparada de la colchicina sobre el embrión de pollo" (Estrasburgo, Francia, 1930), GILBERT ANCEL⁶ relata la producción experimental de dos monstruosidades: el strophosomos y el celosomos.

El strophosomos es una eventración por la línea media del tórax, abdomen y cavidad pelviana. Los costados del cuerpo se invierten hacia arriba envolviendo la cabeza y la línea dorsal del feto. hacia la cual también están replegados los miembros. Esta manifestación, igualmente llamada Schistosomus reflexus, aparece espontáneamente en los vacunos, pero nunca en esa forma en el embrión del pollo, en el cual sin embargo, se puede provocar experimentalmente en un 25 % de los casos colocando sobre él una gota con 5 a 10 milésimos de miligramo de colchicina, siempre que la inoculación por contacto se haga entre las 40 y 68 horas de incubación, pues fuera de ese período, o el embrión muere, o sigue su desarrollo sin presentar el

strophosomos. La reacción parece ser específica de la colchicina, pues con otras soluciones no se obtiene éxito.

Cosa distinta sucede con la celosomía, que consiste en la falta más o menos completa de la pared anterior del tronco, con hernia de las vísceras allí contenidas. Esta malformación, que se observa espontáneamente en el hombre, en los mamíferos y en el pollo, ha sido producido experimentalmente hace más de 40 años por E. WOLFF ⁷ en huevos de gallina con 10 a 36 horas de incubación, a los que quitaba un pequeño trocito de cáscara, que reemplazaba con una tapita de vidrio. Pero esta malformación no es específica como la anterior, pues el mismo WOLFF la produjo irradiando los huevos con rayos X, y ANCEL, contactando los embriones con arseniato de sodio, hidrato de cloral y tripaflavina.

Según los trabajos de COPELMAN, ANCEL, GIROU y otros, ^{8, 9, 10, 11}, una misma sustancia puede provocar distintas malformaciones según el momento en que actúa. La insulina, actuando sobre el embrión de pollo con 24 horas de incubación, da anencefalia, si lo hace entre las 24 horas y 48 horas, produce malformaciones de los miembros, y en el 4º día origina acondroplasia. A la inversa, diversas sustancias pueden causar la misma lesión, pues además de lo ya mencionado para la celosomía, la eserina y el thalium, al igual que la insulina, producen acondroplasia experimental. Por último, la acción conjunta de 2 sustancias teratógenéticas, puede dar la malformación propia de una, o de la otra, o una mezcla de ambas.

En la medicina veterinaria práctica se conocen los trastornos fetales que provocan las intoxicaciones por cicuta y por sorgos, que se manifiestan por lo general en numerosas hembras gestantes, sometidas a los mismos agentes causales.

La acción tóxica de la cicuta (*Conium Maculatum*) es de antiquísimo conocimiento. Una singular descripción de sus efectos la hizo Platón al referir los detalles de la muerte de Sócrates (siglo IV a. J.C.) cuando aquel, inculgado de no creer en los dioses y de corromper a la juven-

tud, fue condenado por los atenienses a morir bebiendo un vaso de macerado de la planta. Recordemos que luego de beber el veneno, Sócrates pidió calma a los discípulos que le acompañaban en el trance y que expresaban su angustia con llantos y lamentos, a los que dijo: “He mandado que las mujeres se marcharan para que no nos molestaran con su llanto, porque yo creo que un hombre debe morir en paz. Estad tranquilos y tener paciencia”. Luego de ingerir el tóxico, Sócrates, de acuerdo con el consejo dado por el carcelero, se paseó hasta notar que no podía mantenerse en pie, en cuyo momento se recostó en el lecho y fue notando, y diciéndoselo así a quienes lo rodeaban, de que manera la parálisis ascendente iba progresando, hasta que llegó a la parte superior del cuerpo.

La cicuta es responsable de numerosos casos de envenenamiento, sobre todo en bovinos: su principio activo es la conicina o cicutina. En vacas gestantes intoxicadas y que luego sobreviven, es común observar aborto, como sucede, por otra parte, en muchas de las intoxicaciones vegetales que afectan a las hembras preñadas.

Pero no se trata aquí de la acción tóxica directa de la cicuta, sino de sus efectos teratogénicos. En 1921 se planteó un interesante pleito en el Juzgado Civil del Dr. Bunge, en los tribunales de la Capital Federal¹². Los señores B. y L'H adquirieron a la firma S.O.B. un lote de vaquillonas preñadas, de las cuales varias abortaron y las otras, al llegar el momento de los nacimientos, daban a luz terneros con malformaciones, con fuertes desviaciones de los miembros, que ocasionaban partos dificultosos y se tradujeron al final en que sobre 167 vaquillonas, murieron 44 en el parto y 138 crías a poco de nacer. La pericia realizada incriminó a la ingestión de cicuta durante los primeros meses de la preñez. En varias oportunidades he recibido comunicaciones de ganaderos que han observado hechos análogos y en una de las cátedras a mi cargo, en la Facultad de Ciencias Veterinarias de La Plata, había planeado un trabajo experimental al respecto, que luego no se pudo realizar.

Otro ejemplo masivo de efectos teratogénicos de origen tóxico nos lo da el envenenamiento crónico por sorgos

en las vacas gestantes. Todos los sorgos en general y el de Alepo en especial son tóxicos en determinadas condiciones de vegetación, porque contienen un glucósido (“durrina”) el cual, por acción de una enzima, libera ácido cianhídrico en los compartimientos gástricos. La intoxicación aguda, frecuente en vacunos y lanares, evoluciona a veces en minutos y provoca casi siempre la muerte. Ahora bien, como pasa con muchos otros tóxicos, el organismo de los bovinos se “acostumbra” al ácido cianhídrico: de esa propiedad se beneficia la explotación ganadera para aprovechar sin peligro en la alimentación del ganado a los sorgos, los que aparte de su acción tóxica, no siempre constante, son excelentes forrajeras. Al efecto, se empieza por hacer ramonear a los vacunos en el sorgal apenas unos instantes; en los días siguientes se va extendiendo el plazo de pastoreo, hasta que, al cabo de unos días, los animales pueden quedar permanentemente en un sorgal de toxicidad tal, que un vacuno que entrara en él sin previo acostumbramiento, moriría indefectiblemente.

El Dr. BERNARDINO NIEMES¹³ médico veterinario egresado de la Facultad de La Plata, observó por primera vez en el país, en Entre Ríos, que en un lote de ganado que se encontraba en un sorgal, ya bien “acostumbrado” a él, aparecieron numerosos casos de enfermedad caracterizada por pequeñas convulsiones musculares, debilidad de los miembros posteriores (paresia) y en un solo caso parálisis completa (paraplegía). Atribuyéndolos a una pérdida del poder de resistencia frente al tóxico, hizo cambiar de potrero a los animales: con la simple modificación del régimen de alimentación, los síntomas desaparecieron poco a poco. Pero todas las vacas gestantes que padecieron esa forma de intoxicación crónica, llegado el momento del parto, tuvieron terneros con parálisis de los miembros, con la consiguiente imposibilidad de mantenerse en pie y cien por ciento de mortalidad.

La acción teratogénica de la cicuta entraría en el grupo de la “muscle contracture” relatada por EATON y la de los sorgos en una variante de la misma, que el autor refiere en un rebaño de ganado Red Danish.

Con respecto a los antibióticos, de los que tanto se abusa, a consecuencia del uso de clorhidrato de tetraciclina como tratamiento de la encéfalomielitis epizootica de los equinos, en un haras de P. S. C. próximo a Buenos Aires, observé en 1958 un exceso de casos de malformaciones en los productos de las yeguas preñadas que recibieron aquel antibiótico; entre ellos, varios casos de hidrocephalus, uno de cyclopia (fusión de ambos ojos) y otro de arhinencephalia (defectuoso desarrollo de los lóbulos olfatorios y de los órganos exteriores del olfato). Desde luego que en estas malformaciones no se puede incriminar exclusivamente a la tetraciclina, pues existe la posibilidad de la acción del virus encefalítico, así como de los tratamientos hormonales y vitamínicos a que también eran sometidas las madres preñadas.

Recientemente, en 1962, el Dr. Sidney Cohan, de Nueva York, en el Congreso de Pediatría de Lisboa, informó que la tetraciclina sólo debe darse a las mujeres gestantes en casos de extrema necesidad y cuando no se la pueda substituir con otro antibiótico, pues podría atravesar la placenta y actuar sobre el esqueleto del feto, dificultando el crecimiento de sus huesos: mencionó casos de niños que nacieron mal conformados cuyas madres fueron tratadas con tetraciclina durante el embarazo y relató experiencias realizadas en embriones de pollo demostrativas de que aquella forma depósitos fosforescentes que dificultan seriamente el crecimiento óseo¹⁴. Estas observaciones del Dr. Cohan, muy interesantes desde el punto de vista de la Patología Comparada, confirman una hipótesis que sostuve en 1959 en un trabajo presentado al XVI Congreso Mundial de Veterinaria de Madrid (“Comunicaciones”, página 449/50)¹⁵ en el cual refería el caso de un potrillo P. S. C. tratado con tetraciclina y que presentó más adelante serias lesiones raquílicas, que mejoraron, sin desaparecer, con el tratamiento adecuado; “atribuyo este hecho”, decía en aquella comunicación “a un desequilibrio mineral por acción de la tetraciclina”.

Como hechos aislados, se ven de tanto en tanto casos de acondroplasia, especialmente en terneros, que nacen



Ternero acondroplásico.
(De la colección de la cátedra de Patología Médica,
Facultad de Ciencias Veterinarias. La Plata).-

con gran abombamiento del cráneo y notable reducción de la cola, de los miembros y de la cara, ésta tan acentuada a veces que la lengua no cabe en la cavidad bucal. Esta enfermedad, también llamada condrodistrofia fetal, ha sido atribuída a varias causas, entre ellas, infecciones uterinas, intoxicaciones y trastornos endocrinos, sin tampoco negar del todo un factor hereditario. En un ternero que dejé como pieza anatómica en la colección de la cátedra de Patología Médica de la Facultad de Ciencias Veterinarias de La Plata al retirarme de la misma, los miembros tienen una longitud que no alcanza a 20 centímetros. Hemos visto que experimentalmente se puede producir acondroplasia teratogenética con insulina, eserina y thalium, lo cual, hasta nuevas demostraciones en contrario, debe hacer primar la teoría teratogenética sobre las otras en la etiopatogenia de la malformación. Por último, he tenido ocasión de comprobar un curioso caso de abrachia unilateral en un ternero ya desarrollado, que nació en un importante establecimiento ganadero de Entre Ríos, careciendo totalmente del miembro anterior izquierdo, a cuya condición se adaptó perfectamente: la causa de esta malformación no pudo ser individualizada.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ *Marcial Dumont*. Concepciones actuales concernientes a la profilaxia de las malformaciones congénitas. "Semaine des Hopitaux de Paris". 12 Julio 1960.
- ² *L. Copelman y L. Grollet*. La historia y la etiopatogenia de las anomalias congénitas. Creación de un grupo de estudio para su prevención. "Revue de Pathologie Generale et de Physiologie clinique". N° 731, Vol. 61, Octubre 1961.
- ³ *L. Copelman y L. Grollet*. Un problema actual: las malformaciones congénitas. Ib. Ib.
- ⁴ *E. Hale*. Citado en "Keeping Livestock Healthy". Yearbook of Agriculture, 1942, pág. 810.
- ⁵ *O. N. Eaton*. Sumario de los caracteres letales en los animales y en el hombre. "Journal of Herency", Vol. 28, pág. 320, 1937.
- ⁶ *G. AnceI*. Investigaciones sobre la acción teratogénica comparada de la colchicina y de otras sustancias químicas sobre el embrión de pollo. Tesis. Estrasburgo. 1930.
- ⁷ *E. Wolff*. Análisis de la acción de sustancias teratogénicas por el método de cultivo de órganos en vitro. "Revue de Pathologie Generale et de Physiologie Clinique". N° 651, pág. 1057, año 1953.
- ⁸ *A. Giroud*. La influencia de los factores tóxicos sobre las malformaciones infantiles. Ib. ib., pág. 1041, (1953).
- ⁹ *P. AnceI*. Bases químicas de la teratogenesis en los animales Ib., ib., pág. 976, (1953).
- ¹⁰ *L. S. Copelmna*. Nuevas investigaciones sobre la etio-patogenia y la profilaxis de las malformaciones congénitas en patología comparada. Ib. Vol. 62, N° 737, (abril 1962).
- ¹¹ *L. S. Copelman*. Consideraciones sobre las malformaciones congénitas. Ib. Vol. 63, N° 750, (1963).
- ¹² *U. Vagni*. Veterinaria legal. Revista de Medicina Veterinaria, Vol. IX, pág. 65, (1927).
- ¹³ *B. Niemes*. Una nueva modalidad en la intoxicación por los sorgos. "Revista de Medicina Veterinaria". Vol. XVIII, pág. 398, (1936).
- ¹⁴ *S. A. Cohlan y Col.* Inhibición del desarrollo corporal provocado por la tetraciclina. "Gazzetta Veterinaria", Vol. XVII, N° 1, (1964, Italia).
- ¹⁵ *O. A. Eckell*. Encefalomiелitis equina. Algunos aspectos de la última epizootia en la Argentina. "Comunicaciones del XVI Congreso Mundial de Veterinaria", pág. 449, (1959, Madrid).