

R.9. 174746

A.S
DISC
1951-52



UNIVERSIDAD DE SALAMANCA

ETIOLOGÍA DE LAS MALFORMACIONES CONGÉNITAS

DISCURSO LEÍDO EN EL ACTO DE APERTURA
DEL CURSO ACADÉMICO 1951 - 1952

POR EL

Dr. GUILLERMO ARCE ALONSO

CATEDRÁTICO DE PEDIATRÍA



SALAMANCA

MCMLI



ETIOLOGIA
DE LAS
MALFORMACIONES CONGENITAS

DISCURSO LEÍDO EN EL AÑO DE 1922
DEL CURSO ACADÉMICO 1921-1922

POR EL

D. GUILLERMO ARCE ALONSO

CATEDRÁTICO DE FISIOLÓGIA



MAGNÍFICO y Excelentísimo señor Rector. Dignísimas Autoridades. Ilustre Claustro de Profesores. Señores alumnos. Señoras y señores:

Al comenzar cada curso académico, es costumbre, como sabéis, celebrar este primer acto de apertura en el que uno de los profesores, se encarga de pronunciar un discurso sobre un tema científico o relacionado con algún problema social o de enseñanza. Al haberme correspondido a mí se me dispensa uno de los más altos honores que a un profesor le puede alcanzar: el ocupar esta tribuna en donde tan preclaros y sabios profesores han expuesto temas científicos del mayor interés y doctrinas que han servido de orientación y punto básico de los más destacados problemas.

Antes de empezar la lectura de mi discurso, sean mis primeras palabras de salutación y bienvenida a cuantos profesores y alumnos nos honran y se honran, por haber llegado a pertenecer a esta gloriosa Universidad de Salamanca, pero teniendo siempre presente que el formar parte de este viejo centro de cultura nos obliga a superarnos para poder continuar y, si es posible, mejorar, lo que nuestros antepasados lograron con su inteligencia y trabajo: el que la Universidad de Salamanca fuera mundialmente conocida por su alto rango científico.

Como tema a desarrollar he escogido el de ETIOLOGÍA DE LAS MALFORMACIONES CONGÉNITAS, por ser un problema que interesa y preocupa tanto a internistas como a cirujanos, tocólogos y sanitarios, pero somos los pediatras los que más frecuentemente tenemos que ocuparnos de resolver, a veces de modo inmediato, todo lo que se refiere al diagnóstico y terapéutica de muchas de estas malformaciones.

Es interesante consignar que la historia de las malformaciones congénitas y de los monstruos es antiquísima, y, en cada uno de los momentos evolutivos, ha merecido una atención especial y distinta. En un principio, todos los malformados eran considerados como seres extraños y curiosos, que inspiraban más bien un sentimiento repulsivo de horror o de temor. Nadie pensaba que estos malformados merecían un estudio especial e investigación detenida sobre las

Historia.

causas y mecanismo de su anormalidad. Incluso en algún tiempo en que la superstición llegó a su máximo, se les consideró como seres endiablados o endemoniados. La atención especial que merecieron en toda época lo demuestra que las divinidades griegas tenían por símbolo o representación seres anormales como los Janus o Cíclopes, que, sin género de duda, debieron ser tomados de seres monstruosos.

Fué preciso el transcurso de muchos siglos para que se prestara atención a estos seres y se procediera a su estudio descriptivo y reproducción experimental. En los comienzos del siglo XIX, cuando la anatomía descriptiva toma un mayor auge, se hace un estudio anatómico de distintas malformaciones y se describen las características comunes de muchas de ellas; es decir, se empieza a comprender que aquello que parece producido al azar, debe obedecer a ciertas normas o leyes cuando de un modo tan constante se repiten las mismas anomalías una y otra vez. Se debe especialmente a la inteligencia y trabajo descriptivo de E. GEOFFROY SAINT-HILAIRE el mayor impulso experimentado por esta rama de la ciencia, de tal modo, que puede ser considerado como el verdadero creador de la teratología. En su obra fundamental, la *Filosofía anatómica*, del año 1822, hace una descripción de gran número de observaciones monstruosas por él recogidas, con detalles e interpretaciones que hoy nada tienen que enmendar. Le sigue en sus trabajos, su hijo I. GEOFFROY SAINT-HILAIRE, quien, en 1836, publica su *Tratado de Teratología*, que constituye, juntamente con la obra de su padre, la base de todo estudio moderno sobre las malformaciones y monstruosidades. Estos autores no se conforman solamente con hacer un estudio descriptivo de las malformaciones por ellos observadas, sino que hacen un intento de clasificación y prevén la existencia de ciertas leyes explicativas de la patogénesis, que más tarde han sido comprobadas por la teratología experimental.

De modo gradual y lentamente se van sumando a esta tarea investigadora gran número de hombres de ciencia que estudian las aberraciones del desarrollo en los mamíferos, pájaros y vertebrados inferiores. La descripción exacta de cada una de ellas lleva a la demostración de que las anomalías del desarrollo, obedecen a un plan de organización; es decir, una malformación determinada no se produce de un modo caprichoso, sino que obedece a ciertas leyes y condiciones perfectamente determinadas.

Para comprender la casi exactitud de las condiciones anatómicas de una malformación y las leyes que la rigen o presiden, GRUENWALD pone el ejemplo de los cíclopes, por ser una de las monstruosidades mejor conocidas. En un principio el cíclope se consideró como un defecto o monstruosidad rara que no ofrecía ningún interés descriptivo ni genético. Ulteriormente, se estudió bien la estructura de estos anormales, pudiéndose comprobar que todos los nacidos con esta malformación ofrecen poco más o menos idéntica estructura

anat6mica. Todo esto condujo a poder describir distintos grados de c6clope con sus lesiones caracter6sticas en el cerebro y en los ojos, y hoy puede asegurarse que existen formas liger6simas apenas matizables de la deformidad, otras formas intermedias en las que ambos ojos no llegan a ser fusionados, y formas totales o complejas con alteraciones cerebrales, fusi6n de los ojos en un solo globo y 6rbita 6nica, coincidiendo casi siempre con la presentaci6n de un ap6ndice central en forma de trompa y de ah6 el nombre de proboscidia que la define.

De esta fase puramente descriptiva de la deformidad, se pas6 a la explicaci6n patog6nica pudi6ndose comprobar que los c6clopes obedecen a una an6malia estructural y de desarrollo de una zona precisa de la primitiva placa neural. Experiencias directas sobre esta regi6n, de tipo destructivo, han logrado reproducir el mismo tipo de c6clope que el originado espont6neamente. La destrucci6n de tejidos sobre esta misma 6rea con procedimientos qu6micos, radioactivos, etc., ha reproducido igualmente id6nticas lesiones.

Por otro lado, se ha comprobado que los c6clopes presentan una id6ntica organizaci6n, no solamente en el hombre sino tambi6n en los p6jaros, en algunos pescados y en animales vertebrados, lo que significa que la monstruosidad obedece a un plan gen6tico y de organizaci6n espec6fica, sea cual fuere el animal en que se presenta, lo que quiere decir que existe un plan de organizaci6n monstruosa, que obedece a ciertas leyes de desarrollo patol6gico.

Lo mismo que en los c6clopes, sucede en otras muchas malformaciones m6s sencillas, como, por ejemplo, en las fisuras del velo del paladar y en el labio leporino, que tienen un plan de organizaci6n y leyes de desarrollo anormal, por lo que la semejanza anat6mica de cada una de sus variedades es extraordinariamente grande. Por esta raz6n, la anatom6a descriptiva del labio leporino, de un anenc6falo, etc., es id6ntica en el hombre que en otras especies animales, y muy rara vez, se observa una malformaci6n que se desv6e en algo de estas formas monstruosas perfectamente descritas y conocidas.

La patog6nesis de las malformaciones cong6nitas ha experimentado un gran progreso, merced a la teratolog6a experimental. La idea procede de ETIENNE GE6FFROY SAINT-HILAIRE, quien pretendi6 reproducir experimentalmente malformaciones cong6nitas actuando sobre el huevo de gallina, e incluso lleg6 a sospechar la posibilidad de poder llegar a la transformaci6n de unas especies animales en otras actuando sobre el embri6n en los primeros momentos de su vida. DARESTE, en la 6ltima mitad del siglo pasado, da un gran impulso a la embriolog6a y teratolog6a experimental. Pretendi6 perturbar la evoluci6n del huevo de gallina, modificando las condiciones de incubaci6n: deteni6ndola pasajeramente, elevando o disminuyendo la temperatura del ambiente o somet6ndole a distintas acciones mec6nicas. De este modo, aquel autor logra producir un n6mero determinado de malformaciones hasta entonces conocidas describiendo tambi6n otras producidas experimentalmente.

Uteriormente se ha conseguido producir, por otros muchos autores, malformaciones y monstruosidades actuando sobre el primitivo germen embrionario, tanto en los vertebrados superiores, como en los pájaros, batracios y pescados. Se sirven para ello de modificaciones del medio en que se desarrolla el embrión mediante la acción de substancias tóxicas, radioterapia, rayos ultravioleta, corrientes eléctricas, etc. Aunque de este modo se llegan a producir distintas malformaciones, el procedimiento ofrece el inconveniente de no aclarar la parte del primitivo embrión de donde procede cada una de ellas; además, las condiciones experimentales son muy distintas a las producidas espontáneamente en el hombre y otros vertebrados.

Ya a finales del siglo pasado, WARINSKY y FOL, introducen una nueva técnica experimental de acción directa sobre partes determinadas del embrión, al objeto de producir a voluntad un tipo de malformación determinada y al mismo tiempo poder estudiar el mecanismo de su desarrollo. En este sentido debemos a SPEMANN los mayores adelantos. Este autor estudia detenidamente las características del huevo de batracio en el curso de su desarrollo. Sirviéndose de una técnica más precisa que los investigadores que le precedieron, logra obtener distintas formas de monstruos, según la región embrionaria sobre la que actúa.

En estos últimos veinte años, la embriología y teratología experimental realizan tales progresos, que puede asegurarse que la evolución genética o mecanismo por el cual se producen las malformaciones es bastante conocido, ya que casi todas las monstruosidades anteriormente descritas pueden reproducirse a voluntad por el experimentador.

Importancia
clínica y
social.

El estudio de las malformaciones constituye un capítulo de interés científico, que no interesa por sí y de modo exclusivo, a los teratólogos. También los clínicos debemos sentir cierta preocupación por estos problemas que con tanta frecuencia se observan. Conjuntamente embriólogos y teratólogos deben estudiar la anatomía descriptiva de estos malformados y meditar sobre los intrincados problemas terapéuticos que presentan estos desgraciados seres, así como procurar una activa profilaxis.

También desde el punto de vista social no dejan de tener interés estos estudios, no solamente por lo que atañe al portador de la malformación, sino por la repercusión que tiene en la morbilidad y mortalidad infantil.

Es muy difícil precisar la frecuencia de las malformaciones congénitas referidas al número total de fetos nacidos. Pero es evidente la influencia de las malformaciones congénitas en las cifras de mortalidad infantil. Según AGNES MACCREGOR, entre 435 casos de niños nacidos muertos, 22,2 por 100 lo fueron por defectos del desarrollo; y de 618 muertes neonatales, 10,5 por 100 acaecieron

en niños portadores de defectos del desarrollo. WARKANY, considera que aproximadamente el 20 por 100 de las muertes que ocurren en el primer trimestre de la gestación y el 15 por 100 de las que suceden en el período neonatal son debidas a malformaciones congénitas. Según el mismo autor, en el año 1934, en Estados Unidos, 16.687 muertes fueron debidas a malformaciones congénitas, mientras que en el mismo año, el sarampión, tos ferina, difteria y escarlatina conjuntamente causaron solamente 6.729 muertes. Francamente es impresionante el estudio comparativo de estas cifras al mismo tiempo que puede deducirse de ellas la gran importancia que tienen las malformaciones en las cifras de mortalidad infantil. Pudiera decirse, con WARKANY, que el período neonatal constituye un momento de la vida en el que continúa el proceso de selección natural, ya que son eliminados los fetos defectuosos que han sobrevivido la vida intrauterina; juntamente con la inmadurez o debilidad congénita, constituyen las causas más frecuentes de la muerte durante ese período de la vida.

No solamente tiene importancia en la mortalidad, sino que además el niño malformado muchas veces es un inválido definitivo, o sus deformidades son más o menos molestas, o padece ciertas enfermedades con mayor frecuencia que el niño normal. Todo esto constituye en el sujeto afecto de una malformación un estado de inferioridad y de escaso o nulo rendimiento social. Aproximadamente, el 20,7 por 100 de los inválidos está constituido por portadores de malformaciones congénitas.

Muchas malformaciones congénitas son origen de enfermedades, en ocasiones aparentemente poco esclarecidas en su etiología. La enfermedad sucede por claudicación ante un defecto hasta entonces relativamente bien soportado, o bien por una mayor sensibilidad o vulnerabilidad del órgano afecto ante los agentes externos que causan habitualmente la enfermedad. Las causas y sus manifestaciones son muy fácilmente visibles y apreciables en todos aquellos casos en que la malformación es aparente, por permanecer en un órgano fácilmente explorable, tal como sucede en el sistema ósteo-articular o en el corazón. Pero, en otras ocasiones, pequeños defectos o anomalías renales, como el uréter doble, hipoplasia renal, algunos defectos congénitos de tráquea o pulmón, etc., al pasar inadvertidos por su difícil exploración, dificultan extraordinariamente el descubrir la verdadera causa de la enfermedad y de este modo imposibilitan el tratamiento etiológico que daría término a la misma. Por esta razón, el pediatra y aun el internista y cirujano de adultos, siempre deben tener en cuenta la posibilidad de un defecto congénito en la etiopatogenia de cualquier afección de otro modo no explicable y aun en las que tengan una explicación más o menos lógica.

Los ejemplos son múltiples. Una neumonía crónica puede tener por base una fibrosis quística. Defectos cerebrales congénitos son muchas veces la única

causa de síndromes nerviosos de otro modo no justificados. Pielitis persistentes, pueden ser explicables exclusivamente por la presencia de anomalías congénitas de las vías urinarias. Uremias y esclerosis renales son, en ocasiones, consecuencia de aplasia o hipoplasia del riñón. Muchos de los tumores del niño son achacables a malformaciones congénitas. Síndromes de insuficiencia endocrina pueden ser atribuidos, casi siempre, a defectos congénitos de la estructura de dichas glándulas. La anemia hemolítica hereditaria y familiar, es una consecuencia de una malformación innata de los eritrocitos. Un síndrome de raquitismo renal, puede ser debido a una lesión congénita de las vías urinarias excretoras. Muchas distrofias óseas, tienen por origen una malformación histológica del cartilago de crecimiento. Todavía más importantes son las asociaciones posibles de alteraciones histológicas innatas de diferentes sistemas orgánicos, lo que da lugar a síndromes polimorfos e intrincados. De este modo, pueden ser comprendidos algunos síndromes de la infancia en los que existe una asociación de síntomas nerviosos, sanguíneos y del esqueleto o una asociación de síntomas urinarios, del sistema óseo y del sistema nervioso. Ejemplos de esta naturaleza podrían multiplicarse y demuestran de modo palpable y evidente la importancia de las malformaciones congénitas en la patología del niño.

Concepto.

Es difícil definir y separar el concepto de malformación del de anomalía y monstruosidad, así como del de enfermedad embrionaria o fetal, ya que, en último análisis, la malformación puede ser una consecuencia o secuela de una enfermedad sufrida por el embrión o el feto.

Por *anomalía* se comprende toda irregularidad o estado contrario al orden natural, o particularidad orgánica que presenta un ser comparado con la mayoría de los individuos de su especie, o disposición orgánica por la cual un individuo se distingue de los demás de su especie, edad y sexo.

Se incluye en el término *malformación*, toda desviación del desarrollo corporal revelable en el momento del nacimiento, lo que en sentido estricto no puede ser aceptado, ya que la alteración o desviación del desarrollo puede tener carácter congénito y no manifestarse hasta bastante tiempo después del nacimiento. Para MARAÑÓN y RICHET, por malformación debe entenderse «todo vicio de conformación con el que nace el niño y que generalmente permanece estacionado, sin evolucionar durante el resto de la vida».

Por *monstruo*, se comprende toda producción contra el orden regular de la naturaleza, o el feto, persona o animal de conformación insólita, total o parcial.

Basta leer cada una de estas definiciones, para darse cuenta que las diferencias entre ellas no son reales, sino más bien cuestión de costumbre en el lenguaje y de interpretación personal. De todos modos, la anomalía es un defecto o trastorno del desarrollo orgánico, de poca cuantía, poco percep-

tible e incluso a veces ignorado por el mismo portador: por ejemplo, la duplicidad de uréteres, la desviación en el curso de una arteria, la existencia de lóbulo azigos, etc. La malformación, supone una desviación del desarrollo orgánico más acentuada y por tanto más apreciable, aunque existen malformaciones, incluso incompatibles con la vida, que son ignoradas durante algún tiempo: como ejemplo de malformación pueden citarse, el labio leporino, el pie varo equino, etc. Por monstruo, se entiende en el lenguaje vulgar y científico un mayor trastorno del desarrollo embrionario que el de la malformación, y, por consiguiente, casi siempre aparente, visible y apreciable en el momento del nacimiento, como, por ejemplo, los fetos dobles, el anencéfalo. De todos modos, volvemos a decir que los tres términos son equivalentes y que cuando hablamos de malformación nos referimos a toda desviación del desarrollo, tanto en sentido de defecto, como de exceso.

Tampoco es fácil señalar la *distinción entre malformación congénita y enfermedad congénita*. Según MARAÑÓN y RICHET, por enfermedad congénita debe entenderse «todo proceso patológico que depende de una anomalía embrionaria, que se manifiesta unas veces desde el momento de nacer y otras en el transcurso de la vida, y que tiende a evolucionar».

En realidad, como señala LENZ, toda enfermedad hereditaria debe ser considerada como una malformación, aunque exteriormente no sea reconocible en todos los casos, porque no altera la forma del cuerpo ni de ningún órgano o sistema, sino que se exterioriza únicamente en la construcción malformada o en la composición alterada de unas células determinadas. Pero el resultado, es la alteración funcional que se revela o no en el momento del nacimiento, y muchas veces en una edad avanzada de la vida bajo la forma de una enfermedad que poco puede distinguirse de la misma afección cuando es adquirida. Es ésta la razón, por la cual PFAUNDLER llega a incluir en el concepto de malformación las anomalías de hábito, las diátesis o trastornos constitucionales y las degeneraciones múltiples, haciendo una división de anomalías preferentemente morfológicas o preferentemente funcionales. No nos parece desacertada esta opinión de PFAUNDLER, sobre todo cuando se trata de estudiar las causas y mecanismos por los cuales se produce una malformación, mucho más, cuando las condiciones etiopatogénicas son las mismas o muy semejantes.

La enfermedad, en el sentir de algunos autores, nada tiene que ver con la malformación; su estudio corresponde a la anatomía patológica y a la patología. Para ellos, la enfermedad es una consecuencia de una reacción del organismo ante un agente patógeno o un trastorno más o menos pasajero, producidos ambos en un momento cualquiera de la existencia, y añaden, que en el curso de esta reacción orgánica pueden producirse deformaciones o exuberancias de crecimiento que nada tienen que ver con las malformaciones propiamente dichas. Por el contrario, la malformación es una consecuencia de

un proceso anormal del desarrollo, que lleva todas las características de su origen embrionario o fetal, aunque no siempre sea aparentemente visible o manifiesto en el momento del nacimiento. Constituye, como se expresa WOLFF, «un fallo de fabricación que lleva siempre la marca de su origen intrauterino, que hace presentir que algún mecanismo no ha funcionado o que ha funcionado mal». El estudio de las malformaciones corresponde por completo a la teratología, que se ocupa de descubrir las causas y mecanismos de desarrollo de las anomalías y monstruosidades del organismo animal o vegetal. Incluso los defensores de esta estricta separación entre ambos conceptos, aceptan la posibilidad de que una enfermedad se implante sobre una malformación. Lo importante en este caso, sería discriminar qué parte toma en la génesis de la malformación, iniciada anteriormente, cualquier agente patógeno que actúe conjuntamente o de modo secundario.

En oposición a este modo de pensar, otros autores aceptan que la malformación puede ser consecuencia de trastornos patógenos producidos por agentes infecciosos o de otro tipo, semejantes a los que producen enfermedades en la vida postnatal. Según esto, la desviación anormal sería una consecuencia de los trastornos patógenos más o menos localizados o de una reacción defensiva del organismo del embrión o del feto ante los agentes externos, o una consecuencia de un trastorno general del metabolismo embrionario o fetal. GRUENWALD, llega a decir que no existe diferencia esencial entre los disturbios del desarrollo de la vida embrionaria precoz, causados por agentes tópicos y, por ejemplo, una formación tumoral producida en el adulto después de un tratamiento con un producto químico carcinógeno. Según esto, la teratología no sería más que una parte de la patología y de la anatomía patológica, tal como en otros tiempos sostuvieron ya GEOFFROY SAINT-HILAIRE y CRUVEILHIER. Por consiguiente, ninguna separación estricta existiría entre malformación y enfermedad, a no ser que se tome como criterio de separación la edad en que ocurre una y otra. En este sentido es aceptada como malformación, toda desviación del desarrollo que sucede durante la vida embrionaria o fetal, es decir, antes del momento del nacimiento. Como puede comprenderse, esta distinción según el momento de la vida en que tiene lugar, no deja de ser completamente convencional y arbitraria. Realmente, estudios modernos de la teratología y de la anatomía patológica, llegan a la conclusión de la dificultad de separar ambos conceptos y que incluso tal vez sea más ventajoso aprovecharse de la semejanza que tienen entre sí, que de las diferencias que los separan.

WOLFF, sostiene que también es preciso distinguir entre *malformación* y *mutación fetal*. Así, por ejemplo, el cordón umbilical puede arrollarse alrededor de un miembro y seccionarlo, o bridas amnióticas adherirse al embrión y determinar procesos de compresión, de lo que resulta un crecimiento defectuoso. Para este autor, se trata en todos estos casos de mutilaciones o amputaciones que nada tienen que ver con verdaderas malformaciones. Tampoco puede sostenerse este criterio tajante, porque, como luego veremos, la enfermedad ulcerosa

de OMBRÉDANNE produce procesos destructivos de la superficie del embrión y adherencias de la misma con las cubiertas del huevo, que dan lugar a anomalías del desarrollo en todo semejantes a las de otra etiología.

Son éstas las razones, por las que nosotros incluimos en la etiología todas las causas que pueden actuar sobre el embrión y el feto determinando perturbaciones en su integridad o estructura anatómica, teniendo en cuenta que cuando el clínico o el teratólogo observa una de estas deformidades en nada puede distinguir, desde el punto de vista de su anatomía, si se trata de un fallo del desarrollo, o de una enfermedad o mutilación propiamente dicha. No puede argumentarse que la mutilación deja su huella indeleble que permite diferenciarla o que en el medio externo se encuentra la porción de tejido que ha sido objeto de tal mutilación, porque si los procesos suceden en una fecha precoz de la vida embrionaria, no siempre se comprueban signos indudables que permitan la diferenciación.

A pesar de los progresos conseguidos por estas ramas de la ciencia, todavía no se ha logrado una explicación definitiva de cómo suceden espontáneamente los hechos en el hombre y otros animales vertebrados. La verdadera causa de una malformación determinada es muy difícil poderla precisar, mucho más si se trata de un defecto hereditario. Para ello sería preciso hacer un estudio retrospectivo y llegar al origen de la misma, hasta poder encontrar la verdadera causa de la mutación o cambio de genes. Las dificultades son todavía mayores en aquellos casos de mutaciones espontáneas, si es que realmente existen, sean o no transmisibles a futuras generaciones. Aunque realmente, hoy día se conocen una serie de causas o factores externos que pueden actuar sobre los órganos o células sexuales o sobre los primeros esbozos del embrión dando lugar a malformaciones congénitas, en un caso particular es difícil poder precisar con exactitud cuál ha sido la verdadera causa de la aberración o desarrollo anormal, ya que fácilmente pueden haber actuado distintos factores externos.

Causas
de las mal-
formaciones.

La producción experimental de malformaciones y monstruosidades ha proporcionado un gran avance en el estudio de las causas y mecanismos que interviene en su producción. Pero en la explicación patogénica de las malformaciones del ser humano no pueden ser invocados, casi nunca, los mismos factores que se consideran como determinantes en la embriología y teratología experimental.

La verdadera etiología de una malformación comprende dos factores o partes fundamentales: en primer lugar, el agente o factor que ha intervenido en la puesta en marcha de la malformación, y en segundo lugar, el mecanismo del desarrollo de la misma. En este último aspecto es interesante el tratar de comprender el momento en que ha empezado el desarrollo anormal y explicar la serie de fases que se han sucedido unas a otras. Por otra parte, debe intentarse poder explicar si este mecanismo es semejante para todas las malformaciones del mismo tipo, o si, por el contrario, distintos agentes

o factores y mecanismos pueden conducir al mismo tipo de malformación.

El cigote o producto de unión del óvulo y espermatozoide está compuesto de dos partes importantes: el citoplasma y la substancia nuclear. La más interesante, desde el punto de vista genético, es la substancia nuclear, ya que contiene los cromosomas y genes, cuyo defecto da lugar a desviaciones o anomalías del desarrollo transmisibles a la descendencia. El citoplasma ha sido hasta ahora menos estudiado desde el punto de vista genético y como factor importante de malformaciones, pero posiblemente también sus alteraciones pueden tener como consecuencia desviaciones en el desarrollo del embrión.

El óvulo, una vez fecundado, experimenta una serie de divisiones celulares, al mismo tiempo que emigra hacia la cavidad uterina y llega a implantarse en su mucosa, hecho que se produce a los pocos días de la fecundación. Posteriormente, continúan las multiplicaciones celulares, que se calculan aproximadamente en número de 44 durante todo el período prenatal, mientras que solamente se hacen cuatro divisiones celulares desde el momento del nacimiento hasta que el sujeto alcanza la edad adulta (BURLINGAME). De este modo, el cigote, cuyo peso aproximado es de 0,005 miligramos, en virtud de todas estas multiplicaciones celulares se transforma en embrión y en feto, llegando a alcanzar en el momento del nacimiento un peso superior a 3.000 grs., y una diferenciación extraordinaria de cada una de sus estructuras histológicas, compuestas de quince mil millones de células. El momento más interesante de este período, transcurre durante las primeras ocho semanas de la vida prenatal, ya que durante este lapso de tiempo el esbozo de embrión crece extraordinariamente; aproximadamente, el aumento de peso por semana es de 27.500 veces, mientras que es igual a 90 en el período fetal y solamente de 0,02 durante el período postnatal (SCHULTZ).

A la vista de todos estos hechos, de multiplicación celular y su consiguiente diferenciación de sistemas y de órganos durante este período de la vida prenatal, llamado embrionario u organogenético, fácilmente se comprende que cualquier agente o factor patológico que actúe sobre el huevo y el embrión tiene que repercutir forzosamente sobre su desarrollo. Tanto los genes portadores del plan de desarrollo del futuro organismo, como las condiciones ambientales en que crece el huevo, tienen una repercusión decidida sobre el desarrollo y estructura del futuro ser. Dos hechos fundamentales se destacan en este desarrollo: el crecimiento y la diferenciación histológica de las células que se van formando y que serán el origen de los distintos tejidos, órganos y sistemas. Este crecimiento y diferenciación se verifica en virtud de la multiplicación celular y de complejos procesos físicoquímicos, que tienen lugar tanto en los cromosomas y genes como en el medio externo que les rodea o citoplasma celular.

Según CONKLIN, citado por WARKANY, el mecanismo de diferenciación se verifica en virtud de innumerables procesos físicoquímicos, cuya base consiste en un continuo intercambio entre el núcleo y el cuerpo celular. «Cuando los cromosomas se están dividiendo, ellos son pequeños, a modo de hilos densos.

Inmediatamente después de la división, se hinchan por la absorción del líquido procedente del cuerpo celular y llegan a ser vesículas cromosómicas; el conjunto de todas estas vesículas forma el núcleo esférico, el cual continúa la absorción del líquido procedente del cuerpo celular hasta que se logra la división; cuando la membrana nuclear y las vesículas cromosómicas se disuelven, liberan los nuevos cromosomas dentro del cuerpo celular, y al mismo tiempo queda libre un gran volumen de líquido granular dentro del citoplasma. En el ciclo, que transcurre entre una división celular y la siguiente, existe un período durante el cual los cromosomas y vesículas cromosómicas, están tomando líquido en virtud de un mecanismo de ósmosis, y, en un período en que la disolución de sus membranas se produce, quedan libres dentro del citoplasma grandes cantidades de material elaborado. Estos períodos pueden ser llamados de diástole y sístole del núcleo, y dentro del armazón de este mecanismo el control hereditario de diferenciación juega un papel importante.»

Para que los hechos se verifiquen de modo normal es necesaria la acción conjunta de genes normales y de citoplasma igualmente normal. Por esto, cuando existe alguna anomalía de los genes o del medio que circunda a los mismos, o sea del protoplasma, forzosamente tienen que producirse defectos en la multiplicación y diferenciación celular y, como consecuencia obligada, malformaciones en el desarrollo del embrión y del feto. Por consiguiente, cualquiera de las malformaciones congénitas hasta ahora conocidas, pueden resultar tanto de una anomalía de los genes, como de una condición desfavorable del medio en que las células se dividen. En el primero de los casos, dependiente de defectos o anomalías de los cromosomas y genes, se origina una malformación de carácter hereditario y transmisible, mientras que si la causa de la malformación reside en el medio ambiente en que se producen los fenómenos de multiplicación y diferenciación celular se origina una malformación no transmisible a generaciones sucesivas. Este último tipo de malformaciones, completamente idénticas a las primeras o hereditarias, se denominan *fenocopias*. La semejanza entre una y otra forma de defecto o malformación es tan grande que en un caso determinado es muy difícil poder precisar si la causa es de tipo genético o de tipo ambiental. Las dificultades son aún mayores, en ocasiones, puesto que puede existir una asociación de genes anormales y de ambiente defectuoso.

Se ha pretendido hacer una *clasificación de las distintas causas* que intervienen en la génesis de las malformaciones. La más elemental podría ser considerar las causas en dependientes de alguna anomalía de los genes de carácter hereditario o no, y causas o factores externos que pueden actuar en un momento evolutivo del embrión. Según esto, la división o clasificación de las malformaciones, según la causa, se haría en dos grupos: *a)* Malformaciones hereditarias y muchas veces familiares, dependientes de mutaciones anormales de los genes, y *b)* malformaciones dependientes de factores externos que actúan sobre el huevo y el embrión en cualquiera de sus momentos evolutivos.



No es posible hacer una clasificación etiológica completa de estos trastornos de desarrollo, ni tampoco de las mismas malformaciones desde el punto de vista anatómico. De todos modos, es bastante completa y aprovechable la clasificación etiológica propuesta por GRUENWALD, que transcribimos a continuación:

1. *Causas genéticas* en las que se incluyen toda clase de influencias actantes sobre las células germinales, afectando probablemente el genotipo:

Mutaciones por causas desconocidas (espontáneas).

Mutaciones inducidas por radiación o tratamiento químico.

Hibridización.

Sobremaduración de las células del huevo.

Mutaciones somáticas.

2. *Agentes que afectan al fenotipo* sin actuar sobre el genotipo:

Agentes mecánicos.

Radiaciones.

Influencias químicas, por adición de sustancias o por deficiencias.

Cambios de temperatura.

Infecciones.

J. ROSS MACLEAN, clasifica las causas de desarrollo anormal de la manera siguiente:

A. *Factores genéticos:*

1. Mutaciones producidas por radiación.

2. Mutaciones producidas por influencias químicas.

3. Mutaciones somáticas.

B. *Factores ambientales o externos:*

1. Factores nutritivos: disturbios de la nutrición, carencias generales, omisión de un solo elemento nutritivo.

2. Factores químicos.

3. Factores endocrinos: hormonas sexuales, mongolismo, insulina.

4. Factores actínicos.

5. Factores infecciosos: síndrome de rubéola en la madre, mongolismo, toxoplasmosis.

6. Factores mecánicos.

Nosotros hemos preferido, para mejor orden de nuestra exposición, clasificar las condiciones etiológicas en que se producen las malformaciones en dos grandes grupos: factores genéticos y hereditarios y factores externos o ambientales. En el primero, estudiamos las malformaciones hereditarias producidas por mutaciones espontáneas de los genes y que se transmiten de generación

en generación con carácter dominante o recesivo. No nos parece acertado incluir en este grupo, las malformaciones producidas experimentalmente por medios físicos o químicos que conducen a mutaciones de los genes que, según algunos autores, pueden ser transmitidas a la descendencia, ya que en la especie humana todavía no han sido comprobadas con seguridad absoluta. En el segundo grupo incluimos todos los factores externos o ambientales que pueden influir de alguna manera sobre la organogénesis y morfogénesis del embrión y del feto.

Siguiendo este criterio, hemos llegado a la siguiente clasificación, que nos servirá de base para la descripción de casi todas las condiciones etiológicas que intervienen en la producción de malformaciones.

A. *Factores genéticos y hereditarios.*

B. *Factores ambientales externos*

1. *Factores actínicos:* su influencia sobre las células germinales, el embrión y el feto.

2. *Factores nutritivos:* disturbios de la nutrición, carencia general, omisión de un solo elemento nutritivo.

3. *Factores infecciosos y parasitarios:* embriopatía rubeoliforme; gripe, varicela, parotiditis epidémica, sarampión, toxoplasmosis.

4. *Factores químicos. Temperatura del ambiente.* Influencia de la acetona, ácido butírico, sales de magnesio, litio, alcohol, selenio, plomo, concentración de oxígeno y anhídrido carbónico, etc.

5. *Factores endocrinos:* trastornos del tiroides, hipófisis, sustancias androgénicas y estrogénicas, corteza suprarrenal, diabetes materna.

6. *Factores nerviosos:* alteraciones de la base del encéfalo, modificaciones en la región hipófiso-hipotalámica, estados psíquicos de la madre.

7. *Factores mecánicos:* posición defectuosa del feto, embarazo extrauterino, estrechez del contenido uterino, bridas o bandas amnióticas, traumatismos de la madre, teoría de las burbujas.

Respecto a la relación espacial del agente causal con la parte afectada, GRUENWALD, acepta tres posibilidades de localización del agente: a) dentro de la parte primitivamente afectada; b) dentro del organismo, pero fuera de la parte primitivamente afectada; c) fuera del organismo.

La primera de las posibilidades es preponderante en las malformaciones determinadas genéticamente e incluye también propiedades anormales de la parte afectada, lo que la hace más susceptible a las influencias externas. La segunda posibilidad existe, si condiciones anormales en otra parte del cuerpo, producen o favorecen el desarrollo defectuoso. La tercera posibilidad, incluye los agentes infecciosos, psíquicos y químicos como causas de malformaciones.

Uno de los grandes progresos en el estudio genético de las malformaciones congénitas, se debe a los trabajos experimentales sobre embriones en pleno desarrollo, con objeto de reproducir, a voluntad, gran número de malformaciones acaecidas de modo espontáneo en los seres vivos. Es difícil poder precisar de modo exacto los matices que separan la embriología experimental de la teratología experimental. De todos modos, puede decirse que la embriología busca e investiga el desarrollo normal del embrión y las anomalías que puede experimentar en el curso del mismo; en realidad, lo que se propone es investigar sobre las posibilidades evolutivas de los esbozos del embrión, o lo que más modernamente ha sido llamado potencialidades. Por el contrario, la teratología experimental se propone el logro u obtención de un ser anormal semejante o disímil a los nacidos espontáneamente. Como puede verse, aunque ciencias distintas, son muy semejantes y bien puede afirmarse que la teratología se basa y toma por punto de partida los distintos aspectos estudiados por la embriología.

Por distintas técnicas experimentales, se ha tratado de conocer cuáles son los factores o agentes externos capaces de determinar una malformación. Se han estudiado evolutivamente cada una de estas anomalías provocadas, se han llegado a producir diferentes especies o variedades de una misma monstruosidad ya conocida, y se han originado anomalías, malformaciones y monstruosidades, diferentes de las que actualmente se conocen. La cuestión es del mayor interés, porque gracias a estos estudios experimentales se ha podido descubrir la intervención de ciertos factores externos en la génesis de las malformaciones y además se ha seguido el mecanismo del desarrollo de las mismas.

Partiendo de la creencia de que algunas malformaciones tienen su origen en una reacción o respuesta evolutiva del embrión ante ciertas condiciones anormales del medio que le rodea, se ha tratado de modificar el desarrollo, y con ello producir distintos tipos de malformaciones, mediante *métodos indirectos*. En oposición a esto se pensó y llevó a la práctica el actuar sobre el desarrollo del embrión operando de un modo preciso, sobre una parte del germen, en un momento determinado de la evolución, al objeto de producir desviaciones del desarrollo por lesión directa sobre los esbozos embrionarios. Así, pues, los investigadores se sirven actualmente de ambos métodos, directo e indirecto, para producir a voluntad las anomalías o malformaciones que estamos acostumbrados a ver en los seres vivos.

De distintas maneras pueden modificarse las condiciones ambientales en que se desarrolla el embrión. Así, DARESTE lo logró bajando o elevando la temperatura durante los primeros días del desarrollo y suspendiendo la incubación durante algún tiempo, mientras que otros autores se han servido de otros métodos, tales como la introducción de distintas sustancias físicas o toxinas microbianas, favoreciendo la incubación en atmósferas gaseosas nocivas o impidiendo la respiración del germen durante algunos momentos evolutivos. En los mamíferos es más difícil llevar a la práctica estas técnicas experimentales de tipo

indirecto. Para lograr la modificación del medio en que se desarrolla el embrión de los mamíferos, se han servido de la inyección a la madre de sustancias distintas con objeto de modificar el desarrollo normal del embrión, y también inyectando directamente y previa laparotomía distintos tipos de sustancias ácidas, básicas o incluso tóxicas, capaces de modificar el futuro desarrollo del germen.

Distintos *métodos directos* han sido utilizados por la teratología y embriología experimental, pero todos ellos tienen por fundamento el actuar de un modo preciso sobre las llamadas localizaciones germinales, potencialidades de los esbozos o esbozos embrionarios, es decir, mediante la acción directa sobre aquella porción del huevo o del embrión donde normalmente se desarrolla un órgano o sistema del futuro ser. Estas experiencias se han llevado a cabo, tanto en el momento en que los esbozos tienen la propiedad de ser intercambia- bles entre sí, es decir, que son todavía indeterminados, como en el momento en que cada uno de los esbozos embrionarios tienen ya un destino preciso o determinado y por consiguiente no cambiabile, así como también en aquel momento evolutivo en que el esbozo ha experimentado una transformación más definitiva o de diferenciación precisa. De este modo se ha llegado a precisar las distintas potencialidades de cada uno de los esbozos embrionarios: potencialidad normal cuando todas las condiciones genéticas se realizan fisiológicamente y potencialidad anormal cuando las condiciones de medio e intrínsecas actúan en cualquier momento evolutivo sobre alguno de los esbozos embrionarios.

Los primeros intentos técnicos en este último sentido, fueron realizados por VOGT mediante la inyección de sustancias colorantes en una parte del embrión, con objeto de observar la evolución de un determinado esbozo sin perturbar grandemente la vitalidad ni el desarrollo de los tejidos inyectados. Se utilizan distintos colorantes: el rojo neutro, el azul de metileno, el azul de Nilo, el marrón Bismarck. Con estos colorantes se impregna una parte del embrión y puede de este modo llegarse a precisar la parte del organismo que crece a expensas de un esbozo determinado. Todo esto exige unas técnicas delicadísimas sobre las que no debemos insistir por ser materia adecuada para los investigadores que se ocupan de estas cuestiones y de menor interés para aquellos que solamente nos dedicamos a la interpretación de algunos hechos o fenómenos del desarrollo anormal de los seres vivos.

La producción experimental de lesiones localizadas sobre una parte del germen tienen por objeto el destruir una parte pequeña del mismo, para de este modo vigilar la evolución del embrión. Según las circunstancias en que se realiza el experimento se produce en el germen una destrucción más o menos extensa y con ello una falta de desarrollo en un sitio determinado del futuro organismo o un desarrollo anormal o aberrante y con ello de una determinada anomalía o malformación. En algunas ocasiones, la destrucción da lugar a una escara que se cicatriza fácilmente, que repercute poco o nada sobre el desarrollo, por lo que el embrión llega a desarrollarse de un modo normal y libre de toda anomalía.

Para el logro de todas estas malformaciones o desarrollos monstruosos se han utilizado el electrocauterio, las punciones electrolíticas y las irradiaciones localizadas de rayos ultravioleta, rayos X o radium. Mucho más complejos son los métodos de injerto y transplatación embrionaria sobre los gérmenes en pleno desarrollo. Para ello se necesita de un instrumental delicadísimo y de una técnica muy especializada que en manos de verdaderos especialistas han llegado a dar resultados maravillosos en todo lo que se refiere a la influencia de los factores externos sobre el desarrollo del embrión.

Leyes de la teratogénesis

Antes de entrar de lleno en el detalle y explicación de cada uno de los factores capaces de producir malformaciones congénitas, debemos exponer lo que se denominan leyes de la teratogénesis; es decir, aquellos principios o bases fundamentales que rigen el desarrollo de cualquier malformación. Realmente, la génesis de muchas de estas malformaciones no constituye actualmente ningún misterio, ya que muchas de ellas ha sido posible reproducirlas experimentalmente, con particularidad, aquellas que parecen más monstruosas y exponentes de un trastorno del desarrollo más extraordinario. Sin embargo, todavía constituyen una incógnita otro tipo de anomalías, que ni los métodos directos ni indirectos de investigación han podido reproducir. Abrigamos la esperanza que con el tiempo no será un secreto experimental ninguna de las posibles malformaciones observadas hasta ahora; es más, no tendría nada de particular que los métodos experimentales actuales o los que puedan entrar en el campo de la embriología y teratología experimental lleguen a producir anomalías del desarrollo hasta ahora no conocidas. Es posible que se llegue con el tiempo a originar experimentalmente desviaciones finas de la estructura histológica, que permitan explicarnos la patología de algunas de las desviaciones de la constitución y las causas de ciertas enfermedades, hasta ahora totalmente desconocidas. También es posible que, actuando experimentalmente, sobre una parte del embrión ya en pleno desarrollo, se llegue a reproducir una alteración de un órgano determinado que permita explicar la patogenia de algunas enfermedades, cuya etiología nos es igualmente desconocida.

A pesar de los grandes progresos que la experimentación ha hecho en esta materia de la teratogénesis, no se ha pasado de producir aquellas malformaciones que son consecuencia de una detención o inhibición del desarrollo, experiencias que al mismo tiempo han permitido explicar el mecanismo de tal malformación. Falta lograr el producir malformaciones y degeneraciones de las llamadas hereditarias; a lo sumo, se han podido originar ciertos estados que recuerdan las anomalías hereditarias, pero no se ha podido reproducir exactamente su carácter anormal ni mucho menos el carácter hereditario de los mismos. Para alcanzar esto experimentalmente, es indispensable actuar directamente sobre los órganos y células sexuales, en la forma que más tarde detallaremos.

Para que se produzca un ser anormal, es necesario una desviación del desarrollo, a partir de un momento dado de la evolución del embrión o del feto, hasta entonces completamente normal. Esta anomalía en el desarrollo, obedece a ciertas leyes que rigen la génesis de toda malformación y que podemos resumir, con WOLFF, en las siguientes:

1.^a *El origen primitivo de toda evolución anormal del nuevo ser, está constituido por una detención del desarrollo de un territorio localizado del germen.*—Tal vez, no sería aventurado decir, más propiamente, que todo desarrollo anormal tiene por fase inicial una detención, inhibición o aberración del desarrollo. Ampliamos el concepto de WOLFF, porque es de suponer que un factor externo actuando sobre una parte cualquiera del germen puede determinar la fase inicial de la malformación no solamente mediante una detención total, pero pasajera, del desarrollo, sino por una inhibición, exuberancia o aberración, que permitirían, estas últimas, explicar la génesis de alguna de las malformaciones por exceso de desarrollo de una parte determinada del embrión.

2.^a *Los factores externos capaces de intervenir en la génesis de una malformación, es necesario que actúen sobre los esbozos embrionarios entre el período de la determinación y el período de la diferenciación del mismo.*—Fácilmente se comprende, que si un agente cualquiera actúa antes del estadio de la determinación de un esbozo embrionario o después del período de diferenciación, no solamente puede determinar una suspensión del desarrollo, sino también una inhibición del mismo. Por esto sería más lógico enunciar esta ley diciendo: *toda malformación congénita que represente una detención total del desarrollo debe ser condicionada necesariamente antes del período de diferenciación de dicha región; por el contrario, toda malformación que suponga una inhibición del crecimiento puede ser condicionada, al menos teóricamente, después del período de diferenciación, cuando ya esta región particular está en vías de crecimiento.* El fenómeno sería semejante al que se produce en la vida extrauterina en la que, por ejemplo, la aplicación localizada de los rayos X sobre el cartílago de crecimiento puede producir una inhibición del desarrollo de la región sobre la cual actúa, pero de ningún modo un desarrollo defectuoso, dando lugar a una malformación cualquiera.

Fácilmente se comprende que los momentos de actuación de los factores externos, para producir una u otra malformación, son de corta duración y cronológicamente diferentes para los distintos órganos, ya que el momento evolutivo de cada uno de ellos es también distinto. Por esto, un agente externo que actúe en un momento determinado del embrión determinará una u otra malformación, según las regiones que en aquel momento sean más sensibles.

De todos modos, cualquier agente patógeno, al actuar suficiente e insistentemente después de pasado el período embrionario, es decir, durante el período fetal, puede ser origen de malformaciones, ya que en este período de la vida existen órganos no completamente terminados que pueden perturbarse en su desarrollo.

3.^a *Ley de la diferente sensibilidad de los tejidos embrionarios.*—Cuando distintas partes del embrión sufren la acción patógena de cualquier agente externo, no todos los tejidos y hojas embrionarias presentan la misma sensibilidad al agente patógeno, sino que se puede dar el caso que de dos territorios orgánicos vecinos, el uno quede totalmente indemne, mientras que el otro puede presentar una detención del desarrollo casi completa. En general, son más sensibles los tejidos o territorios de donde proceden los órganos más especializados, mientras que los esbozos destinados a producir tejidos de menor importancia funcional, son más resistentes a la influencia nefasta de los agentes externos. Los esbozos cardíacos y los que dan lugar a formaciones nerviosas, ofrecen una sensibilidad extraordinaria, mientras que los esbozos de donde proceden el intestino y glándulas anejas, apenas presentan sensibilidad alguna. Como, por otra parte, los esbozos en período de determinación son menos resistentes que los órganos ya diferenciados, resulta que cuando cualquier factor externo actúa sobre el embrión, la malformación o malformaciones que produce quedan localizadas a una determinada región del mismo. Como, además, la sensibilidad de cada una de las regiones varía a medida que pasan del estadio de determinación al de diferenciación, un mismo factor, al actuar durante un cierto tiempo, puede dar lugar a malformaciones diferentes en momentos distintos del desarrollo. Esta es la razón por la cual, en un mismo sujeto, pueden coincidir dos o más malformaciones que aparentemente nada tienen que ver desde el punto de vista del desarrollo.

GUBERN SALISCHS, incluye estos hechos en lo que él denomina «ley de la cronología embrionaria», con lo que quiere decir que si cualquier factor lesivo perturba el desarrollo de un órgano determinado, con frecuencia se altera el desarrollo de otros órganos cuya formación tiene lugar en la misma época.

4.^a *La detención del desarrollo de un esbozo determinado, repercute forzosamente sobre los territorios vecinos.*—Cuando un esbozo embrionario es afecto de inhibición o suspensión del desarrollo y los esbozos vecinos no están todavía diferenciados, se producen modalidades evolutivas anormales que tienen por objeto el suplir, y pudiéramos decir ocultar, el fallo del esbozo inhibido.

La repercusión se verifica de tres maneras principales: a) La primitiva lesión puede impedir un proceso normal del desarrollo, debido a un movimiento anormal de los esbozos, por ejemplo, la formación de un pliegue. Esto es lo que explica, por ejemplo, la frecuencia con que se asocian malformaciones del encéfalo con onfaloceles. La detención de desarrollo del encéfalo da lugar a que segmentos cefálicos no puedan plegarse ventralmente y, como consecuencia, los tejidos ventrales del intestino anterior se desarrollan en aquel sitio y quedan dorsales. b) La suspensión del desarrollo de un esbozo medial da lugar a la aproximación de los territorios embrionarios colocados lateralmente. Como consecuencia, los órganos pares y simétricos se funden en la línea media en el lugar de emplazamiento del esbozo detenido en su desarrollo. c) La eliminación de un esbozo situado lateralmente da lugar únicamente a la detención del desarrollo

unilateral; es decir, a la falta de un miembro o un órgano situado fuera del eje del organismo.

5.^a *Ley de unión de las partes similares.*—Dos esbozos completamente pares y simétricos edifican un órgano impar y mediano, si se eliminan los esbozos que normalmente deben formarse entre ellos. Como consecuencia de esta fusión se produce un órgano a expensas de los esbozos, que deberían formar órganos pares y simétricos. Para que esta eventualidad se produzca, es necesario que el esbozo o complejo axial sea eliminado en un estadio muy precoz. Los simelios experimentales proporcionan numerosos ejemplos de esta ley. La edificación de un solo embrión a expensas de dos huevos pegados, numerosos monstruos dobles, un gran número de monstruos simples, tales como los cíclopes y otocéfalos, proporcionan distintos ejemplos de esta ley de fusión de territorios homólogos situados lateralmente.

6.^a *La duplicación y fragmentación de los esbozos. El fenómeno de regulación.*—En oposición a la anterior ley, ha sido comprobado en embriología que si un esbozo se divide en dos cada uno de ellos da lugar a órganos completos y bien proporcionados. Para esto es necesario que cada una de las porciones contenga el tejido organizador o que reciban de cualquier otro territorio la inducción necesaria para su organización. Esto quiere decir, que cuando se fragmenta el esbozo de un complejo orgánico antes del estadio de diferenciación puede dar lugar a tantos órganos como fragmentos existan, siempre y cuando hayan experimentado la inducción de un organizador. Los órganos o formaciones que resultan de semejante intervención son conjuntos coherentes y de proporciones armoniosas, pero, en general, más pequeños que el órgano normal. Esto puede explicarse teniendo en cuenta que el fenómeno se produce antes que la organización futura del esbozo se haya producido, lo que es tanto como decir, que el plan del futuro sistema no está previamente establecido.

El sistema de organizadores representa un gran papel en la regulación de estos fenómenos. Se consideran como organizadores, tejidos o esbozos embrionarios que ejercen influencia sobre la determinación de los esbozos vecinos, a los que imponen una diferenciación característica. Se les llama también inductores, y los tejidos que sufren su acción, receptivos o inductibles. El más importante inductor es el esbozo cordomesodérmico de la gástrula, llamado por SPERMANN centro organizador. Otros muchos tejidos ofrecen capacidades inductoras, debidas probablemente a la secreción y difusión de una substancia, una organisina que actuaría produciendo la diferenciación de los órganos vecinos. La regulación es una propiedad general de los esbozos embrionarios, que nos explica, a su vez, la organización de los monstruos con arreglo a un plan determinado, pero semejante entre sí para cada una de las variedades.

7.^a *Ley de la independencia en la morfogénesis y la histogénesis.*—Otra propiedad de los tejidos embrionarios, es la autonomía del desarrollo. Cuando los inductores han ejercido su acción y la determinación ha sido adquirida, la diferenciación de un órgano se efectúa y prosigue irremediabilmente, sean cuales fueren los accidentes que puedan afectar a los órganos próximos o lejanos. Es

suficiente que los tejidos sean nutridos normalmente por la vía sanguínea o por un medio nutritivo cualquiera. De esto puede deducirse que las diferentes partes del cuerpo del embrión están dotadas de una gran autonomía para la diferenciación de los tejidos y adquisición de la forma.

MARAÑÓN establece tres leyes fundamentales que rigen el proceso de las anomalías congénitas:

1.^a *Las anomalías congénitas no se presentan casi nunca aisladas, ya que frecuentemente se observa una anomalía preponderante o llamativa por su intensidad, y otras menos ostensibles, recayendo sobre órganos y aparatos distintos.*

2.^a *Al transmitirse de padres a hijos las anomalías congénitas, cambia, a veces, la variedad de malformación, por ejemplo, en un caso de pie bot en el padre se observa hipospadias en el hijo. Esta ley la denomina de la mutación hereditaria de las anomalías congénitas.*

3.^a *Cuando el progenitor presenta varias anomalías congénitas, los hijos pueden presentar, cada uno, una de estas anomalías.*—Denomina estos hechos con el nombre de ley de la disposición hereditaria de las anomalías congénitas.

Según MARAÑÓN, «estas leyes no son obligatorias, pero sí frecuentes, y tienen un interés práctico y otro teórico. El interés práctico es que el carácter hereditario de una anomalía determinada, no debe limitarse a la comprobación de la misma anomalía en los familiares, sino que debe buscarse cualquier otra anomalía. El interés teórico consiste en que estas leyes demuestran que las anomalías no se producen por causas patológicas que actúan sobre cada uno de los esbozos o aparatos en que estas anomalías asientan, sino que, probablemente, es una determinada región del embrión la responsable de todas las anomalías en general. En esa región del embrión residiría la responsabilidad de la armonía orgánica, de la correcta arquitectura de la forma. Esa región actuaría, pues, como un centro eutrófico, cuya alteración daría por resultado la descomposición de la armonía orgánica, manifestándose, en cada individuo, por una u otra variedad de anomalías congénitas».

Algunos de estos hechos, de indudable observación en la práctica, pueden ser explicados mediante el concepto del *pleiotropismo*, término creado por los teratólogos para explicar que un sólo gene anormal puede causar malformaciones distintas, situadas a distancia unas de otras. De este modo puede también explicarse que una degeneración cualquiera, por ejemplo, la disóstosis múltiple de PFAUNDLER-HURLER, pueda observarse en su forma completa en algunos individuos, mientras que en otros se manifiesta de modo incompleto o monosintomática.

Todas estas leyes que rigen el desarrollo del embrión, tanto en lo normal como en lo patológico, deben ser tenidas muy en cuenta para explicar las causas y mecanismos de un gran número de malformaciones. La embriología y teratología experimental, con sus métodos directos e indirectos, actuantes sobre la totalidad del embrión o sobre alguna de sus partes, ha permitido establecer estas leyes, que, aunque parezca paradójico, permiten decir que las más extre-

mas monstruosidades se desarrollan con arreglo a unas normas precisas y determinadas. Así como el desarrollo normal del embrión se efectúa con arreglo a unas leyes de determinismo, diferenciación y regulación, también cada una de las malformaciones, tanto las simples como las más complejas, se someten a unas leyes o características de determinación, diferenciación y regulación, completamente precisas.

Algunas malformaciones congénitas, presentan un carácter hereditario indudable. En todas ellas existe forzosamente un gene anormal en el que se han producido modificaciones o mutaciones, de modo espontáneo o por la acción de alguna causa apreciable. Este gene anormal puede producir por sí mismo, o en asociación con otros genes o factores externos, una malformación congénita. Actualmente, se cree por algunos investigadores, que existen factores o agentes con los cuales es posible producir mutaciones y consecutivamente malformaciones hereditarias. Como es sabido los genes están localizados en los cromosomas, los cuales experimentan cambios regulares y complicados durante la división mitótica de las células, y, por consiguiente, nada tiene de particular que determinados factores, de influencia manifiesta sobre la mitosis, actúen también determinando mutaciones sobre los genes.

Factores
genéticos y
hereditarios.

Todo esto no quiere decir que toda malformación congénita sea obligadamente hereditaria. Muchas de las consideradas anomalías hereditarias relacionadas con infecciones o intoxicaciones de los padres, no son propiamente enfermedades hereditarias, sino malformaciones producidas por factores externos actuantes sobre el desarrollo del embrión.

Por carácter hereditario debe comprenderse solamente aquello que forma parte íntima de un individuo y que se transmite de modo inmutable e inevitablemente de una a otra generación en toda su integridad. Puede decirse que un carácter hereditario es exactamente igual a un carácter racial y que forma parte del modo de ser del individuo, exactamente como los caracteres del germen o de la especie zoológica a la cual pertenece el individuo en cuestión (WOLFF).

Ahora bien, el carácter hereditario de una malformación determinada no quiere decir que sea obligada su transmisión a cada uno de los descendientes, puesto que la constitución y formación orgánica de un individuo depende de todos los caracteres hereditarios que se transmiten por ambos padres. Si uno de ellos es portador de un carácter anormal o patológico, el otro transmite generalmente un carácter normal antagónico, luego la anomalía hereditaria transmitida por uno de los progenitores, no es heredada más que en la mitad de los descendientes. Es decir, que si un individuo tiene un carácter hereditario anormal, heredado de su padre, también presenta un carácter normal transmitido por la madre. La anomalía puede o no manifestarse en él, según que domine o no el factor anormal. Si en un varón domina el factor anormal y contrae matrimonio con una mujer cuya constitución genética, heredada de sus dos padres, es completamente normal, se producirá en sus descendientes una de las siguientes circuns-

tancias: llamemos A , al factor que condiciona la anomalía y n el factor normal. Es conocido que los caracteres asociados en los híbridos, se separan en el momento de la formación de los gametos. El varón de constitución $A n$ formará gametos A y gametos n , por ejemplo, espermatozoides A y n , y la mujer normal $n n$ formará únicamente óvulos n . Teniendo en cuenta que la fecundación tiene lugar del encuentro entre espermatozoides y óvulos, y que existen un 50 por 100 de espermatozoides n y otro 50 por 100 de espermatozoides A , habrá, pues, 50 por 100 de niños $n n$ normales y otro 50 por 100 de niños $A n$ anormales.

Como por otra parte hay algunos factores que no se manifiestan más que si son transmitidos por los dos padres, cuando un niño hereda un tal factor a de uno de los padres, el carácter normal N que fué transmitido por el otro progenitor oculta el carácter anormal. En este caso el factor anormal a queda latente o recesivo y el individuo de esta constitución genética $N a$ será normal en apariencia. En este caso el factor anormal a es latente o recesivo.

Muchas de las malformaciones y enfermedades hereditarias, tienen este carácter recesivo, por lo que quedan latente durante varias generaciones, sin que en ninguno de sus miembros se observe anomalía alguna. También las grandes malformaciones o monstruosidades, al parecer espontáneas y aisladas, ofrecen un carácter hereditario recesivo que se revela muy de tarde en tarde, después de haber quedado latente durante muchas generaciones. Además, no es tan poco frecuente su presentación, pues hay que tener en cuenta que muchos monstruos no son viables y mueren durante los primeros períodos de la vida intrauterina, y en los fetos procedentes de abortos y prematuros, nacidos muertos, las malformaciones pueden pasar ignoradas.

La razón de que el factor recesivo pueda transmitirse durante varias generaciones de modo latente, es decir, sin que en ninguno de los miembros se presente la malformación, es fácilmente explicable. Puede suceder que los dos padres sean aparentemente normales, aunque sean portadores del factor recesivo latente. Esto quiere decir que ofrecen una constitución genética $a N$. Pero tan pronto como se originan las células reproductoras, ambos factores se disocian en los gametos, por lo que habrá óvulos N y óvulos a , y espermatozoides N y espermatozoides a . En este caso, en el momento de la fecundación pueden darse tres combinaciones posibles: niños $a N$, niños $N N$ y niños $a a$. Según el cálculo de probabilidades que rige las leyes de MENDEL, cada uno de estos tipos se presentan, respectivamente, en las siguientes proporciones: 50 por 100, 25 por 100 y 25 por 100. Como por otra parte los individuos $a N$, aparentemente son tan normales como los individuos $N N$, resulta que el 75 por 100 de los individuos presentan un carácter normal y el 25 por 100 son anormales. Solamente cuando las condiciones genéticas se realizan en la forma que antes hemos señalado, se pone de manifiesto el carácter hereditario recesivo, hasta entonces latente, y de este modo se origina la malformación.

Según WARKANY, las siguientes malformaciones se transmiten con carácter dominante:

Braquidactilia.
Polidactilia.
Sindactilia.
Disóstosis cleidocraneana.
Oxicefalia.
Fisura velopalatina.
Labio leporino.
Exóstosis múltiples.
Condrodistrofia.
Osteopsatirosis.
Ptosis palpebral.
Microftalmía.
Aniridia.

Coloboma del iris.
Ectopia del cristalino.
Catarata.
Atrofia óptica.
Displasia ectodermal.
Neurofibromatosis.
Telangiectasias múltiples.
Esferocitosis.
Anemia falciforme.
Riñón poliquistico.

Y las siguientes malformaciones, son transmitidas con carácter recesivo:

Polidactilia.
Microcefalia.
Anencefalia.
Oxicefalia.
Acrocefalia.
Fisura velopalatina.
Labio leporino.
Síndrome de LAURENCE-MOON-BIEDL.
Espina bífida.
Pie zambo.
Luxación de la cadera.

Microftalmía.
Coloboma del iris.
Ectopia del cristalino.
Atrofia óptica.
Albinismo.
Ictiosis congénita.
Xeroderma pigmentado.
Hermafroditismo.
Imperforación de ano.

Es todavía difícil poder precisar cuál es la etiología y el mecanismo de estas malformaciones congénitas de tipo hereditario. Es evidente que todas ellas guardan relación con mutaciones o modificaciones que se experimentan en los genes y que se transmiten de generación en generación. Hay otro dato de relativa importancia, y es que las malformaciones hereditarias desde el punto de vista anatómico son de una estructura o arquitectura en todo semejantes a las producidas experimentalmente, y además, todas ellas tienen aspecto semejante, tanto en el hombre como en los animales. Es decir, que un cílope, por ejemplo, es semejante en su anatomía tanto en un ave, como en un animal mamífero, como en el hombre. Esto quiere decir, que parece lógico pensar que el mecanismo de desarrollo de las malformaciones hereditarias es semejante al de las sucedidas espontáneamente o de etiología adquirida, e igualmente todas las malformaciones hereditarias que se presentan, tanto en los animales como

en el hombre, obedecen a las mismas causas, puesto que su estructura es semejante.

La verdadera causa o agente interno que pone en marcha el desarrollo de la malformación, nos es totalmente desconocido. Baste decir que es una condición o factor interno ligado al gene y de carácter hereditario. La causa, pues, está en los cromosomas del individuo.

Experimentalmente se han podido producir malformaciones congénitas de tipo hereditario, actuando directamente sobre los órganos y células sexuales, pero es dudoso que se puedan transmitir malformaciones o trastornos del desarrollo que hayan sido producidas en el individuo en vías de crecimiento. Por medio de los rayos X se han llegado a producir mutaciones que han sido el origen de monstruos semejantes a los conocidos o de carácter específico nuevo. DOBROVOLSKAÏA-ZAVADSKAÏA, en experiencias sobre ratones, de las que luego hablaremos, ha logrado una mutación de especies sin cola, transmitiendo esta malformación con carácter dominante a los nuevos descendientes sin necesidad de que actuara ningún otro factor. ENGEL, ha producido también en ratones, actuando sobre los órganos genitales, ciertas mutaciones que han sido transmitidas a su descendencia.

Todo esto quiere decir que la investigación y estudio experimental de las malformaciones hereditarias está en pleno desarrollo y tal vez llegue el día en que se pueda producir a voluntad del investigador una malformación determinada por la acción de los rayos X o por algún otro factor externo sobre un elemento determinado de un cromosoma. Se necesitaría para ello someter aisladamente a la irradiación unos elementos determinados del cromosoma o de las partículas correspondientes a los genes (WOLFF).

Otra cuestión es la del mecanismo o génesis de las anomalías hereditarias. Posiblemente, el embrión lleva consigo un factor patológico que actúa directamente sobre partes determinadas de los esbozos embrionarios, determinando una detención o aberración del desarrollo. A este respecto dos hipótesis son aceptadas por los teratólogos: o el embrión ha perdido la facultad de segregar una substancia que actúa a modo de estimulante sobre el desarrollo de cada uno de los esbozos, o bien produce una substancia que impide el desarrollo normal de alguno de los esbozos. Hay que aceptar que el embrión se origina con arreglo a un plan determinado, pero que en un individuo procedente de genes que llevan consigo mutaciones precisas, en un momento determinado de evolución experimenta una detención o aberración del desarrollo. Parece ser que todo hace pensar, que las desviaciones patológicas del crecimiento actuantes sobre el plan previamente fijado son debidas a procesos de inhibición o de estímulo provocados por modificaciones del medio interno. Se ha pensado en posibles hormonas segregadas por órganos específicos en el lugar mismo de la malformación o a cierta distancia del mismo, que se liberan y ponen en circulación o bien que se transmiten por difusión a través de los tejidos. En el futuro la investigación en este u otro sentido explicará de modo satisfactorio la serie de hechos que hoy por hoy no son más que hipótesis.

En la herencia de algunas malformaciones, representan un gran papel los llamados *factores letales* o *letalidad biológica* de GUENOT, bajo cuyo nombre se comprenden todos aquellos factores que conducen a la muerte del embrión en un período más o menos precoz del desarrollo o dan lugar a seres con escasa vitalidad.

La letalidad biológica puede existir en distintos grados (tomado de VILLAR SALINAS):

1. Factores letales verdaderos que actuarían:

a) Antes de la concepción (factores letales gaméticos) provocando la esterilidad de los matrimonios.

b) Después de la concepción (factores letales zigóticos) provocando la muerte del embrión antes del nacimiento.

2. Factores letales que se manifiestan después del nacimiento en los primeros días de la vida (factores letales tardíos).

Estos factores pueden no ser eficientes en los individuos heterocigotes, mientras que en los homocigotes acostumbran tener una influencia mortal, dando lugar a trastornos del desarrollo, a muerte intrauterina y aborto (WARKANY). En los animales, puede tomarse como ejemplo el caso de ciertas razas de ratones sin cola. La intervención de estos factores letales es indudable, según se deduce de las experiencias practicadas sobre ratones. A propósito de esto, WOLFF se expresa en los siguientes términos: «La raza de ratones amarillos no ha podido ser aislada al estado de raza pura. El análisis genético demuestra que estos ratones tienen la constitución genética Jp , representando J el factor amarillo dominante, y p un factor recesivo de pigmentación. La descendencia de ratones amarillos no da nacimiento más que a dos categorías de ratones: ratones grises puros pp o ratones amarillos híbridos Jp , pero no se obtiene jamás ratones de raza pura JJ , que cruzados entre ellos no deberían producir más que ratones amarillos. Las proporciones son, de 1 pp por 2 Jp . Investigaciones precisas han demostrado que se encuentran en el útero de los ratones gestantes embriones muertos, en un mismo estadio de desarrollo. Su número corresponde precisamente al de individuos ausentes de la categoría JJ . Con esto la realidad de los factores letales estaba, pues, establecida.»

En la especie humana se conocen algunos casos de factores letales o semi-letales, que determinan la muerte del feto o la muerte prematura del individuo después del nacimiento; tal es el caso de la hemofilia y de la idiocia amaurotica familiar. WARKANY, pone por ejemplo el de un cierto tipo de braquifalangismo, el cual es hereditario con carácter dominante, si el individuo afectado es heterocigote; mientras que en un individuo homocigote, la muerte temprana se produce con facilidad. Según el mismo autor, en un matrimonio en el cual ambas personas tienen un gene anormal dominante, tres cuartas partes de la descendencia manifestarán rasgos anormales y solamente una cuarta parte será normal. Por el contrario, si el rasgo letal se presenta en un individuo homocigote, una cuarta parte de la descendencia muere dentro del útero, la mitad

será heterocigote y mostrará el rasgo anormal, y una cuarta parte será normal.

Otra causa a considerar, es la acción de ciertos factores sanguíneos, en la etiología de las malformaciones. Se ha considerado de alguna importancia la incompatibilidad de grupos sanguíneos entre madre y feto. De la mayor importancia es el que un embrión o feto con *factor Rh* positivo sensibilice a la madre cuyo *factor Rh* sea negativo. Por regla general, para que se produzca enfermedad en el feto es necesario que la madre haya sido anteriormente sensibilizada por el *factor Rh* positivo y que de este modo haya desarrollado anticuerpos, condición que hace que el primer hijo nazca completamente normal y que los sucesivos sean los afectados por el fenómeno de la incompatibilidad. Al pasar los anticuerpos al embrión a través de la placenta, pueden dar lugar a trastornos o desviaciones del desarrollo, pero principalmente a la eritroblastosis fetal.

Según observaciones de BESSIS, citado por VILLAR SALINAS, la enfermedad hemolítica del recién nacido se agrava en cada embarazo. Los primeros pueden ser normales; los segundos pueden dar lugar a niños normales o que sólo sufren anemia o ictericia grave; los terceros suelen ser niños con ictericia muy grave que pueden morir; en los cuartos, el número de nacidos muertos sobrepasa al de los ictericos; en los quintos, sextos y séptimos los nacidos muertos son frecuentísimos, y, finalmente, después de los octavos los niños mueren casi todos en el claustro materno.

Factores actínicos.

Uno de los problemas más interesantes de la radiobiología, es el estudio de las modificaciones ocasionadas en las grandes funciones celulares por la irradiación, cuando ésta no entraña, al menos inmediatamente, la muerte de la célula.

En primer lugar, parece que no afecta a la función de motricidad. BERGONIE y TRIBONDEAU, en espermatozoides humanos, y REGAUD y DUBREUIL en espermatozoides de conejo, han demostrado la persistencia de su movilidad después de haber hecho actuar sobre ellos fuertes dosis de rayos X. JOLLY y LACASSAGNE, han logrado mantener vivos durante una semana, leucocitos humanos irradiados; en leucocitos de rana, han conseguido supervivencias de más de un mes. HALBERSTAEDTER, BRUYNOCHE y MUND, han observado en diferentes organismos unicelulares, tripanosomas y diferentes bacterias, que bajo la acción de las radiaciones puede llegarse a anular su poder infectante mientras que su movilidad permanece conservada.

La irradiación a dosis terapéutica, no afecta las funciones sensitivo-motrices ni de conducción de los elementos neuroepiteliales.

En lo que concierne a la nutrición celular, sabemos que la irradiación de fermentos y materias proteicas diversas, tiene poca influencia sobre el metabolismo celular.

De todas las funciones capitales de la célula, la reproducción es la más afectada. Fué SCHOLTZ, quien primero demostró la existencia de gran número de mitosis atípicas, estudiando un tumor irradiado como medida terapéutica.

PERTHES, en 1903, emitió la hipótesis que la acción de las radiaciones consistiría precisamente en el retardo o mayor lentitud de la multiplicación celular. Una serie de ejemplos radiobiológicos apoyan esta opinión: la regresión del cáncer mediante las radiaciones, puesto que se trata de un tejido cuya característica fundamental es la rapidez de la neoformación celular; la posibilidad de producir retardo en el desarrollo de un miembro en un pollo joven en pleno crecimiento; la cicatrización lenta de las heridas irradiadas. El mismo PERTHES demostró, que la irradiación no mata el huevo fecundado del *Ascaris megalocephala*, pero retarda considerablemente su división celular.

REGAUD y BLANC, después de estudiar el epitelio seminal irradiado concluyen «que lo mismo frente a los rayos X que ante cualquier otro motivo perturbador, es en el momento de la carioquinesis cuando la célula muestra menor resistencia», sea porque las células en período de mitosis degeneran, sea porque evolucionan de una manera monstruosa dando lugar a la formación de verdaderos teratospermios. STRANGWAY y OAHLEY, no son del mismo parecer, ya que sostienen que no siempre coincide la mayor sensibilidad celular con la fase de mitosis, aunque admiten que en este momento los efectos de las radiaciones son más nocivos, dando lugar a la detención de la división celular, de la picnosis del núcleo y a la fragmentación de los cromosomas en pequeñas granulaciones, ocasionando su fusión o deformación. Si la mitosis tuvo lugar, producen la anómala repartición de la cromatina de la célula hija y la incompleta migración del cromosoma en la anafase, tal como ocurre en el fenómeno llamado por ALBERTI y POLITZER pseudoamitosis. ANCEL y WINTEMBERGER, han podido ocasionar idénticas lesiones en el blastoderma de pollo, tanto si es irradiado en plena actividad mitótica como en la fase de reposo completo.

En resumen, aparte de las alteraciones ocasionadas en las células por las radiaciones, tales como cambios de la permeabilidad de la membrana, vacuolización del protoplasma, variaciones de su viscosidad, grado de acidez, etc., lo que tiene mayor importancia para el futuro desarrollo del embrión son los efectos secundarios durante la fase de mitosis, tal como sucede con la atípica migración polar del cromosoma o la incompleta división de alguno de ellos en la metafase. Estas lesiones son las que pueden conducir a consecuencias graves para la segmentación del huevo. La fragmentación del cromosoma, su distribución caótica en las fases de monáster y diáster, la consiguiente formación de un núcleo gigante conteniendo un mayor número de cromosomas, con la natural desproporción núcleo-plasmática, la mitosis multipolar y toda una serie de atipias, que pueden dar lugar al cuadro patológico de las lesiones por irradiación.

En general, la mayor parte de las observaciones en relación con la diferente sensibilidad de las células irradiadas, están en concordancia con la ley de BERGONIÉ-TRIBONDEAU, según la cual la sensibilidad de las células varía en relación directa con su capacidad reproductiva y en razón inversa de su grado de diferenciación.

Proceso histológico de la radiodestrucción celular.—Las células irradiadas pueden llegar a desaparecer siguiendo diferentes modalidades de procesos anatómopatológicos: por necrosis de coagulación, por citolisis granulosa, por anomalías abortivas de la división celular y por lesiones latentes de manifestación tardía. De entre todos estos diferentes modos de morir la célula, el que más interesa conocer en relación con el objeto de nuestro trabajo, es el llamado impropriamente efecto secundario de la irradiación, por oposición a los efectos primarios, tangibles inmediatamente de ocurrida la irradiación; nos referimos a la lesión celular latente de manifestación tardía. En este proceso, la célula aparentemente indemne, sigue su vida normal hasta que llega la ocasión de ponerse de manifiesto su lesión, por transformación funcional o por vuelta a la actividad.

BOHN fué el primero que puso en evidencia este fenómeno en los huevos de rana. Una vez irradiados proseguían su evolución normal hasta llegar al estadio crítico de la gastrulación; entonces degeneraban sin poder franquear dicho estadio. GUILLEMINOT, reprodujo experiencias semejantes irradiando semillas de calabaza. Se presentaban las mismas anomalías en las semillas plantadas a continuación de la irradiación, que en las conservadas durante cinco meses y sembradas después. Algo semejante se observa en la irradiación del ovario de los mamíferos: algunos de sus ovocitos, al parecer indemnes antes de la irradiación, se conservan aparentemente intactos durante meses y aún años. Solamente en el momento de entrar en evolución, los folículos quiescentes se pone en evidencia la lesión, hasta entonces latente, originando la degeneración del óvulo, lo que puede suceder en el momento de su maduración o de la fecundación, o incluso más tardíamente durante el desarrollo del producto de la concepción (LACASSAGNE y COUTARD).

El estudio de las lesiones celulares latentes y la posibilidad de su manifestación tardía, planteó el problema de la transmisión de las radiolesiones por herencia. BOHN observó que irradiando huevos fecundados de erizo, no solamente no morían sino que proseguían sus divisiones y eran sus descendientes lejanos, que no habían sufrido ellos mismos los efectos de la radiación, los que degeneraban antes de la fase de gastrulación.

BARDEEN, en el sapo, y REGAUD y DUBREUILL, en el conejo, creyeron demostrar la transmisión hereditaria de las radiolesiones, estudiando la suerte de los embriones resultantes de la fecundación de huevos normales por espermatozoides irradiados o que provienen de células seminales irradiadas. HERTWIG amplió y confirmó los resultados citados, realizando estudios experimentales sobre huevos y larvas de anfibios.

Desde los citados experimentos de BOHN sobre huevos y larvas de anfibios y equinodermos, se vienen estudiando los efectos de las radiaciones sobre el desarrollo embrionario. Se han comprobado las relaciones de estrecha dependencia entre las lesiones producidas y la intensidad de las radiaciones, duración, temperatura ambiente, fase de desarrollo de la célula, permeabilidad de la misma a las radiaciones, etc.

Técnicas nuevas se han utilizado en la investigación del desarrollo embrionario, tales como la microrradiopuntura y la micromanipulación, que han permitido producir lesiones en determinadas partes de la célula, observando su diferente modo de reaccionar; también han hecho posible el estudio de las respuestas específicas de la célula masculina o femenina. No sólo se han empleado en estas experiencias las radiaciones roentgen sino también radiaciones luminosas, ondas hertzianas; es decir, radiaciones de muy diferente longitud de onda y de las más variadas características.

El progreso más considerable en el campo de la embriología experimental, durante esta última treintena, se refiere a la mecánica del desarrollo embrionario en los seres vertebrados, gracias a la precisión de los conocimientos sobre topografía embrionaria, lo que permite seguir paso a paso el desarrollo de una determinada porción del embrión mediante el procedimiento de las coloraciones vitales. Gracias a él se ha conseguido poder actuar a voluntad sobre un determinado esbozo embrionario, con dosis exactas de radiaciones roentgen, abriendo así un amplio campo a la teratología experimental, a la cual WOLFF y KOPSCH, muy especialmente, han contribuído de manera notable con sus experiencias sobre el embrión de pollo.

¿Hasta qué punto influyen las lesiones determinadas por los rayos X en la transmisión hereditaria? ¿Pueden extenderse a varias generaciones de células e incluso de individuos? ¿Pueden ser causa de anomalías o mutaciones fijas que obedezcan a las leyes de la herencia? Estas son cuestiones de la más alta importancia, que necesitan un estudio muy detenido y un enjuiciamiento ponderado.

En los tejidos cancerosos, tratados por irradiaciones con dosis elevadas, pero insuficientes para provocar su destrucción y que recidivan durante o después del tratamiento, se observan, de manera eventual, ejemplos típicos de mutaciones tisulares.

MAYOR, somete a irradiaciones moscas del género *Drosophila*, y comprueba en ulteriores generaciones anomalías que se ajustan en todo a las leyes mendelianas de la herencia. LITTEL y BAGG, después de irradiar los ovarios a ratones, encuentran en la segunda y tercera generación fenómenos teratológicos en los ojos y patas. BAGG, más recientemente, señala la aparición de numerosas anomalías viscerales en la descendencia de ratones irradiados.

Junto a experiencias, al parecer probatorias de la posibilidad de producción de mutaciones y de su transmisión a la descendencia, existen otras cuyos resultados están en clara contradicción. REGAUD y LACASSAGNE, dicen no haber hallado jamás mutaciones tisulares en los casos de tejidos cancerosos tratados con fuertes dosis de radiaciones y que recidivan durante el curso o los intervalos entre los tratamientos. Tampoco ha podido LACASSAGNE encontrar mutaciones en la descendencia de conejos, a los que se habían irradiado las glándulas sexuales.

A la vista de resultados tan opuestos, se comprende la necesidad de nuevas experiencias, realizadas sobre gran número de animales, para poder esta-

blecer tantos por cientos de fenómenos teratológicos aparecidos independientemente de toda irradiación, y así poder confirmar o denegar estos resultados.

Efecto de las radiaciones sobre el testículo y el ovario.—SCHOENBERG, en 1903, observó en cobayos sometidos a los rayos X que quedaban sin descendencia. Un discípulo suyo, FRIEBEN, demostró microscópicamente atrofia de los epitelios seminales.

Transcurridos unos treinta días después de la irradiación del testículo, el número de espermatozoides disminuye hasta llegar a desaparecer dos meses después. Hacia el tercer mes, comienza a aumentar de nuevo el volumen del testículo atrofiado, para llegar a su tamaño normal y recuperar plenamente sus funciones. Esta atrofia, es temporal o definitiva, en relación de estrecha dependencia con las dosis de irradiación.

MÜLLER, comprobó las experiencias anteriormente realizadas por MAYOR, quien estudió la influencia de las radiaciones sobre los gametos, en los que producen anomalías de los cromosomas. Según MÜLLER, solamente los elementos poco alterados tendrían la probabilidad de llegar a producir divisiones celulares, hasta llegar a los espermatozoides maduros; de entre éstos, serían solamente los más sanos los que tendrían probabilidades de llegar hasta el óvulo y fecundarlo.

La irradiación del ovario demostró que este órgano tiene también exquisita sensibilidad a los rayos X. BERGONIÉ, HALBERSTADT, TRIBONDEAU lo comprobaron experimentalmente. Vieron cómo la atrofia no sólo afecta al ovario sino también a las trompas, útero, vagina y glándulas mamarias, modificaciones que duran cuatro a cinco meses y después regresan y recuperan sus funciones.

GRICOUROFF, en 1930, hizo un estudio muy detenido de la acción de los rayos X sobre el ovario llegando a los siguientes resultados:

El ovario de los mamíferos, en actividad ovogenética, es decir, durante la multiplicación celular de las ovogonias y la diferenciación nuclear de los ovocitos, presenta una gran sensibilidad a la acción de los rayos X. Una sola irradiación, incluso correctamente aplicada, puede conducir a la destrucción total y definitiva de los elementos sexuales.

Cuando el ovario es irradiado, la disminución de su volumen es muy precoz y rápida. Al octavo día después de irradiado, la regresión de la zona cortical es completa. A los catorce días, el ovario ha quedado reducido a una capa fibrosa muy delgada.

Los primeros efectos, reconocibles ya una hora después de la irradiación, consisten en la detención de la multiplicación cariocinética de las células epiteliales y conjuntivas, y la destrucción de las mitosis en curso. En particular, la multiplicación de las ovogonias queda completamente detenida, y al cabo de veinticuatro horas han sido destruidas casi por completo. Los ovocitos son más resistentes y tardan más en manifestar sus lesiones. La repartición topográfica de las lesiones de la zona cortical primitiva del ovario, permite constatar alguna diferencia en la sensibilidad de los ovocitos; el ovocito es tanto más

resistente y más tardíamente atacado, cuanto más avanzada es su edad y su núcleo está más diferenciado. Los ovocitos que más resisten son aquellos que en el momento de la irradiación se encuentran en fase de desarrollo más avanzada. Mientras no queda destruído el ovocito, prosigue su evolución y su núcleo se prepara para la reducción cromática con el mismo ritmo y pasando por los mismos estados morfológicos que el ovocito normal.

No se produce neoformación de ovocitos a partir de los elementos corticales indiferenciados que han escapado a la acción de los rayos X. La ovogénesis queda completamente detenida.

Las células foliculosas, que no se distinguen de las ovogonias por su estructura, tienen una sensibilidad relativamente escasa. Un cierto número de los elementos epiteliales de la zona cortical quedan indemnes.

Hay un paralelismo radiofisiológico manifiesto entre los estados homólogos de las líneas sexuales masculinas y femeninas. Las células madres, espermatogonias y ovogonias, tienen una sensibilidad exquisita y muy particular. Los espermatoцитos y ovocitos de primer orden, en general menos sensibles, se hacen cada vez más resistentes, a medida que se hacen más diferenciados. El ritmo de desarrollo no es alterado por la evolución de ninguna de las dos líneas.

Los cordones medulares del ovario son poco lesionados por la acción directa de los rayos X, si no es muy continuada o se emplea una dosificación elevada, pero terminan por desaparecer, ahogados por la esclerosis conjuntiva, que se produce consecutivamente a la irradiación.

El tejido conjuntivo ovárico, que se encuentra en proliferación activa en el momento de la irradiación, muestra, una hora después, que las mitosis desaparecen; después de la segunda hora, comienza la citolisis, especialmente en el tejido conjuntivo laxo de la zona medular. Las lesiones siguen progresando hasta seis horas después de la irradiación. A partir de este momento, comienza la regresión de las mismas y la esclerosis aparece gradualmente. A los catorce días después de la irradiación, la zona cortical está completamente esclerosada y la zona medular queda como acribillada de lagunas linfáticas. Contrasta la alteración profunda del tejido conjuntivo del ovario joven sometido a la acción de los rayos X, con la integridad o resistencia del mismo en el ovario o testículo adultos.

El endotelio vascular, capilares o vasos más voluminosos, no presentan lesión alguna reconocible histológicamente, como consecuencia de la irradiación.

En las trompas se observan alteraciones tan precoces e intensas como en el ovario, afectando a sus diversas túnicas. Son pasajeras y comienzan a atenuarse a partir de la sexta hora de la irradiación; su reparación se inicia a partir del sexto día; hacia los doce días, el desarrollo de la trompa prosigue con toda normalidad.

En cierto modo se oponen estas lesiones tubáricas a las que acontecen en el ovario, por su no electividad y por ser pasajeras.

Estudio experimental de las radiaciones en las células genitales y su influencia sobre la descendencia de los animales irradiados.—Desde el punto de vista teórico y práctico, tiene un gran interés el estudio de las modificaciones producidas por los rayos X en las células genitales y su transmisión hereditaria.

Muchos han sido los trabajos experimentales dedicados al estudio de este complicado problema, pero nos limitaremos a hacer una somera revisión de los más importantes.

SCHINZ, LAPOWSKY-KRISER, MARKOWITZ, consiguieron provocar la esterilización temporal del varón por los rayos X. Una importantísima cuestión planteó la adopción de este procedimiento citado para obtener una esterilización temporal: ¿representaría un peligro para los descendientes el restablecimiento de la espermatogénesis en aquel testículo anteriormente irradiado? En estas condiciones había sido observado por SEYNSCHE un caso de mongolismo y otro de imbecilidad, y por BOLAFFIO uno de hidrocefalia.

Todos los estudios hechos sobre este problema tocan la difícil cuestión de la posibilidad de herencia de los caracteres adquiridos y de modificar artificialmente y de manera definitiva, sin destruirla, la materia hereditaria.

DOBROVOLSKAÏA-ZAVADSKAÏA, en 1928, hizo una recopilación de los trabajos existentes hasta aquella fecha en tan interesante materia, y a ellos unió los suyos experimentales. A estos interesantes trabajos hemos de referirnos muy principalmente.

BOHN, PERTHES, TUR, LEVY, SCHMIDT y P. HERTWIG, llegan a la conclusión siguiente: «Los rayos roentgen y las radiaciones del radium, producen una acción nociva sobre el embrión, retardando o deteniendo su desarrollo.»

BARDEEN, investigó la posibilidad de influir sobre la descendencia irradiando espermatozoides de sapo. Con este objeto, irradió, con un tubo muy potente, emitiendo rayos duros, espermatozoides de sapo durante media a dos horas. Con ellos fecundó huevos maduros recién depositados por la hembra, y observó que los fecundados por espermatozoides no irradiados se desarrollaron bien, y los fecundados por los espermatozoides irradiados se desarrollaban tan bien o mejor que los testigo, pero a partir del estadio de gástrula se hacía más lento el desarrollo. Las larvas que provienen de estos huevos son más pequeñas, la cabeza suele estar deformada, y el celoma anormalmente distendido, la cola más corta y frecuentemente deformada y curvada en dirección dorsal. Microscópicamente, son aún mayores las anomalías.

Este mismo autor, BARDEEN, dos años más tarde, repite estas experiencias con espermatozoides y huevos maduros de anfibios, consiguiendo obtener verdaderas monstruosidades.

RECAUD y DUBREUILL estudian el desarrollo de óvulos de conejo fecundados por espermatozoides irradiados. Al irradiar el testículo, observaban que aunque la cantidad de espermatozoides no disminuía en las primeras eyaculaciones, eran incapaces de lograr una fecundación. Para ver hasta qué punto esa incapacidad de fecundación tenía lugar y si en caso de producirse daba origen a degeneraciones en la descendencia, realizaron las siguientes experien-

cias: sometieron un conejo a una sola sesión de rayos X, con dosis 2 del cro-mo-radiómetro de BORDIER, y a otro le irradiaron en dos sesiones, con dosis 0 y 1. Al día siguiente, cruzaron el primero de los dos conejos con una sola hem-bra. Al otro le hacen cubrir al día siguiente y sucesivos hasta nueve conejas. Castran al primero a las veinticuatro horas de la irradiación, y encuentran en los conductos deferentes algunos espermatozoos móviles y de aspecto normal. Las hembras son sacrificadas en la primera quincena de la gestación y encuen-tran que los embriones han sido reabsorbidos in útero, sin que se compruebe signo alguno de aborto. He aquí el resultado de algunas de las autopsias realiza-das: en un caso encuentran 13 cuerpos amarillos en ovarios y tres anidamientos en el útero, de los cuales uno contiene solamente algunas vellosidades uterinas y restos de cotiledones placentarios. En los otros dos, embriones perfectamente desarrollados. En el segundo caso, 17 cuerpos amarillos y 13 anidamientos uterinos, sin embrión. En un tercer caso, 11 cuerpos amarillos y 6 anidamien-tos uterinos, de los cuales solamente uno se había desarrollado; en las restantes quedaban únicamente vellosidades coriales y restos de membranas fetales y cotiledones placentarios. Así, pues, se había producido por la irradiación un retraso en el desarrollo del huevo antes y después de la fijación en el útero.

HERTWIG, realizó una serie de experiencias, para estudiar la transmisión de radiolesiones, producidas por la acción de sales radioactivas sobre esperma-tozoides de equinodermos y ranas, a huevos normales. También irradió huevos de estas mismas especies animales.

Los resultados de estas experiencias, los resume así:

1. Las radiolesiones se transmiten por el núcleo. El embrión es asiento de un retardo notable del crecimiento, más evidente a partir del séptimo día. La mortalidad del embrión es muy grande. Se obtuvieron monstruosidades variadas: espina bífida, anencefalia, etc. La intensidad de las lesiones tiene dependencia con la duración de la irradiación.

2. Basta que un sólo gameto, materno o paterno, haya sido afectado por la irradiación para comprometer el desarrollo embrionario. Si están los dos gametos afectados, la posibilidad de consecuencias funestas en el embrión es mucho mayor.

3. La intensidad de las lesiones embrionarias crece paralelamente a la intensidad de la irradiación, pero hasta cierto punto solamente. Es interesante el hecho de que a partir de este momento, el aumento de la dosis recibida pro-duce una mejoría en el desarrollo embrionario. Se supuso debido este efecto, a la supresión progresiva del gameto lesionado, y por tanto de su acción nociva, por la acción de la irradiación, de tal modo, que el embrión se desarro-llaría partenogenéticamente a expensas del gameto sano, único que subsistiría con capacidad vital suficiente. Parece deducirse de este hecho, que el núcleo, tanto del espermatozoide como del óvulo, son de un valor equivalente en el comienzo del desarrollo, lo mismo en sentido normal que patológico. En la rana, el desarrollo del huevo con un núcleo haploide, sea de origen materno

o paterno, puede proseguir hasta el décimo día. Las larvas que resultan son más pequeñas de lo normal.

El desarrollo del organismo obtenido después de la irradiación masiva de las células germinales, en los experimentos del citado autor, no llega jamás a formar un ser capaz de reproducirse, y, por tanto, no ha sido posible demostrar la transmisión de radiolesiones a generaciones ulteriores.

PAYNE, irradia huevos de áscaris y llega a los mismos resultados; señala que la perturbación observada en la distribución de la cromatina es mucho mayor en la primera segmentación que durante las siguientes.

M. FRAENKEL, pretendió haber demostrado la transmisión hereditaria de los caracteres adquiridos, basado en un hecho experimental: irradiaó totalmente cobayas y situó el foco sobre la cabeza, a cuyo nivel provocó una radiodermatitis. Las crías presentaron una zona depilada al mismo nivel de la radiodermatitis de su madre.

MAYOR, irradiaó con rayos X a pequeñas hembras de la mosca *Drosophila melanogaster*, durante un tiempo que osciló entre tres minutos hasta veinte horas y veinte minutos. Los huevos que se desarrollaron después de esta irradiación, presentaban una anormal distribución de los cromosomas. Había huevos privados totalmente de cromosoma X y en cambio otros tenían dos. Si uno de los huevos sin cromosoma X era fecundado por un espermatozoide que tuviera un cromosoma X se desarrollaba un macho, mientras que en condiciones normales, un huevo normal fecundado por un espermatozoide que contenga un cromosoma X debe dar lugar a una hembra. Lo mismo, un huevo con dos cromosomas X, fecundado por un espermatozoide que contiene cromosoma Y, produce una hembra en lugar de dar nacimiento a una cría macho. Estos descendientes obtenidos como consecuencia de las experiencias citadas, aparecen principalmente en uno de estos dos períodos: o del primero al tercer día, o bien del quinto al noveno.

El autor supone, que los del primer grupo provienen de los huevos irradiados que están próximos a la segunda división de la maduración, y los segundos, de los que están en la proximidad de la primera.

Estas moscas son completamente normales, excepto en lo que se refiere a la herencia: al ser fecundadas pueden perpetuar la modificación producida en la materia hereditaria por los rayos X. Cree aquel autor, que con estas experiencias se ha obtenido por primera vez un medio de modificar la herencia mediante la irradiación con rayos X.

En el Congreso de Genética de Berlín, en 1927, presentó MÜLLER los resultados de sus experiencias irradiando esperma de *Drosophila* con fuertes dosis de rayos X, con lo que consigue mutaciones genéticas en proporción elevada. Estas mutaciones se siguieron a través de una, dos, tres y hasta más generaciones, demostrándose su estabilidad y transmisión hereditaria conforme a las leyes de MENDEL.

En las moscas testigo, puestas en las mismas condiciones de reproducción que las irradiadas, se comprueba que el porcentaje de mutaciones es mucho

menor. Cree MÜLLER, que aunque las mutaciones halladas son las mismas que espontáneamente se encuentran en la descendencia de esta clase de moscas, la proporción en que aparecen es infinitamente mayor que en las moscas normales. También pueden ser producidas estas mutaciones por la acción de otros agentes físicos y químicos.

Han sido realizados otros trabajos sobre esta misma cuestión, experimentando sobre mamíferos. LITTLE y BAGG, irradiaron una serie de ratones, tres machos y cuatro hembras, en las siguientes condiciones: les dieron una sesión de doce segundos diaria durante cinco días sucesivos; la irradiación total fué, por vía dorsal y con un quinto de la dosis eritema por cada sesión y sin filtro. Después de un período de esterilización temporal, que duró unas diez semanas, comenzaron a reproducirse. La primera generación fué completamente normal, pero en la segunda apareció una anomalía de los ojos: la piel, al nivel de los ojos, estaba constituida por una cubierta muy tenue no hendida, que presentaba cierto grado de desecación y transformación. En los casos graves, se extendían las lesiones a los tejidos subyacentes y el ojo se arrugaba y desecaba; en algunos casos, llegaba a perforarse y a su través se podía ver el cristalino y el iris desnudos. Esta anomalía se transmitía hereditariamente con carácter recesivo.

Otra anomalía observada por estos experimentadores asentaba en las patas, pero no precisaron; tan bien como en la anomalía ocular, los caracteres de su transmisión.

Posteriormente, estos mismos autores señalaron la aparición de múltiples anomalías en la descendencia de estos ratones irradiados: desigualdad renal, hidronefrosis, quistes renales, aplasia de uno o de los dos riñones, hemorragias de localización visceral durante la época fetal, etc.

El cruzamiento entre ratones portadores de estas anomalías y otros normales, da una primera generación aparentemente normal y en la segunda acontece la aparición de estas anomalías en la proporción de 1 : 3, conforme a las fórmulas mendelianas.

Estas anomalías, fueron consideradas por LITTLE y BAGG como resultado de una modificación de la materia heredable, provocada por la acción de los rayos X.

JOHNSON, en experiencias semejantes, pudo comprobar anomalías del maxilar inferior, del cráneo, de la boca, etc.

En cambio SYNDERS, llegó a resultados absolutamente negativos. Irradió los testículos de más de 50 ratas, en sesiones cuya duración osciló de un minuto a hora y media. Las ratas irradiadas durante una hora, en las que se había utilizado filtro (aluminio), quedaron fecundadas lo mismo que las irradiadas durante treinta y cinco minutos sin filtro. La irradiación durante 40 minutos, sin filtro, produjo una esterilización que comienza al 45 día y de tres meses de duración.

La primera camada, después del período de esterilización, ha sido considerada como crítica y la reproducción ulterior fué asegurada por cruces sucesivos entre hermanos o con representantes de otras líneas análogas. En total,

obtuvo 1.024 individuos de los cuales 870 eran descendientes directos de los machos irradiados, y 154 producidos en cruces entre líneas diferentes. Así llegó a la sexta generación sin observar anomalía, ni reducción del vigor, ni disminución de la fertilidad.

Esta prolongada observación, sobre un considerable número de animales, contradice las experiencias citadas anteriormente, pero en cambio está más acorde con el criterio, generalmente admitido por los biólogos, de la imposibilidad de transmitir a la descendencia, ni poder perpetuarse, las lesiones producidas en un animal adulto.

También FINLAY, HUXLEY y CARR-SAUNDERS, han llegado a conclusiones negativas, en experiencias hechas sobre anticuerpos del cristalino. LOEB y BANCROFT, MANN, en *Drosophila* tratadas por calor, frío, gas y otros agentes químicos, obtuvieron resultados opuestos en absoluto a los de LITTLE y BAGG.

Cierto es que BAGG mismo, en unas experiencias hechas en colaboración con MAC DOWELL, en el año 1926 (unos dos años después de las primeras), se expresa con mucha mayor reserva, y en una comunicación hecha en esta fecha dice que las experiencias repetidas en miles de ratones habían conducido a resultados completamente negativos.

Ante esta disparidad de criterios y de resultados, DOBROVOLSKAIA-ZAVADSKAIA, se determinó a repetir estas experiencias, y siguiendo las sugerencias de REGAUD irradió ratones. A unos, los testículos exclusivamente (43 animales), y a otros, por entero (3 animales). Una vez irradiados los cruzó con hembras normales. De los animales irradiados, 16 no tuvieron descendencia. En la descendencia de 5, se pudieron observar anomalías; en el resto, a pesar de una observación cuidadosa sobre miles de descendientes, no se encontró ninguna anomalía, salvo la pequeñez del bazo.

Las anomalías encontradas en la descendencia de los 5 machos irradiados, pueden ser clasificadas en dos grupos: 1.º Anomalías cuya naturaleza hereditaria no pudo ser demostrada a causa de la muerte precoz de los animales. 2.º Anomalías en las que la naturaleza hereditaria fué comprobada.

La cepa de ratones que se utilizó para la producción experimental de todas estas anomalías no fué la misma. La malformación de la bóveda craneana encontrada por LITTLE, y BAGG, puede ser la expresión de un desarrollo defectuoso de los esbozos embrionarios, o bien de la no osificación de las formaciones mesenquimatosas normalmente desarrolladas. La anomalía ocular de la descendencia de uno de los ratones, podría ser una monstruosidad de origen embrionario; pero, como dice el autor, «al ver brillar la córnea tras de los párpados, nos hizo pensar que esta anomalía es más bien un simple retardo de desarrollo postembrionario». En las crías raquílicas de los animales de control, observó varios casos de esta anomalía ocular, aunque era menos manifiesta. Posiblemente, fuera el raquitismo el verdadero responsable y no los rayos X.

La anomalía de las patas, comprobada desde el momento del nacimiento, sin que hubiera existido señal alguna de traumatismo, se consideró como verdadera monstruosidad por defecto del desarrollo embrionario, que quizá pudiera

haber sido transmitida hereditariamente si el ratón hubiera sobrevivido más tiempo. Esta anomalía no se vió jamás en los animales de control ni en el resto de los ratones irradiados. Si no se trata de una simple coincidencia, debe ser considerada como una mutación de carácter recesivo (por aparecer en la segunda generación), debida a una radiolesión del espermatozoide en el abuelo. Por desgracia esta anomalía se vió en un animal que se desarrollaba muy lentamente y que por morir muy precozmente fué imposible estudiarle bajo el punto de vista de la herencia.

Un tercer grupo está constituido por la descendencia de 3 de los machos irradiados. En la descendencia de uno de ellos apareció una vez, en la segunda generación, un macho que presentaba movimientos coreicos de la cabeza. Este síndrome motor no se modificó sino que permaneció inalterable, pero en la descendencia de este ratón, obtenida en retrocruzamientos de hijas con su padre, se vieron aparecer primeramente movimientos coreiformes y después movimientos giratorios, como los observados en los ratones «valseadores» japoneses. Esta anomalía se presenta como una verdadera mutación y se hereda conforme a las leyes de MENDEL con carácter recesivo.

Es preciso tener en cuenta que no solamente en los ratones japoneses, sino también en los controles blancos, se ven aparecer de vez en cuando, de manera espontánea, ratones «valseadores» (CUÉNOT). Como esta condición se hereda con carácter recesivo no se presenta en los híbridos, pero se transmite de generación en generación de forma larvada y no se evidencia más que cuando se cruzan dos híbridos.

En las experiencias de DOBROVOLSKAÏA-ZAVADSKAÏA, la anomalía no apareció hasta la segunda generación, por esto hace pensar que el macho a que se hace referencia o la hembra con la que se cruzó fueran híbridos y por lo tanto la camada resultante estaría formada en una mitad por híbridos; el cruce casual de dos de estos híbridos explicaría la aparición de dicho carácter recesivo, «valsecorea», por disyunción de sus caracteres alelomorfos. En este supuesto, el papel de los rayos X sería nulo. Por otra parte, como aun no está claro el problema de la aparición de las mutaciones, cabe la posibilidad de que los rayos X produjeran en la materia heredable del citado ratón una modificación tal que se estableciera un estado de inestabilidad análogo al de heterocigote, y que este estado se haya resuelto en la segunda generación con la aparición de una anomalía de carácter recesivo.

Podría aplicarse esta hipótesis a la observación clínica hecha por SCHMIDT, quien ha visto un niño que en posición sentada producía ciertos movimientos estereotipados. Los órganos genitales maternos habían sido irradiados antes del nacimiento de dicho niño.

En la descendencia de los dos machos restantes, de este grupo de tres a que se hace referencia, apareció la misma anomalía: cortedad o deformidad de la cola. Uno de ellos, ya antes de ser irradiado, era portador de una anomalía de la cola, la cual era corta y con una acodadura en su extremo. No se dió importancia a esta anomalía hasta que fué observado lo siguiente: este macho se comportó

como un híbrido y dió en la primera generación, en varios cruces con hembras diferentes, crías anormales. Los rayos X no pueden ser en este caso particular la causa de las malformaciones aparecidas.

El macho restante, tenía aspecto normal, su cola no llamó la atención por ninguna particularidad, no tenía acodaduras y su longitud parecía normal. No se tomaron medidas de la cola, porque lo que se pudo observar después de anómalo en su descendencia, sucedió cuando este macho no existía ya. Toda la descendencia fué normal, exceptuando una hembra que tenía una pequeña acodadura de la cola y que pertenecía a la 39 camada descendiente del macho irradiado por segunda vez y otra hembra con deformidad semejante aparecida en una camada obtenida después de la tercera irradiación. La acodadura reaparece en la descendencia de esta hembra y en las otras camadas. En una cría recién nacida, perteneciente a la segunda generación, se vió además una pequeña escara sobre el extremo de la cola, signo de mortificación de partes insuficientemente desarrolladas o con poca vitalidad.

La braquiuria pura (cortedad de la cola), se estableció a partir de la segunda generación, a seguida de cruces entre hermanos de las camadas 39 y 58. En una de las camadas, de cuatro crías, tres eran braquiuros y una ectromélico. Esta ectromelia no fué transmitida, pero en cambio la cortedad de la cola pudo ser transmitida a la descendencia. Esta ectromelia, la encontró el autor esporádicamente en alguna camada, resultante del cruzamiento selectivo entre ratones braquiuros.

LISI, ha encontrado ectromelia hereditaria en el perro, y RABAUD en el ratón. Sin carácter hereditario, ha sido observada también por DUBOSCQ y VALLOIS.

Se pregunta el autor hasta qué punto son responsables los rayos X de estas anomalías que se manifiestan en la descendencia y especialmente de la braquiuria. Lo interpreta de dos maneras:

1. Se considera la braquiuria como una malformación heredable con carácter dominante (LANG, DUBOSCQ, etc.). Si se supone que el macho citado, con arreglo a este punto de vista, es híbrido, el dominio del carácter «cola corta», es tan poco pronunciado que el animal conserva su aspecto normal. Dicho de otro modo: el carácter «cola corta», ha sido dominado en este caso por el carácter «cola normal». Este carácter («cola normal»), se reproduce en todas las camadas de la primera generación como si fuera el dominante, mientras que el carácter «cola corta» aparece como recesivo, que no se manifiesta en los híbridos. Realmente, debiera estar representado en la primera generación en un 50 por 100 de las crías. Y nos encontramos que a partir de la segunda generación es cuando el carácter «cola corta» aparece de manera dominante.

En la materia heredable de un híbrido, están presentes los dos principios, dominante y recesivo. En este caso particular, todo hace suponer que los dos caracteres están equilibrados y que la dominancia no hace su aparición hasta que una causa cualquiera rompe este equilibrio. En este caso pudieran ser los rayos X el motivo, deprimiendo la vitalidad de una parte de los genes corres-

pendientes a la cola. Quizá la aparición de las lesiones de mortificación de la cola, abogan en favor de este mismo modo de pensar.

MAUD SLYE, a propósito del cáncer hereditario del ratón, sostiene que un carácter anormal no puede ser dominante, porque en este caso la naturaleza tiende a sustituir rápidamente este carácter anormal por un carácter normal.

Las anomalías dominantes, son perfectamente conocidas hasta en la especie humana. HARMANN, sigue en una familia durante seis generaciones la herencia de un mechón de pelos blancos en la región frontal. FARABEE, sigue en cinco generaciones de una misma familia, casos de braquidactilia. DRINKWATER, sigue en siete generaciones otro caso familiar de braquidactilia.

DOBROVOLSKAÏA, cree, con MAUD SLYE, que la dominancia de un carácter anormal, no puede ser admitida como absoluta en condiciones normales. El carácter «cola corta»; cuya dominancia es conocida en las camadas seleccionadas de ratones de LANG y DUBOSCQ, parece ser contrapesado por el carácter recesivo «cola normal» en sus camadas de ratones corrientes. Esto se prueba por la rareza de su aparición entre la descendencia de ratones de aspecto normal y la vuelta a la normalidad después del cruzamiento de braquiuros con ratones normales, como sucedió en la descendencia de uno de los machos. Los ratones braquiuros de DUBOSCQ, han hecho su aparición en la descendencia de ratones de aspecto normal. Es posible que ocurra un cambio en la dominancia, semejante al descrito por RABAUD, para los ratones luxados.

La suposición de que uno de los machos, a que hicimos referencia antes, fuera un híbrido disimulado o latente, permite aceptar la hipótesis de la actuación de los rayos X como reveladores. Una especie de «puesta en evidencia» de un individuo híbrido.

2. Otra hipótesis, pudiera ser, que este macho no fuera un híbrido latente puesto de manifiesto por la acción de los rayos X, sino que su materia heredable fuera modificada en tal forma, que hiciera surgir una nueva mutación en su descendencia.

Los estudios de DOBROVOLSKAÏA, como los de otros muchos investigadores, demuestran que la célula germinal masculina es modificada profundamente por la acción de las radiaciones, pero por regla general los espermatozoides irradiados han sido tan perjudicados en su vitalidad, que no son eliminados por el testículo ni tienen poder fecundante. Si algún espermatozoide conserva la suficiente vitalidad para poder fecundar un óvulo, presentan modificaciones tan profundas que estos huevos así fecundados perecen en su mayoría y los que no perecen quizá sean los que llegan a dar lugar a estas monstruosidades.

Dice el autor citado, siguiendo su razonamiento, que si la causa de las anomalías residiera en la acción de los rayos X, habría que pensar que éstos actuarían rompiendo el equilibrio en que debe encontrarse la materia hereditaria de aquel animal, fácil de romper por encontrarse dicha materia en una situación de verdadera inestabilidad. Se podría establecer un estado análogo

al de un heterocigote, con todas las consecuencias hereditarias propias a dicha condición.

FRUWIRTH y CORRENS, han demostrado la posibilidad de tránsito de homocigote a heterocigote, en experiencias realizadas sobre leguminosas y la *Mirabilis Jalapa*.

Así, pues, en este caso, los rayos X serían reveladores de puntos de menor resistencia, preexistentes en la materia hereditaria, es decir, lo que llamó GUÉNOT «premutación», y no actuarían como modificadores de dicha substancia hereditaria.

En las experiencias de DOBROVOLSKAÏA, aparece con frecuencia la pequeñez del bazo, pero no la considera como de carácter heredable, ya que es muy frecuente que aun en condiciones completamente normales, esta víscera cambie de tamaño e incluso llegue a faltar; además, es una víscera extraordinariamente sensible a los rayos X. El caso de la braquidactilia de uno de los machos, es el único argumento favorable a la acción de los rayos X sobre la substancia heredable, pero cree el autor que es una auténtica variación fenotípica.

El autor buscó insistentemente las anomalías de las patas y de los ojos descritas por BAGG y LITTLE, sin encontrarlas jamás. Además, es punto menos que imposible, en un pequeño embrión donde apenas se reconocen las diferentes partes del organismo, atreverse a afirmar la existencia de variaciones en el número o forma de las extremidades. En cuanto a la aparición de las escaras de los párpados que al interesar el globo ocular llegan a veces a dejar al descubierto el cristalino, tampoco han sido halladas por él, pero las equipara a la mortificación del extremo de la cola encontrado en alguno de sus casos.

La interpretación que da para explicar los hallazgos de LITTLE y BAGG, es que estos autores debieron trabajar con razas de ratones que poseían alguna mutación latente, que pudo ser puesta en evidencia por la acción de los rayos X. En más recientes experiencias, hechas por BAGG y Mc. DOWELL, trabajando sobre razas de ratones completamente normales, no han hallado aquellas anomalías que con tanta frecuencia encontraron en sus primeras experiencias. No debían poseer esa mutación latente, y, por tanto, no pudo ser puesta en evidencia por la acción de los rayos X. MÜLLER, trabajando con moscas del género *Drosophila melanogaster*, ha visto aparecer súbitamente infinidad de mutaciones, de las que han nacido especies de razas completamente nuevas. La *Drosophila* es animal muy conocido por los experimentadores por su facilidad en presentar mutaciones, pero con la acción de los rayos X, MÜLLER ha conseguido aumentar esta facilidad a frecuencias elevadísimas, con tasas de hasta un 15.000 por 100 sobre la ordinaria, que pudiéramos decir existe de manera fisiológica.

En una especie en la que fácilmente aparecen mutaciones, son muchos los individuos que pueden presentarlas de manera latente, fácilmente pueden ser puestas en evidencia en un momento dado.

En resumen: en los animales superiores, los rayos X son incapaces de producir modificaciones transmisibles por herencia de un individuo a otro, cuando la materia heredable de estos animales se encuentra en perfecto estado de equi-

librio. Pero si el equilibrio es inestable, puede ser puesta en evidencia alguna modificación, por la acción de los rayos X.

DOBROVOLSKAÏA, llegó a obtener una «cepa» de ratones de cola anormal, después de cruzamientos selectivos entre los descendientes de los dos machos, a que tantas veces hemos hecho referencia.

En ella, da toda clase de variaciones o grados de acortamiento de la cola, hasta llegar a la «anuria»; es decir, a la falta completa del apéndice caudal. Cruzó braquiuros con braquiuros, anuros con anuros, braquiuros con anuros, y éstos y aquellos con ratones normales. En la mayoría de los casos estos cruzamientos fueron fecundos, aunque DUBOSCQ y LANG piensan que la cola corta es un factor dominante que lleva consigo un factor letal, de manera que no se obtienen más que heterozigotes, que son tanto menos fecundos cuanto más corta es la cola. En cuanto a los ratones anuros, supone LANG, teóricamente, ya que no ha podido obtener jamás cruzamientos fecundos, que pueden ser homozigotes.

DOBROVOLSKAÏA, ha tratado de comprobar esta homozigotía hipotética, pero ha fracasado, porque no consiguió obtener una «línea» pura de anuros. En numerosos cruzamientos de ratones anuros obtuvo braquiuros, anuros y normales. Precisamente la aparición de ratones normales entre estos descendientes de anuros, demuestra que no son homozigotes, antes, al contrario, que son tan heterozigotes como los ratones braquiuros.

Aquel autor cree que poseyó una «cepa mutante» de ratones. En Francia estas cepas de ratones con el carácter de cola corta, son relativamente frecuentes. Probablemente los ratones que utilizaron BAGG y LITTLE en sus primeras experiencias, pertenecían a una cepa mutante, cuyo carácter son las anomalías oculares y de las patas. No piensa que los rayos X hayan producido estas anomalías en sus ratones, ni en los de BAGG y LITTLE, sino que ya poseían esos caracteres normalmente heredables. Los rayos X, al influir sobre el curso normal de la herencia, hacen aparecer con mayor frecuencia esos caracteres existentes de manera latente en los genes de determinados animales, que en condiciones normales no se hubieran manifestado. Lo mismo sucede con la cepa de ratones de cola filiforme, acodada, etc. En los ratones de «cola filiforme», se ve un apéndice caudal constituido exclusivamente por una formación de piel sin rastro de hueso, que a veces se mortifica por falta de vitalidad.

Las conclusiones a que llega DOBROVOLSKAÏA, en su extenso trabajo, son las siguientes:

1. Las radiolesiones de la célula germinal macho del ratón, curan durante el curso del restablecimiento de la espermatogénesis, y no se manifiestan, en general, en los descendientes por ninguna malformación atribuible a los rayos X.

2. Únicamente en los individuos en estado de equilibrio hereditario inestable, los rayos X harían aparecer mutaciones bruscas, que se pueden fijar por cruzamientos selectivos. Esto explica las grandes divergencias de opinión entre los diferentes investigadores.

3. La línea o cepa mutante que obtuvo después de la irradiación de los testículos a ratones, no puede ser considerada como resultante de un cruzamiento de individuos portadores de caracteres alelomorfos, ya que la característica, que es la cola corta, lleva consigo un factor letal que no existe en el estado homocigote del ratón.

4. La multiplicación y complejidad de las variaciones observadas en los ratones que sirvieron de experimentación, hablan en pro de la idea que se trata de una «cepa mutante», análoga a la «ever sporting variety», de los ratones de VRIES.

5. La cuestión de la dominancia de la cola corta, no es tan sencilla como pudiera parecer. Puede encontrarse en la naturaleza de una forma tan poco acentuada que pudiera pasar inadvertida. Son precisas ciertas condiciones, poco conocidas, para que esta anomalía pueda presentarse suficientemente acentuada, y entonces es considerada como una mutación. El origen de estas mutaciones, quizás esté en relación con cambios de la dominancia.

6. Los rayos X no producen alteración alguna en las líneas estables, pero alteran la tasa de las mutaciones en las líneas mutables. Esto es una prueba a favor de la existencia de individuos con materia hereditaria en equilibrio inestable. Otra prueba de la preexistencia de esta mutabilidad es la uniformidad de las manifestaciones de las diferentes mutaciones. Todas las cepas de ratones anuros y braquiuros conocidas hasta la fecha son de origen francés, y las que presentan mutaciones de las patas y ojos de origen americano.

7. Estos individuos pueden estar a veces señalados por marcas insignificantes que escapan a una observación superficial, pero que reaparecen más tarde en la línea seleccionada (pequeña acodadura en uno de los dos citados machos).

8. Las radiolesiones hereditarias son tanto más difíciles de obtener cuanto más elevado es el lugar que el animal ocupa en la escala zoológica.

9. El peligro de un efecto pernicioso para la descendencia en individuos de la especie humana sometidos a la acción de los rayos X es mínimo, pero no puede ser excluida la posibilidad de que se pongan de manifiesto taras latentes.

SNELL (1914), obtiene cambios hereditarios, que se manifiestan en la segunda generación, después de la irradiación de ratones machos. Los irradia con 600 a 800 r. y los animales continúan fértiles alrededor de dos semanas; después sobreviene una esterilidad temporal. Las camadas engendradas durante el período inicial de la fertilidad postirradiación, tienen un promedio de tres crías. Al llegar a la madurez, estas crías son cruzadas con ratones no irradiados; alrededor de un tercio de las crías de éstos, cuyo aspecto es aparentemente normal, dan a su vez origen a camadas de crías en muy escaso número; de éstas, dos tercios dan lugar a número de crías normal. Esta tendencia en los irradiados a producir pequeñas camadas, se ha llamado «semisterilidad», y se transmite a generaciones ulteriores, siguiendo un mecanismo hereditario que se considera como resultado de una «traslocación de los cromosomas» de carácter recíproco, que estaría en relación con una mutación de los genes. Las pequeñas

camadas serían el resultado de la muerte in útero de algunos de los embriones. Examinando los embriones encontrados en el útero de hembras cruzadas con machos «semiestériles», alrededor de los doce días después de la concepción, algunos muestran acentuadas anomalías del cerebro. Tales anomalías son ocasionadas por fracaso del cierre del canal neural en su cabo anterior y dan lugar a formaciones grotescas que hacen saliente en la cabeza (pseudocencefalia). Rara vez la cría anormal llega a término.

Debe hacerse constar que estos animales anormales, por translocación cromosomal, no aparecen hasta después de la segunda generación que sigue a la irradiación.

Influencia de la irradiación preconcepcional, sobre el desarrollo del embrión humano.—Entre las numerosas publicaciones aparecidas sobre esta cuestión, merecen destacarse, entre otras, la presentada por BOLAFFIO al Congreso Internacional de Obstetricia y Ginecología de Roma en 1928; la comunicación de BELLUCI al Congreso Italiano de Radiología en 1932, con una revisión muy completa de la literatura existente en aquella fecha. Es muy notable también el estudio hecho por MAURER, publicado en 1934, y el de PASQUINI en 1939.

Las radiolesiones de las células reproductoras humanas son consecuencia de una aplicación masiva terapéutica, o bien de la acción prolongada de pequeñas dosis, tal como puede suceder en los profesionales que manejan a diario aparatos de radioterapia o radium. Las radiaciones pueden afectar a las células masculinas, a las femeninas o a ambas. Así, pues, son posibles tres combinaciones en el momento de la fecundación: unión de gameto masculino irradiado con gameto femenino normal; gameto femenino irradiado con gameto masculino normal, y, por último, unión de dos gametos que han sufrido los efectos de la irradiación. BELLUCI, admite que en la tercera de estas posibilidades, pueden producirse alteraciones en la descendencia, como sucedió en las experiencias sobre ratones llevadas a cabo por LITTLE y BAGG.

La primera combinación, es decir, la unión de un gameto masculino irradiado con uno femenino sin irradiar, ha podido ser estudiada en los profesionales sometidos a irradiación crónica. Gracias a los medios de protección habitualmente empleados, aunque sean dosis de pequeña intensidad, actúan durante tiempo prolongado y no es fácil pronunciarse a favor o en contra respecto a la posibilidad de que produzcan lesiones seminales. LÖFFLER, encuentra entre 55 matrimonios de radiólogos, 31 infecundos. SEYNSCHE, ha podido comprobar un niño mongólico, cuyo padre había sido irradiado para obtener una esterilidad temporal. PASQUINI, admite la posibilidad de encontrar alguna malformación entre los descendientes de radiólogos.

NÜRNBERGER, en una encuesta hecha a treinta radiólogos, después de tres a veinte años de matrimonio, sobre el número de hijos y el estado de salud de los mismos, obtuvo los siguientes resultados: 13, es decir, un 43,3 por 100, no tuvieron descendencia; 17, que equivale al 56,7 por 100, tuvieron un total de

21 hijos, de los cuales 19 fueron completamente normales; uno de constitución linfática, y otro nació en estado de asfixia y murió poco después.

FLASKAMP, reúne una estadística de 245 mujeres esterilizadas temporalmente mediante irradiación, que tuvieron 313 embarazos y de ellos 64 fueron abortos, por lo que cree en el peligro de la esterilización temporal y en los perjuicios que pueden seguirse a la descendencia. RATTI considera exagerada esta estadística, ya que en ella no se detalla la causa de los abortos, que bien pudieran ser atribuidos a enfermedades o procesos completamente independientes de las irradiaciones, aunque admite la preponderancia de los abortos entre las irradiadas para provocar esterilización temporal.

BERNHARDT, apoyado en estadísticas propias y de otros autores, admite la posibilidad de daños en el producto de la concepción, pero cree que realmente es muy pequeño el número de anomalías en los nacidos de madres irradiadas, comparado con el gran número de los que en las mismas condiciones nacen completamente normales, después de un embarazo también normal. Añade, además, que los hechos experimentales no pueden ponerse en paralelismo con la clínica humana hasta el punto de poder deducir conclusiones de valor absoluto. DELHERME, opina también que en clínica humana los hechos no son tan demostrativos como en los animales de experimentación. Por otra parte, se ve el caso de médicos y enfermeras sometidos a la acción frecuente y continuada, incluso años seguidos, de radiaciones, por radiografías, tratamientos radioterápicos, rayos recibidos por difusión, etc., que no presentan en su descendencia ni aun en segunda generación anomalía de ninguna clase.

Influencia de la irradiación del útero grávido sobre el desarrollo del embrión.— Las múltiples indicaciones radioterápicas sobre el aparato genital femenino han hecho que se plantee entre los ginecólogos la cuestión del peligro que representa la irradiación, para los descendientes de las mujeres irradiadas.

NÜRNBERGER, ha reunido en 1926 una estadística de 126 casos de parto a término en mujeres irradiadas durante el embarazo, cuyos hijos nacieron completamente normales. Solamente se conocen casos excepcionales de niños anormales: un mongólico, publicado por GUMMERT; otro, con anomalía craneal, publicado por BAILEY y BAGG, nacido de una madre irradiada durante largo tiempo por padecer enfermedad de HODCKIN. En 1920, ASCHENHEIM, publicó un caso de microcefalia, microftalmía, opacidades del cristalino, coriorretinitis, aplasia del nervio óptico de un lado y atrofia en el otro, espasticidad de miembros y retraso mental. La madre había sido irradiada durante los cuatro primeros meses del embarazo por padecer mioma del útero.

ZAPPERT, reúne hasta 20 casos de «microcefalia fetal roentgen», y afirma que el síndrome se debe, sin género de duda, a la acción dañina de las irradiaciones sobre el embrión y el feto. Es más propio de las madres que han sido irradiadas durante el primer trimestre del embarazo; solamente en dos casos la irradiación tuvo lugar en el quinto a séptimo mes. En las observaciones de ASCHENHEIM y ZAPPERT, el peso de estos niños nacidos con anomalías es inferior al normal,

alrededor o algo por debajo de los dos kilogramos; por el contrario, es excepcional comprobar alguno nacido antes de tiempo.

GOLDSTEIN y MURPHI señalan que el 37,3 por 100 de los nacidos de madres irradiadas durante el embarazo, por rayos X o por radium, manifiestan anomalías físicas o psíquicas, que no pueden ser atribuidas a influencia familiar ni a infecciones accidentales.

DELHERME, cifra el resultado en la dosis de radiaciones utilizada y en el estadio de la gestación; de estas circunstancias depende que se ocasione la interrupción del embarazo o que se produzcan malformaciones en el feto. Aconseja como medida de prudencia, cuando se tenga que irradiar a una mujer durante el embarazo, por padecer ciática, artrosis coxofemoral, coccigodinia, etc., hacerlo de manera tangencial y con las debidas protecciones para evitar el nacimiento de «niños de rayos X», con malformaciones, atrofas localizadas, microcefalia, retraso mental, etc.

MURPHI y RENYI, estudian experimentalmente la acción de las radiaciones sobre el embrión, sometiendo a los rayos X a un grupo de 120 ratas grávidas; reciben de 1 a 6 sesiones, y las dosis utilizadas oscilan entre 200 y 1.200 r. De este grupo, 34 ratas tienen crías, y de éstas, en cinco camadas, una o más crías presentan malformaciones de las extremidades.

A juicio de todos los investigadores, es de capital importancia para la producción de radiolesiones en el feto, la dosis de la irradiación, su duración y la época del embarazo en que tiene lugar.

JOB, LEIBOLD, FITZMAURICE, determinan experimentalmente el «período crítico» en el desarrollo de los mamíferos, sometiendo a ratas grávidas a la acción de los rayos X, fijando exactamente la dosis utilizada y época de la gravidez en que tiene lugar la irradiación. Observan que con dosis de 35 a 90 r., administradas durante los días 9, 10 y 11 de la gestación, se producen grandes anomalías del desarrollo de los fetos, tales como defectos de los ojos, de las patas e hidrocefalia. En cambio, las anomalías no se presentan cuando las irradiaciones tuvieron lugar entre los días 12 y 18 de la gestación. KAVEN, irradia hembras grávidas de ratón, con dosis de 170 a 230 r., en diferentes días de la gestación y comprueba que la irradiación en el octavo día de gestación da lugar a meningoceles y deformidades cerebrales, mientras que si tiene lugar en los días 9 a 14, produce deformidades de la cola. Entre los días 10 y 11 se presenta un elevado porcentaje de abortos, y si la exposición se realiza entre los días 15 y 17 las crías macho son estériles.

WARKANY y SCHRAFFENBERGER, han producido malformaciones congénitas en las crías de ratas expuestas a los rayos X, en los días 10 a 16 de la gestación. Afectan, principalmente, al esqueleto, pero también a los tejidos blandos. Encontraron 485 malformaciones entre 622 crías de 144 madres irradiadas. Observan que muchas de las malformaciones dependen esencialmente del día de gestación en que se realiza la irradiación y de las dosis utilizadas. Las anomalías más frecuentemente encontradas fueron: deformidades craneales, encefalocelos, hendidura velopalatina, braquignatia, costillas anómalas,

acortamientos óseos en las extremidades, hueso húmerorradial, sindactilia y polidactilia.

SCHINZ y BOLAFFIO, señalan como período crítico en la provocación del aborto en el conejo, mediante irradiaciones con rayos X, la cuarta semana de gestación. Si la irradiación se realiza antes de esta fecha, se produce la muerte fetal y la momificación o reabsorción in útero; si por el contrario, se irradia después de esta fecha, se produce la expulsión precoz y muerte inmediata o el feto muere in útero y es expulsado a continuación. En el cobaya, ha encontrado BOLAFFIO la fecha límite para la muerte fetal y su reabsorción o expulsión, de la quinta a la sexta semana. Si algún animal vive algún tiempo después del nacimiento, se encuentra extrema atrofia del bazo, del intestino, del timo y en general de todo el sistema linfopoyético, además de frecuentes opacidades de la córnea y del cristalino.

SCHINZ, insiste en la importancia de la dosis en la producción del aborto; en el conejo basta una dosis de 30 a 120 por 100 de la dosis eritema. En el cobaya, según BOLAFFIO, basta la dosis eritema. Tienen especial interés, por lo que suponen de contradictorio con las opiniones anteriormente expuestas, las experiencias de MUGNAI, quien suministra una dosis de 600 r., en ocho días seguidos, a ocho cobayas en estado de gravidez; inicia la irradiación quince días después de la fecundación. No produjo abortos en ninguno de sus ocho casos. Parece raro que no sucediera ningún contratiempo en la gestación a pesar de haber comenzado la irradiación tan precozmente.

LENZI, en ratas irradiadas hacia la mitad de la gestación, considera necesaria una dosis de un tercio superior a la del cobaya para producir el aborto.

En estudios realizados sobre mujeres irradiadas durante el embarazo, ARCHANGELSKI comprueba la interrupción del embarazo en la primera semana del mismo, pero utilizando dosis elevadas. GANZONI y WIDMER, observan abortos con dosis de 250 a 300 r., que no son superiores a la mitad de la dosis eritema, en 29 mujeres de 34 irradiadas. ODESCALCHI, utilizando dosis de un 30 por 100 de la dosis eritema, sobre útero y ovario, no comprueba aborto en ninguno de sus siete casos. MAYER, con dosis de castración, provoca el aborto en 2 de los 10 casos irradiados.

GOLDSTEIN y MURPHI, irradiaron con rayos X, 106 mujeres grávidas. De ellas, 74 dieron a luz a término; 16 de los 74 fetos fueron idiotas microcéfalos. MURPHI, en un 61,3 por 100 de los fetos de madres irradiadas, encuentra imperfecciones embrionarias y anomalías del desarrollo.

BOLAFFIO, COURMELLES, MÉNARD, SEITZ, KAISER, KARG y otros muchos investigadores, no comprueban lesiones graves en los hijos de madres irradiadas con rayos X o sometidas a radiumterapia, siempre que las dosis recibidas sean las que habitualmente se emplean con fines terapéuticos.

Según PASQUINI, las lesiones que con más frecuencia se encuentran en los fetos irradiados, se pueden clasificar en los siguientes apartados.

- 1.º Deficiente desarrollo y gracilidad constitucional.
- 2.º Aplasia del aparato leuco y linfopoyético.

3.º Imbecilidad, idiocia, mongolismo, nanismo, microcefalia, craneotabes, dilatación de los ventrículos cerebrales.

4.º Microftalmía, coriorretinitis, atrofia del nervio óptico, estrabismo, epicantos.

5.º Deficiencias esqueléticas, aplasia del radio, hipofalangia, luxaciones.

6.º Alopecia, manchas pigmentadas cutáneas (radiodermatitis intrauterina de SCHREIBER).

Es interesante el caso de FELDWEG, de un niño nacido a término de madre irradiada sobre el vientre, que presentaba lesiones de ambos brazos: luxación del codo, ausencia del pulgar de la mano derecha y en su lugar una formación como una cereza con uña, pero sin hueso, y falta de radio. Murió este feto a los pocos días de nacer con muestras evidentes de inanición.

Los efectos nocivos de las radiaciones se observan también en aquellos casos en los que la mujer ha sido irradiada en regiones muy apartadas de los órganos de la reproducción. FAEBER, ha dado a conocer un cierto número de observaciones que se referían a niños nacidos de madres en estas circunstancias y que presentaban microcefalia y anomalías oculares. Supuso que las radiolesiones serían producidas por la acumulación en los flúidos orgánicos de productos tóxicos liberados en las zonas irradiadas.

PASQUINI, supone que la irradiación de algunas glándulas de secreción interna de la mujer grávida, especialmente hipófisis y tiroides, puede ser la causa de los disturbios observados en el feto, al dar lugar a una alteración de la mucosa uterina y entorpecimiento de sus funciones, e incluso contracciones de su musculatura. Desde luego, es un hecho conocido que todas las glándulas de secreción interna están más lábiles y sensibles a cualquier estímulo durante la gestación. No solamente sucede esto con las glándulas de secreción interna, sino también en otras vísceras que muestran durante el embarazo una gran sensibilidad frente a las radiaciones de rayos X o de radium, como sucede principalmente con el hígado.

Respecto al modo de actuar las radiaciones para producir daños en el embrión, se cree que depende de varios motivos que pueden ser agrupados en tres principales: alteraciones de la correlación funcional, organismo materno-organismo fetal, presentación de fenómenos tóxicos, y alteraciones placentarias.

A los dos primeros grupos acabamos de hacer referencia. Por lo que hace al último grupo, es decir, a las alteraciones placentarias producidas por las radiaciones, BELLUCCI y MADRUZZA, realizaron unas brillantes experiencias que demuestran la existencia de estas lesiones placentarias. Inocularon a un animal gestante, antes de la irradiación, azul de tripano. Este animal fué irradiado con dosis muy tenues y con filtro de aluminio de 3 mm. La coloración por el azul de tripano no tardó en manifestarse en la placenta, cosa que no sucede con los animales de control. ASTOLFI, intentó repetir estos experimentos en una coneja utilizando polvo de carbón, pero no apareció éste en la placenta ni tampoco en los animales control; lo interpretó su autor como debido al tamaño demasiado grande de las moléculas del polvo de carbón, comparado

con el del azul de tripano utilizado por aquellos autores. Parece, pues, deducirse de aquellos experimentos, que la irradiación lesiona la barrera placentaria, permitiendo de este modo el paso de sustancias tóxicas al organismo fetal y creando un ambiente muy poco favorable para su metabolismo normal; incluso puede llegar a hacerle imposible la vida.

Factores
nutritivos.

En este grupo deben considerarse, en primer lugar, todos los disturbios nutritivos del embrión y feto producidos por implantación defectuosa del huevo, enfermedades de la placenta, dificultades del aflujo sanguíneo, etc. En opinión de MALL, cualquier causa que produzca una conexión anormal del huevo con el organismo materno puede ser motivo de malformación, en virtud de la dificultad nutritiva que ocasiona.

Deficiencias de la alimentación durante el embarazo pueden ser la causa de algunas anomalías o malformaciones congénitas. Cuando la madre está sometida a una *insuficiencia alimenticia cuantitativa*, el feto puede nacer con un peso inferior al normal y signos de debilidad congénita; no obstante, es generalmente aceptado que el feto logra siempre a expensas de su madre los principios necesarios para su crecimiento y desarrollo. Sin embargo, BURKE, BEAL, KIRKWOOD y STUART, citados por GRUENWALD, sobre una serie de 200 casos estudiados, pudieron comprobar partos prematuros en embarazadas hipoalimentadas, y en los niños defectos congénitos marcados e inmadurez funcional. BYERLY y colaboradores, comprobaron micromelia en embriones de pollo cuando la dieta de las gallinas fué deficiente.

Más interesantes y de efectos más dañinos, son las carencias específicas de la madre durante el embarazo. La *falta de vitamina A* puede conducir a la muerte del embrión o del feto en los primeros días de la vida. Experimentalmente, han sido comprobadas por MOORE, MASON, WARKANY, distintas anomalías congénitas, cuando falta esta vitamina en la alimentación de la madre. Los más frecuentes son los defectos oculares. MOORE, distingue dos tipos de ceguera congénita: uno como consecuencia de una pseudoftalmía grave desarrollada en el feto y otro consecutivo a una constricción del nervio óptico como consecuencia de una desproporción del crecimiento del sistema nervioso central en relación con el de los huesos que le circundan. HALE, sometiendo a animales de experimentación a una dieta deficiente en vitamina A, logró una descendencia en la cual era frecuente la ceguera a causa de anoftalmía o microftalmía, pero observó otras malformaciones asociadas a las anteriores, tales como labio leporino, fisura del velo del paladar, pabellones auriculares accesorios, quistes subcutáneos y riñones defectuosos. MASON, sometiendo a ratas grávidas a una dieta carente en vitamina A, pudo comprobar la muerte precoz de algunos embriones, como consecuencia de procesos inflamatorios de la placenta; los embriones que sobrevivieron, nacieron con peso inferior al normal y algunos de ellos murieron a los pocos días del nacimiento. Este mismo autor, pudo comprobar en los embriones de perro defectos severos de las patas, cuando hubo deficiencia de vita-

mina A durante el embarazo, y en las ratas, esta misma carencia produjo microftalmía a través de varios experimentos. WARKANY, llevó a cabo una serie de experimentos al objeto de lograr la aparición de anomalías en las crías de ratas sometidas a una carencia de vitamina A durante la gestación; algunas de las crías nacieron antes de tiempo y frecuentemente con anomalías fácilmente reconocibles, principalmente, piel edematosa, malformaciones de las patas, membrana fibrosa reemplazando al vítreo en el espacio retrolenticular, hendidura de la parte inferior y posterior de la retina, iris rudimentario y falta de desarrollo de la cámara anterior y posterior.

La carencia de vitamina C, también ha sido producida en cobayas grávidas determinando en los embriones trastornos del desarrollo, pero muy rara vez, anomalías congénitas graves.

En la deficiencia de la vitamina E, se produjo degeneración vascular con retardo del desarrollo e incluso muerte o ruptura del corazón o de los grandes vasos (ADAMSTONE). También EVANS, BURR y ALTHAUSEN, y URNER, produjeron experimentalmente en los casos de carencia de vitamina E de la madre trastornos de desarrollo del embrión e incluso la muerte, debido a procesos patológicos desarrollados en la placenta. MASON, describió en embriones sometidos a esta avitaminosis hemorragias de la piel y del cerebro. En opinión de este último autor, es posible que algunas de estas lesiones atribuidas a la falta de vitamina E, sean producidas por algún otro factor coexistente con la carencia.

CRAVENS, sometiendo a hembras grávidas a una falta de biotina, pudo comprobar una mayor mortalidad de los embriones, condrodistrofia y sindactilia.

Las deficiencias de vitamina D en la madre, no han podido demostrar, de modo evidente, la existencia de un raquitismo u osteomalacia fetal. MAXWEL, ha descrito dos casos indudables de raquitismo congénito, en recién nacidos de mujeres chinas que sufrieron osteomalacia durante el embarazo, pero estos niños no presentaron malformaciones congénitas. Su autenticidad quedó demostrada por la investigación clínica y humoral, y por los hallazgos histológicos. NAESSENS, ha observado también un caso de raquitismo congénito en un niño de tres semanas de edad con signos clínicos y radiológicos positivos, y fracturas espontáneas. El autor lo atribuye al escaso bienestar, alimentación inconveniente y malas condiciones higiénicas de la vivienda de la madre. Es dudoso si este caso debe considerarse como raquitismo congénito o como una forma precozísima de la enfermedad. WARKANY, ha producido experimentalmente el raquitismo congénito en ratas, sometiendo a las madres a una dieta carente en vitamina D, pobre en fósforo y rica en calcio, y al mismo tiempo privándolas de irradiaciones ultravioleta. De este modo se produjeron incurvaciones del cúbito, radio, tibia, peroné y angulaciones anormales de las costillas. A pesar de estos estudios experimentales, la deficiencia de vitamina D en la embarazada no parece ser causa directa de malformaciones congénitas del feto.

BALFOUR y TALPAD, han señalado la posible influencia de la carencia del complejo vitamínico B como causa de alteraciones en el embrión y en el feto. El beriberi del recién nacido, se presenta en niños nacidos de madres que padecen beriberi manifiesto o latente durante los últimos meses del embarazo. El beriberi congénito solamente es posible cuando la embarazada está sometida a una avitaminosis B₁ absoluta, como en el caso referido por SOMEKAWA. Si la madre padece una discreta avitaminosis el niño puede nacer completamente bien.

La falta de riboflavina puede ser causa de procesos degenerativos del mesonefros, edema, anemia y crecimiento anormal (LEPOVSKY). ROMANOFF, ha observado también condrodistrofia y otros defectos en los embriones que sobreviven. ENGEL, llama la atención sobre las modificaciones que pueden observarse en el sistema nervioso, principalmente degeneración de las vainas de mielina.

WARKANY, ha podido comprobar que ratas gestantes sometidas a un régimen deficiente en riboflavina, pueden dar nacimiento a crías con malformaciones congénitas del esqueleto, principalmente, acortamiento de la mandíbula, radio y cúbito, tibia y peroné, de los dedos, hendidura del velo del paladar y alteraciones en los centros de osificación del esternón. El examen histológico, pudo demostrar a este autor, que las lesiones recaen sobre el tejido cartilaginoso y óseo. Éstas consisten en una falta de división en sentido longitudinal y transversal, y como consecuencia una reducción del número de los elementos que forman el esqueleto.

La administración a aquellos animales de una dieta de composición normal y de pequeñas dosis de riboflavina, evitó la presentación de malformaciones. WARKANY, también pudo comprobar por estudios histológicos, que las desviaciones del desarrollo se presentan muy precozmente, en el momento que se produce la condrosificación, es decir, alrededor del 14 ó 15 día de la vida intrauterina. En otras palabras, entre el 13 y 14 día, los embriones de ratas presentan un momento crítico en el cual la presencia o ausencia de cantidad suficiente de riboflavina, tiene una influencia decisiva en el desarrollo del embrión. Una deficiencia en riboflavina en esta época de la vida embrionaria en que algunas partes del esqueleto están sometidas a cambios muy rápidos, conduce a una falta de la transformación del mesenquima en esqueleto membranoso. Parece ser que la falta de riboflavina conduce a una carencia de enzimas fundamentales para la formación de los tejidos, por lo que queda retardado o en suspenso el proceso normal del desarrollo.

LEPOVSKY, citado por WARKANY, pudo comprobar que la falta de riboflavina en las gallinas, conduce a procesos degenerativos de los embriones como el nanismo, anemia y edema.

También la falta de manganeso en la dieta de embarazadas, puede dar lugar a fetos con debilidad congénita y mortalidad elevada. DANIELS, en estudios experimentales sobre ratas grávidas con una dieta carente en manganeso, ha logrado una descendencia con debilidad congénita y mortalidad precoz. Hallazgos semejantes han sido comprobados por NYONS y YNSKO, CASKEY

y NORRIS. La falta de hierro durante el embarazo puede dar lugar a anemia y debilidad congénita del recién nacido.

La deficiencia de cobre en la dieta de ovejas durante la gestación, puede dar lugar al nacimiento de corderos que presenten alguna anomalía y parálisis de los miembros. Estos defectos son producidos por procesos degenerativos del sistema nervioso central; la substancia blanca contiene pequeñas cavidades llenas de una materia transparente gelatinosa. INNES, atribuye estos defectos a un proceso de desmielinización semejante al que sucede en la enfermedad de SCHILDER.

La *falta de yodo* durante el embarazo, en experimentos en animales, da lugar a una descendencia con tiroides aumentado de tamaño e hiperémico y con un contenido pequeño de yodina; coincidiendo con esto los recién nacidos pueden venir al mundo con piel mixedematosa y falta de cabellos, e incluso alguna malformación cardíaca, principalmente persistencia del agujero oval. Conocido es que el cretinismo y bocio endémico son atribuidos a la falta de yodo en el agua de bebida que utiliza la embarazada. Estos niños, además de las manifestaciones propias del atiroidismo, presentan braquicefalia, defectos cerebrales, hidrocefalia, anomalías mentales, trastornos de osificación del esqueleto, anomalías de los ojos, sordera y algunas veces diplejia espástica. Todas las manifestaciones anatómicas y clínicas del bocio y cretinismo endémico, pueden evitarse mediante la administración a la embarazada de dosis convenientes de yoduro potásico.

Mucho se ha discutido la influencia que puedan tener algunas bacterias, virus y protozoos en la etiología de los defectos del desarrollo intrauterino. Esto plantea nuevamente la distinción entre desarrollo defectuoso y enfermedad embrionaria, cuyos límites son muy difíciles de poder precisar.

Factores
infecciosos y
parasitarios.

Aunque desde hace mucho tiempo se atribuía a las infecciones padecidas por la madre durante el embarazo, una gran influencia en la producción de las anomalías y malformaciones congénitas, ha sido en épocas recientes cuando han podido demostrarse clínica y experimentalmente las llamadas embriopatías producidas principalmente por virus, sobre todo por el de la rubéola.

En este capítulo de infección, inflamación y trastornos del desarrollo, debemos primeramente señalar que para que una infección deba considerarse como factor etiológico de un trastorno del desarrollo, la madre y el embrión deben padecer esta infección especialmente durante el período embrionario, es decir, dentro de los tres primeros meses del embarazo y muy particularmente en los dos primeros meses, período en el que en el hombre se produce la organogénesis. Cualquier infección padecida por el feto, es decir, después del tercer mes de edad, no es origen, habitualmente, de trastorno alguno del desarrollo, aunque es indudable la existencia de casos de infecciones fetales con repercusión en el desarrollo y producción de defectos orgánicos. Han sido descritos casos evidentes de sepsis fetal, sarampión, escarlatina y otras infecciones, que aunque pa-

decidas después del período embrionario u órgano-genético, pueden ser causa de malformaciones congénitas.

Una de las más discutidas ha sido la inflamación del corazón embrionario o fetal como causa de malformación congénita de la víscera. Hay casos descritos de indudable endocarditis y miocarditis de origen prenatal; de esto se llegó a la conclusión de que las malformaciones cardíacas pudieran ser debidas a endomiocarditis embrionaria o fetal, pero hay que advertir que estas inflamaciones acaecen en un período de la vida prenatal casi siempre muy distante de las primeras semanas de la vida intrauterina.

A propósito de esta cuestión, FARBER y HUBBARD distinguen dos grupos de anomalías congénitas del corazón. En uno de ellos incluyen las grandes desviaciones del desarrollo del corazón, tales como cambios de posición y defectos de tabique, que creen no son debidos a endocarditis. Y en el otro grupo incluyen los casos en que están afectadas principalmente las válvulas con integridad anatómica de los tabiques y relaciones normales de los grandes vasos, y que creen son debidos o consecutivos a procesos inflamatorios.

En estos últimos años parece haberse demostrado que algunas infecciones o viriasis pueden afectar durante la vida embrionaria a los tejidos del nuevo ser, especialmente a los ojos, corazón y cerebro, originándose las más distintas malformaciones congénitas, incluídas actualmente dentro del grupo de las llamadas embriopatías infecciosas.

La sífilis fetal fué considerada durante mucho tiempo como la causa más importante de las anomalías congénitas. Hay que tener en cuenta que el treponema alcanza al feto, afectando primeramente a la placenta, alrededor del quinto mes de la vida intrauterina. Es lógico, pues, que la sífilis no produzca propiamente malformación congénita en el sentido de anomalía o trastorno del desarrollo, puesto que afecta al fruto después del período órgano-genético. La sífilis, cuando afecta al feto, produce una infección generalizada y grave, cuyas manifestaciones son de sobra conocidas para insistir aquí de nuevo sobre ellas. Esto no quiere decir que la lúes no pueda intervenir de alguna manera, principalmente por mutaciones genéticas, en la patogenia de algunas anomalías congénitas, pero no hay que exagerar su papel etiológico, como en tiempos pasados se acostumbró hacer.

También la *tuberculosis* puede afectar al desarrollo normal del embrión al ser transmitido el bacilo de Koch por previas lesiones placentarias, pero el hecho es tan excepcional que no merece ser tenido en cuenta como factor etiológico importante de malformaciones.

Otras infecciones pueden actuar en el mismo sentido. GRUENWALD describe un caso semejante a los señalados por FARBER y HUBBARD, con señales de un pasado inflamatorio, en un feto nacido de aborto con atresia del óstium pulmonar, y en un recién nacido con estenosis de la mitral y de las válvulas aórticas.

GREGG, fué el primero que llamó la atención sobre las malformaciones consecutivas a una *embriopatía rubeólica*. Escribe este autor, que durante el

primer semestre del año 1941 fué sorprendido, porque observó en Sydney un gran número de *cataratas congénitas*, la mayoría de ellas bilaterales. Estas cataratas ofrecían caracteres muy semejantes y poco habituales; presentaban zonas densas centrales y opacidades periféricas, o densidad uniforme de todo el cristalino. Frecuentemente, estos niños presentaban microftalmos y nistagmos algunos meses después del nacimiento, y, no rara vez, coincidía con anomalías cardíacas y malformaciones del encéfalo.

La gran extensión y frecuencia de estas malformaciones en aquel año, le indujo a pensar a GREGG, que debía intervenir alguna infección o intoxicación producida por la madre durante el embarazo, en un momento del mismo en que se producía el desarrollo del cristalino. Teniendo en cuenta la fecha de nacimiento de los niños, pudo deducir que el comienzo del embarazo correspondió al acmé de la existencia de una epidemia de rubéola e investigando sobre la salud de las madres durante el embarazo pudo descubrir que un gran número de ellas fueron afectas de aquella enfermedad durante los dos primeros meses del mismo.

En octubre de 1941, GREGG presentó su primer estudio a la Reunión General Anual de la Sociedad Oftalmológica de Australia, basado en la observación de 78 casos de cataratas congénitas, en niños nacidos de madres que habían padecido casi todas ellas una enfermedad exantemática, que fué diagnosticada de rubéola durante los primeros meses del embarazo. Llamó a este autor la atención el que casi todos estos niños eran de talla pequeña, desnutridos y frecuentemente difíciles de alimentar.

En la mayoría de estos niños las cataratas eran de tipo central, denso; en 62 eran bilaterales, y en 16 unilaterales; 42 de ellos tenían una lesión congénita de corazón y en 11 existía microftalmía. Ulteriormente, GREGG observó tres casos de sordera congénita, cuyas madres habían tenido rubéola durante el embarazo. GREGG, llegó a pensar que el exantema padecido por la madre durante el embarazo no era una rubéola pura, sino una enfermedad infecciosa de origen viriásico semejante a la rubéola, tal vez, una forma especial de esta enfermedad, o bien que fuera una rubéola de severidad poco frecuente. Ulteriormente, se ha comprobado que incluso formas de rubéola de ligera y mediana intensidad, padecidas por la madre durante el embarazo, pueden producir malformaciones semejantes.

A la vista de los hechos dados a conocer por GREGG se constituyó en Australia del Sur un equipo de especialistas, bajo la dirección de SWAN, para poder estudiar la influencia de esta enfermedad exantemática en la producción de malformaciones congénitas. Esta comisión llegó a la conclusión de que, evidentemente, se trataba de rubéola, confirmando las anomalías congénitas descritas por GREGG, y describiendo otras nuevas, como obliteración de las vías biliares, pie varo equino y sordomudez congénita.

Son muchos los trabajos que posteriormente se han publicado sobre la embriopatía rubeoliforme. En Estados Unidos, por REESE, RONES, ERICKSON, PEREDA, GREENTHAL, ALTMANN y DINGMANN, GAMBLE, PRENDERGAST, etc. En

Inglaterra los dos primeros casos de catarata congénita, asociada a una lesión cardíaca, fueron descritos por SIMPSON. Últimamente, MARTÍN da a conocer la primera estadística inglesa.

FRANCESCHETTI, en el año 1946, da a conocer los dos primeros casos de embriopatía rubeoliforme observados en Suiza. Posteriormente presentan nuevos casos, GASSER, BAMATTER, BOURQUIN y WENGER.

La embriopatía rubeoliforme puede determinar las más variadas malformaciones, pero las más frecuentes son las oculares, las cardíacas, anomalías cráneoencefálicas y las que recaen sobre el oído interno.

Las malformaciones oculares pueden ser variadas, pero la más frecuente es la *catarata congénita* unilateral o bilateral. Se pueden observar dos tipos de cataratas: la catarata uniforme y la catarata central. La uniforme, determina una opacidad difusa del cristalino, afectando igualmente al centro que a la periferia. La central, está caracterizada por una opacidad central muy densa, mientras que la zona periférica está poco o nada afectada. Tanto una como otra forma no siempre están plenamente constituídas en el momento del nacimiento, sino que pueden evolucionar más tarde hacia una opacidad completa. El cristalino está disminuído de volumen. En la catarata central se observa una masa amorfa o esclerosa, de localización nuclear o central, que ocupa una gran parte del cristalino, ofreciendo el aspecto de una degeneración en masa y de una lesión cortical muy pronunciada en el ecuador, constituído por fibras degeneradas y separadas unas de otras por vacuolas (BOURQUIN). La catarata uniforme está constituída por una gran masa amorfa de localización anterior y posterior, englobando una serie de fibras cristalinas degeneradas (BOURQUIN).

Coincidiendo con la catarata existe, casi siempre, *microftalmía*, sobre la cual GREGG llamó la atención desde el principio. Es preciso tener en cuenta que si la microftalmía es bilateral, puede pasar inadvertida, lo mismo que si coincide con microcefalia, pues el tamaño del cráneo puede enmascararla al pensar que el tamaño del ojo es proporcionado al del perímetro cefálico.

Frecuentemente, existe *atrofia del iris*, y una coloración gris un poco oscura, como consecuencia, a veces, de una atrofia del estroma, al que acompaña una atrofia del borde pigmentario de la pupila. Existe igualmente atrofia de las fibras dilatadoras del iris y una falta de desarrollo del cuerpo ciliar.

En algunos casos ha sido descrita una *hidroftalmía congénita*, *glaucoma* y *opacidades corneales* postrubeoliformes.

En la retina, principalmente en su porción central, puede comprobarse un trastorno de la pigmentación. El pigmento está acumulado bajo la forma de pequeños montones negruzcos, redondos o irregulares, pero de pequeñas dimensiones. La *coroides* puede estar un poco atrofiada y la *papila* acostumbra estar muy vascularizada, sin modificación alguna de la coloración; las arterias y las venas retinianas no ofrecen particularidad alguna (BOURQUIN). En algún caso ha sido señalado *estenosis del canal lagrimal*, coincidiendo o no con otras lesiones oculares.

Después de las lesiones oculares, tal vez las más frecuentes son las *anomalías cardíacas*, lo que no tiene nada de particular, puesto que el desarrollo del corazón se realiza precisamente durante las primeras semanas de la vida, especialmente en el segundo mes, edad precisamente en que la embriopatía rubeoliforme determina todas estas anomalías. En general, la cardiopatía rubeoliforme corresponde a las lesiones congénitas, que no se acompañan de cianosis, y de entre éstas, las más frecuentemente comprobadas, son la *persistencia del conducto arterioso y del foramen oval, en ocasiones asociadas a comunicación interventricular*. Cuando se presentan aisladamente estas diferentes cardiopatías, la más frecuente es la persistencia del canal arterioso. La persistencia del agujero de Botal, se encuentra en 25 por 100 de los casos autopsiados, aunque clínicamente puede quedar silenciosa en muchos de ellos. Frecuentemente, se asocia a la persistencia del conducto arterioso. Las lesiones del tabique interventricular son menos frecuentes que las otras dos anomalías. Parece ser que no han sido observadas lesiones valvulares en la embriopatía rubeoliforme.

Las *malformaciones cefálicas*, afectan a las dimensiones y a la forma del cráneo, así como a la estructura del encéfalo. Se han observado repetidas veces microcefalia, desarmonía en el crecimiento entre la cara y el cráneo, e hidrocefalia de mayor o menor intensidad. En algunos casos ha sido observada braquicefalia o dolicocefalia.

Los estudios encéfalográficos y las autopsias practicadas en algunos de estos niños, han revelado distintos tipos de lesiones anatómicas: microcefalia total, agenesia del cuerpo caloso, hidrocefalia externa e interna, atrofia del cerebelo, atrofia parcial de alguno de los lóbulos cerebrales, pencefalia y pseudoquistes. Coincidiendo con estas lesiones cerebrales existen trastornos funcionales de mayor o menor importancia, tales como alteración de la conducta, anorexia mental, trastornos del sueño, distintos grados de debilidad mental, convulsiones, hemiplejías, paraplejías, etc.

También en la embriopatía rubeoliforme es muy frecuente la *sordera congénita* por lesiones del oído interno, ya que casi todos los autores están de acuerdo en reconocer la integridad del oído externo y del oído medio. Según CARRUTHER, la lesión recae sobre el órgano de Corti, en el que falta la diferenciación de las células primitivas; el octavo nervio craneal y el ganglio espinal están bien desarrollados; existe integridad en la lámina espiral ósea y de la membrana basilar; las estrías vasculares contienen relativamente pocos vasos sanguíneos; la membrana tectoria es visible, pero rudimentaria en algunos sitios y rodeada de una capa de células estriadas planas; no existía la menor huella de una membrana de REISSNER; la parte ósea y membranosa de los canales semicirculares estaba bien formada.

Desde el punto de vista clínico se distinguen dos tipos de niños: los que no perciben ruido alguno y los que son ligeramente sordos. Las sorderas parciales permiten la audición de cierto número de sonidos de tono agudo, pero no los de tono bajo y grave. Estos niños no hablan, porque no tienen capacidad

auditiva; por esto es preciso aprovechar el pequeño grado de audición que pueden tener para el aprendizaje del lenguaje.

También han sido descritos *trastornos de la erupción dentaria*. Los dientes de leche pueden aparecer al año y aun más tarde. EVANS, ha observado también la erupción prematura del primer diente permanente, hipoplasia muy pronunciada de los dientes, la mayoría de las veces localizada a dos o cuatro dientes; a veces, agenesia congénita de los incisivos; anomalías de la forma de los dientes, principalmente incisivos en forma de canino, incisivos inferiores con muescas e incisivos superiores de borde irregular y dentado, de aspecto semejante al diente de HUTCHINSON.

En cuatro casos, EVANS pudo comprobar *hipoplasia de los maxilares*, lo que puede dar lugar a estrechez de la mandíbula y falta de correspondencia de los bordes de ambos maxilares.

El mismo autor insiste también en la frecuencia con que estos niños padecen *caries dentarias* de aparición precoz y la mala calidad y resistencia del esmalte. Son frecuentes también las *gingivitis agudas*, rebeldes a toda terapéutica.

Han sido observadas *otras malformaciones viscerales* de la más distinta localización. Las *anomalías de las vías génitourinarias* parecen ser de las más frecuentes: disposición anormal del riñón y de los uréteres, esclerosis glomerular, glomérulos pequeños con capilares reemplazados por tejido hialino y fibroso (SWAN); también se han descrito hipospadias del glande, criptorquidia y ovarios quísticos.

Entre las *anomalías del aparato digestivo y de sus anejos*, han sido descritos labio leporino, fistula tráqueosofágica, estenosis hipertrófica de píloro, hernias inguinales y umbilicales.

Un caso de BOURQUIN presentaba la siguiente *malformación pulmonar*: el lóbulo superior derecho estaba dividido en dos lóbulos por una fisura horizontal, y el pulmón izquierdo presentaba un aspecto semejante al del derecho.

Diferentes autores han visto *malformaciones óseas* en las extremidades: pie valgo, pie varo equino, muñeca en bayoneta del tipo de MADELUNG, fragilidad ósea, luxación congénita de la cadera.

También llama la atención la frecuente *atonía muscular* que ofrecen estos niños, con el retraso correspondiente de las funciones estáticas.

ERICKSON, ha visto una forma de *anemia grave* en uno de estos niños malformados, y PRENDERGAST, describe una *púrpura* en uno de sus pacientes.

GURNER, observa que el *timo* de estos pacientes persiste más tiempo aumentado de tamaño que en los niños normales. El resto de las glándulas endocrinas no parecen afectadas.

Teniendo en cuenta que las lesiones principales que acompañan al *mongolismo*, se esbozan todas entre la sexta y novena semana de la vida intrauterina, nada tiene de particular que hayan sido descritos algunos casos de mongolismo en niños nacidos de madres que padecieron rubéola en este período del embarazo (INGALLS y DAVIES, GREGG, SWAN, CONTE).

Puesto que la rubéola es una enfermedad producida por un virus, hay que suponer que este tipo de embriopatía es producido por la llegada del virus al embrión a través de la placenta, que puede franquear incluso cuando se encuentra completamente intacta, de tal modo, que si una embarazada padece la enfermedad en el curso de los dos primeros meses del embarazo, el futuro feto es afecto casi inevitablemente de alguna malformación; más allá del tercer mes, fecha límite del período órganogenético, es muy raro que se presente la embriopatía postrubeoliforme. Probablemente, la malformación es producida porque el virus, al llegar a las células, se multiplica tanto más fácilmente cuanto éstas son más jóvenes y de crecimiento más activo; las células tisulares, en su contacto, se tumefactan y se inhiben en su capacidad de multiplicación y de diferenciación. También es posible que el virus se localice primitivamente sobre el corazón y el sistema vascular embrionario, determinando secundariamente alteraciones patológicas en los tejidos como resultado de trastornos nutritivos consecutivos a los daños de los capilares (WARKANY).

Al igual que la rubéola, otras *viriasis* son capaces de producir trastornos del desarrollo en el embrión. En niños nacidos de madres que han padecido *gripe* durante su embarazo, han sido descritas anomalías cerebrales, cardíacas y catarata congénita. En la *varicela*, se han observado distintas malformaciones, tales como hidrocefalia, aplasia cerebral, criptorquidia y anomalías cardíacas. En la *parotiditis epidémica*, se han visto casos de catarata congénita e imperforación de ano. En el *sarampión*, se han comprobado anomalías cardíacas congénitas, estenosis del píloro y obstrucción del canal lagrimal.

Las malformaciones producidas por todas estas *viriasis*, ofrecen la particularidad de no ser tan constantes ni frecuentes como en el caso de la rubéola. Además, son más simples, menos complejas y profundas, correspondiendo a trastornos del desarrollo acaecidos durante el período fetal; es decir, que se trataría más bien de *fetopatías* que de embriopatías.

En la *toxoplasmosis*, se han comprobado repetidas veces malformaciones congénitas, casi siempre del mismo tipo y localización. Las lesiones predominantes son las del sistema nervioso central, en donde la proliferación y multiplicación de los toxoplasmas da lugar a focos múltiples de necrosis, que varían de tamaño, desde pequeños focos microscópicos hasta de varios centímetros. Macroscópicamente, tienen un color amarillento y su consistencia es blanda; su aspecto es deprimido, quístico o cavitario (BAMATTER). En un principio, los toxoplasmas se multiplican dentro de las células y no provocan reacción inflamatoria, mientras que las membranas de las mismas permanecen íntegras; posteriormente, se produce una necrosis, que termina en calcificación. Otras veces, las lesiones ofrecen un aspecto granulomatoso, bajo la forma de granulomas miliares, formados de acúmulos de células epiteliales. En la vecindad de los tejidos inflamados y en las zonas necróticas, se encuentran parásitos libres e intracelulares.

En el feto, la necrosis del epéndimo y la reacción inflamatoria consiguiente, pueden dar lugar a la oclusión de alguno de los ventrículos o conductos y pro-

ducir hidrocéfalo interno. La calcificación de los focos necróticos puede ser solamente visible microscópicamente, por no tener la suficiente extensión para diagnosticarse por examen radiológico.

En los ojos, las lesiones consisten en pequeñas áreas de degeneración y necrosis de la retina, asociadas a una reacción inflamatoria, la cual se extiende a la coroides y algunas veces a la cámara posterior. También pueden encontrarse gránulos de pigmento y células pigmentadas disgregadas.

Ocasionalmente, se han encontrado lesiones focales conteniendo toxoplasmas, en los pulmones, corazón y suprarrenales; colecciones de parásitos, sin reacción inflamatoria, han sido comprobados en los músculos y en la grasa subcutánea. En el pulmón, se ha observado una neumonía típica, cuyos rasgos fundamentales son semejantes a los de una neumonitis intersticial, caracterizada por la presencia de pequeñas áreas de induración, consistentes en tejido conectivo, proliferante, rodeado de células alveolares, alguna de las cuales contienen toxoplasmas.

Las manifestaciones clínicas de la enfermedad, son las correspondientes a una encéfalomiелitis congénita, con hidrocefalia o microcefalia, calcificaciones cerebrales y trastornos psicomotores, a las que se añaden microftalmos y enoftalmos, persistencia de la membrana pupilar y coriorretinitis.

Los toxoplasmas llegan al feto a través de la placenta, como lo demuestra la existencia de anticuerpos neutralizantes en la madre, aunque ella no haya padecido la enfermedad. Esto significa la infección latente de la madre, aunque carezca de manifestaciones clínicas de esta parasitosis. Es interesante consignar que madres portadoras de parásitos pueden tener hijos sanos en partos anteriores o posteriores a los enfermos, aunque hay casos descritos de toxoplasmosis familiar. Ignoramos en virtud de qué influencias pueden movilizarse los toxoplasmas acantonados en el organismo de la madre, para que solamente en alguno de sus hijos puedan llegar a producir estas malformaciones congénitas.

Las anomalías producidas por los toxoplasmas no son la consecuencia de una detención del desarrollo durante el período organogénico de la vida embrionaria. Se trata, más bien, de una enfermedad fetal que produce destrucciones de ciertos tejidos, dando lugar a anomalías congénitas, de aspecto anatómico semejante a las producidas por enfermedades padecidas durante la vida extrauterina cuando se localizan en los mismos órganos.

Factores
químicos.
Temperatura
del ambiente

Desde el punto de vista experimental, ha sido estudiada por distintos autores la influencia de ciertos productos químicos sobre el desarrollo del embrión y su papel en la génesis de las malformaciones congénitas. WELLER, administrando *acetona* y *ácido butírico*, llegó a producir experimentalmente malformaciones de los oídos, de la boca, del sistema nervioso central, del corazón y vasos sanguíneos. La malformación más frecuente e importante producida por

este medio fué la ciclopia. No se conoce caso alguno de malformación congénita, en el embrión humano, producida por intoxicación por acetona.

Del mismo modo, STOCKARD, pudo producir ciclopia y otras anomalías congénitas, mediante el uso de las *sales de magnesio*.

Las sales de *litio*, han sido utilizadas por CLENDON, LEHMANN, COHEN, con objeto de producir anomalías del desarrollo en los anfibios, logrando malformaciones de los ojos, anomalías cardíacas, ciclopia, anoftalmos y microftalmos.

Efectos semejantes han sido logrados mediante el uso de soluciones concentradas de *cloruro sódico, alcohol, dinitrofenol, etc.*

STOCKARD y colaboradores, sometieron a cobayas a dosis crecientes de alcohol, pudiendo comprobar en la descendencia una inferioridad hereditaria de la que resultaba un número reducido de crías y muerte precoz de algunas de ellas.

Sobre el embrión de pollo, CANAT y OPIE, han estudiado la acción de la inyección de *tinta china*, logrando producir en embriones de tres a cinco días reacciones celulares con proliferación y fagocitosis ulterior. Otros autores, han utilizado la *colchicina* aplicada en determinadas partes del embrión, produciendo anomalías del desarrollo de los miembros y del tubo neural (PAFF, LALLEMABD, GABRIEL). La inyección de una *solución Ringer* dentro del huevo, produce en el embrión de pollo, un aumento de la mortalidad prenatal (LANDAUER).

La inyección de *toxina tetánica*, llevada a cabo por GRAY y WORTHING, produjo inhibición del desarrollo del sistema nervioso central y de la cabeza del embrión.

El ejemplo más demostrativo de la influencia química sobre el desarrollo del embrión, es la llamada *enfermedad alcalina*, que se observó durante algún tiempo en pollos y gallinas de las granjas de algunas regiones de Norteamérica, en particular en algunos distritos del sur de Dakota. Se ha llegado a comprobar que esta enfermedad fué producida por una intoxicación como consecuencia de la alimentación de las aves con plantas que contenían *selenio*. Las gallinas y pollos alimentados con estas plantas no eran muy influenciados, pero los embriones de pollo mostraban malformaciones importantes de los ojos, del cerebro, de las alas y de las extremidades. Semejantes malformaciones fueron producidas por FRANKE, por inyección de sales de selenio dentro del huevo. Este mismo autor, alimentando ratas con productos que contenían selenio, pudo comprobar un crecimiento defectuoso y una disminución en su poder reproductor, pero no observó malformación alguna en la descendencia.

Efectos semejantes a los producidos por la inyección de selenio dentro del huevo, pueden ser originados por el *éter, alcohol y sales de magnesio, arsénico, clorina y plomo*.

En el hombre, es conocida la influencia perniciosa de ciertos productos que actúan como tóxicos. El *alcohol etílico*, tiene una especial actividad por los órganos glandulares. Su uso prolongado, puede dar lugar a una completa incapacidad de procreación, tanto en el hombre como en la mujer. El alcohol ingeri-

do con exceso por la mujer embarazada, puede pasar al feto y comprobarse que la proporción de dicho tóxico en la sangre de la madre y del feto, es exactamente igual. La perniciosa influencia del alcohol, se traduce unas veces por la esterilidad, y otras por la frecuencia de abortos, partos prematuros, recién nacidos muertos, y, en ocasiones, por el nacimiento de seres tarados, afectos de deformidades congénitas, inmaduros con tendencia a padecer distrofia, epilépticos, retrasados mentales, idiotas etc. BECZOLA, presenta una curiosa estadística, sobre 9.000 idiotas, en la que se pretende demostrar que 7.000 de ellos fueron engendrados en día de francachela. BOURNEVILLE, entre 2.891 epilépticos, pudo averiguar que 371 de ellos fueron engendrados en estado de embriaguez. STOCKARD y CRAIG, sostienen que el hombre alcohólico es estéril en un 58 por 100 de los casos; en 22 por 100 los hijos nacen muertos, y un 20 por 100 de los nacidos vivos, son enfermos y malformados. Si, por el contrario, es la mujer la que padece alcoholismo, es estéril un 20 por 100 de las veces; los nacidos muertos llegan a un 25 por 100, y los niños nacidos normales hasta un 50 por 100.

La tolerancia del feto a la *morfina*, parece ser bastante amplia (PÉHU). De todos modos, han sido descritas algunas observaciones de niños nacidos de padres morfínomanos, en las que se demuestra el pernicioso efecto de aquella droga, especialmente cuando es la madre la que sufre esta toxicomanía. Aunque la mujer morfínomana pueda tener embarazos normales y dar a luz hijos sanos, es relativamente frecuente que la gestación se interrumpa precozmente por la muerte del feto, o que el recién nacido venga al mundo a término, pero presentando los síntomas propios de intoxicación, o que nazca prematuramente con signos de inmadurez, y, ulteriormente, ofrezca manifestaciones de inferioridad orgánica y funcional.

El *plomo*, puede pasar de la madre al feto a través de la placenta y producir en él ciertas alteraciones importantes. Cobayas sometidos a envenenamiento por el plomo, tuvieron crías con un peso reducido al nacimiento; algunas de ellas morían muy precozmente, durante la primera semana de la vida postnatal, y otras ofrecían un retardo general del desarrollo. Al suspender la administración de plomo, los nuevos embarazos y la descendencia fué completamente normal (WELLER). Generalmente, en la especie humana, la intoxicación de la madre, es debida al uso de polvos o pomadas que llevan plomo, o por la ingestión de agua que lo contenga, o por la inhalación de vapores o polvo de residuos de este metal. El plomo absorbido, pasa en su mayor parte a la circulación general y se deposita en los huesos, cerebro, hígado, riñón y páncreas, dando lugar a distintas manifestaciones que pueden ser visibles ya en el momento del nacimiento.

Recientemente ha sido probada la influencia de ciertas drogas que habitualmente se utilizan en el tratamiento de diferentes enfermedades del hombre. SPEERT, inyectó *sulfanilamida* en ratas gestantes, pudiendo comprobar que su administración prolongada producía un aumento de la mortalidad antes y después del nacimiento, así como dificultad en el desarrollo o crecimiento postnatal, pero no parece que observó malformaciones congénitas de las crías.

La administración de *penicilina* a ratas grávidas (GREENE) y de *tiourea*, (GOLDSLITH), no produjeron alteraciones importantes en el feto; únicamente en los embriones procedentes de las inyectadas con *tiourea*, pudo comprobarse algunas alteraciones histológicas propias de este tratamiento. LEHNERDT, administró a conejas preñadas compuestos de *estroncio*, llegando a producir una enfermedad parecida al raquitismo por reemplazamiento, en los huesos del feto, de las sales de calcio por *estroncio*.

La administración a ratas de una dieta con el 25 por 100 de *galactosa*, produjo cataratas en el embrión, semejantes a las cataratas por *galactosa* de la vida postnatal.

Los *arsenicales*, utilizados en el tratamiento antisifilítico de la mujer embarazada, pueden pasar al feto y producirle algunos trastornos del desarrollo.

De menor importancia que todos los factores hasta ahora estudiados, debe considerarse la *concentración de oxígeno y de óxido de carbono* en el medio ambiente en que se desarrolla el embrión; tanto el aumento como la disminución, que traspase de ciertos límites, puede conducir a una desviación del desarrollo. ROMANOFF, pudo comprobar que la incubación de huevos de gallina se verifica normalmente con una concentración de óxido de carbono superior a 0,4 por 100, pero si la concentración sobrepasa el 1 por 100, con una reducción simultánea de oxígeno, se produce la muerte del embrión, desarrollo escaso o malformaciones congénitas. GALLERA, pudo comprobar *platinuria* de los embriones procedentes de huevos en los que se dificultan los cambios de gas cubriendo la cáscara con una capa de cera. BYERLY, en embriones expuestos a dificultades del cambio gaseoso, pudo comprobar dilatación de los vasos sanguíneos y destrucción de tejidos en algunas regiones, experiencia que ha podido comprobar GRUENWALD en embriones que habían estado sometidos a *anoxia*. Los efectos de esta *anoxia*, por dificultad circulatoria, parecen recaer principalmente sobre el tejido nervioso y el ojo izquierdo. El examen de embriones de pollo desarrollados en condiciones desfavorables, permitieron comprobar a GRUENWALD que el ojo izquierdo se retrasa temporalmente en su desarrollo, condición que dura solamente mientras la cabeza gira hacia un lado y termina cuando la circulación efectiva queda establecida, lo que según el autor está de acuerdo con la presunción de *anoxia transitoria* del ojo izquierdo.

La *anoxia* representa escaso papel en el origen de las malformaciones del hombre. No obstante, ha sido descrito algún caso de intoxicación por óxido de carbono de la madre que repercutió sobre el feto produciendo alteraciones sobre el cuerpo estriado y el tálamo (MARESCH). Por último, la *anoxia pasajera* del feto en los últimos momentos del embarazo, da lugar a la iniciación de los primeros movimientos respiratorios y a la inspiración del líquido amniótico. Como consecuencia de esta *anoxia*, pueden producirse alteraciones cerebrales importantes que en ocasiones conducen a defectos funcionales de tipo intelectual o motor. Por otra parte, la inspiración de líquido amniótico, puede dar lugar a *neumonías* que ponen en peligro la vida del feto.

La temperatura del ambiente en el cual se desarrolla el embrión, también puede tener cierta influencia patológica y dar lugar a malformaciones congénitas en el hombre (PETERSEN). DANFORTH, ha sometido a embriones de pollo a temperaturas anormales de incubación, pudiendo comprobar desviaciones y defectos estructurales de distinto tipo. STURKIE, LANDAUER, han podido modificar la evolución de algunas malformaciones hereditarias alterando la temperatura ambiental en que se desarrollaban embriones de pollo. Parece lógico pensar que las modificaciones de temperatura en que se desarrolla el embrión, también tenga alguna importancia en la génesis de las anomalías humanas.

Factores
endocrinos.

Un aspecto importante a considerar es la relación que pueda existir entre el defectuoso funcionamiento de las glándulas endocrinas de la madre y del feto y la presentación de malformaciones congénitas. Desde GLEY se aceptan dos tipos de sustancias activas: las *hormonas* propiamente dichas que controlan la actividad funcional y las *hormozonas* que tienen bajo su dirección todos los procesos relacionados con la morfogénesis. Parece lógico pensar que ciertas alteraciones funcionales de las hormozonas puedan llegar a afectar el desarrollo del embrión.

Desde antiguo, ha sido investigada la correlación endocrina entre la madre y el feto. A estas relaciones han sido atribuidos algunos de los fenómenos o signos clínicos que puede presentar el niño recién nacido, tales como la tumefacción de las glándulas mamarias, el hidrocele bilateral, la hipertrofia de la próstata, las hemorragias vaginales, la hiperplasia de las células intersticiales del testículo, etc., fenómenos que fueron incluidos por HALBAN dentro del grupo de las reacciones hormonales del embarazo.

Existen muchos ejemplos de esta correlación entre las glándulas endocrinas y el desarrollo orgánico del embrión. En los monstruos anencéfalos y en la hidrocefalia congénita ha sido comprobada repetidamente atrofia de la *cor-texa suprarrenal*. Se ignora si esta acción se establece directamente o por intermedio de una hipoplasia e hipofunción de la hipófisis, ya que tanto en esta glándula como en la base del cerebro se pueden encontrar alteraciones anatómicas importantes.

Conocidas son las relaciones existentes entre la *deficiencia del tiroides fetal* y ciertos defectos del desarrollo cerebral y mental de los niños portadores de hipoplasia o aplasia del tiroides. Algunos nanismos hereditarios, manifiestos ya en el momento del nacimiento, se ha sospechado que guardan relación con hipoplasia e hipofunción de la *hipófisis*; en algunas ocasiones, incluso existe un carácter hereditario, puesto que enanos hipofisarios pueden dar lugar a una descendencia igualmente enana.

De la mayor importancia es la *influencia endocrina de las sustancias androgénicas y estrogénicas sobre el desarrollo del embrión*, muy especialmente en lo que se refiere a las anomalías de tipo intersexual. Actualmente parece poderse afirmar, que las gonadas del embrión no son activas funcionalmente

hasta que el tracto genital está bien diferenciado en su sexo, como parece demostrarlo que en los casos de ausencia congénita de las gonadas los caracteres genitales están diferenciados en la dirección de uno u otro sexo. Conocida es la acción gonadotrópica de la hormona de la hipófisis ya que estimula a las glándulas sexuales para segregar hormonas.

Es interesante consignar las experiencias llevadas a cabo en gran número de vertebrados, según las cuales los órganos genitales y ciertas características de la sexualidad pueden transformarse, hasta cierto punto, en los del sexo contrario mediante la administración adecuada al embrión de estrógenos o andrógenos. En este sentido es posible llevar a cabo experimentalmente la feminización de embriones machos de pollo por la administración de estrógenos; los conductos de MÜLLER son estimulados e inhibido el descenso de los testículos; la próstata no está bien formada; las mamas están desarrolladas; los conductos de WOLFF y sus derivados son inhibidos en su desarrollo. Un tipo semejante de desviación sexual de pseudohermafrodita puede encontrarse en el hombre, caracterizado por la existencia de testículo y caracteres sexuales secundarios de tipo femenino. En opinión de WITSCHI, esta intersexualidad probablemente es el resultado de un influjo anormal de estrógenos maternos sobre el feto, los cuales interfieren el desarrollo normal prenatal del niño. Si el embrión es hembra, la administración de estrógenos produce agrandamiento del útero y desarrollo precoz de las mamas, pero, paradójicamente, los conductos de WOLFF persisten y los órganos derivados del seno urogenital y los genitales externos están deformados.

La administración de andrógenos inhibe la diferenciación sexual femenina en los embriones hembras e incluso estimula el desarrollo de las caracteres sexuales de tipo masculino. Los ovarios conservan su estructura, pero la situación es más baja recordando a la de los testículos; se desarrollan igualmente el útero y la vagina, pero existen vestigios de próstata, epidídimo, vasos deferentes, vesículas seminales y la uretra y el pene son de tipo masculino. Se trata, por consiguiente, de un tipo intersexual semejante al pseudohermafrodita de las niñas con síndrome adrenogenital. Por el contrario, la administración de andrógenos, produce efectos muy escasos en el embrión macho.

Por la intervención de todos estos factores hormonales, pueden ser explicados ciertos fenómenos de intersexualidad de tipo genético.

De acción semejante serían ciertas *substancias producidas por la corteza cerebral y la médula*, de influencia sobre el desarrollo de las células germinales femeninas y masculinas, respectivamente (WITSCHI). Sea por último mencionado, que algunos tumores de la cortical suprarrenal y ciertas hiperplasias de la misma, sin característica histológica específica, pueden masculinizar a los embriones de sexo femenino, fenómeno que desaparece tan pronto como se extirpa el exceso de tejido suprarrenal, excepto si su acción ha sido tan precoz que ha producido cambios irreversibles sobre el embrión. También recordamos a este propósito, la influencia que tienen sobre el desarrollo de la sexualidad los tumores de los testículos y de los ovarios.

Mención especial merece el estudio de la influencia que tiene la *diabetes de la madre*, sobre la presentación de algunas anomalías congénitas ya que recientemente ha sido reconocida como una de las causas de diferentes desviaciones orgánicas y funcionales en el feto y en el recién nacido. ALLEN y MILLER, han comprobado que iguales anomalías pueden presentar los fetos y recién nacidos de *embarazadas prediabéticas*, hasta quince o veinte años antes de presentarse la enfermedad. Por otra parte, LANDAUER ha producido alteraciones congénitas de la columna vertebral mediante la inyección de insulina en el huevo de gallina, y CARRUTHERS inyectando insulina a conejas grávidas produjo abortos y crías de peso inferior al normal.

La causa de todas estas alteraciones, ha sido diferentemente interpretada, y todavía no esclarecida. Es posible, como piensan WHITE, MILLER, SMITH, que se trate de una consecuencia de los trastornos metabólicos y disturbios endocrinos de la mujer diabética durante el embarazo, lo que daría lugar a una desviación de las normales funciones del feto, y con ello a una desviación patológica del crecimiento. Un ejemplo de aquellos trastornos, lo constituye la frecuente comprobación de una cifra elevada de estrina y de prolán en el suero sanguíneo de la embarazada diabética. Hay que tener en cuenta también, la posible intervención de otras glándulas endocrinas, además del páncreas. Hay que tener en cuenta que el metabolismo de los hidratos de carbono es intervenido por la función de la corteza suprarrenal y del lóbulo anterior de la hipófisis, lo que ha atraído la atención sobre el posible papel de algunas hormonas segregadas por estas glándulas como factor etiológico de las anomalías que pueda presentar el feto nacido de madre diabética.

Entre las *modificaciones que deben destacarse*, además de la mayor mortalidad fetal y neonatal y la asfixia neonatorum, son: el peso elevado en el momento del nacimiento, la hipoglucemia neonatorum, aumento del tamaño del corazón, ciertas alteraciones viscerales, la mayor frecuencia de malformaciones congénitas y la presencia de focos de eritropoyesis anormal en ciertas vísceras.

Anteriormente a la era insulínica, la mortalidad fetal y neonatal, era aproximadamente, de 50-60 por 100. En la actualidad, depende del tratamiento más o menos riguroso que se haya llevado durante el embarazo, pero, de todos modos, no es inferior a 7-10 por 100. ALLEN, ha comprobado que esta mayor mortalidad fetal y neonatal se presenta, como hemos dicho, ya antes de que aparezca la diabetes, es decir, que puede ser una manifestación de prediabetes materna. MILLER, ha visto que esta mayor mortalidad, puede observarse hasta quince años antes del comienzo de la diabetes materna. HERZSTEIN y DOLEER, han publicado unas cifras concluyentes sobre este particular, de las que puede deducirse, que la mayor mortalidad fetal y neonatal, es durante los cinco años que preceden a la presentación de la diabetes. El número de fetos nacidos muertos o niños fallecidos en los primeros días de la vida, va disminuyendo a medida que aumenta el número de años que preceden a la presentación de la enfermedad.

Tres eventualidades pueden presentarse según DUNCAN: muerte del feto y su expulsión en los primeros meses del embarazo; feto nacido muerto pero a término; feto nacido muerto, con maceración, por desarrollo excesivo.

La mayor mortalidad fetal y neonatal ha sido culpada por WHITE, SMITH y HURWITZ, a una deficiencia de producción de hormonas esteroides por la placenta durante la diabetes. Mediante el empleo de estrógenos y progesterona en la última mitad de todo embarazo complicado por diabetes, han conseguido WHITE y HUNT un descenso del número de muertes fetales.

El peso elevado de los recién nacidos de madres diabéticas ha sido comprobado por diferentes autores. MILLER, en un estudio muy detenido, ha concluido que el aumento de peso puede observarse en niños nacidos de madres en estado prediabético, durante mucho antes de presentar la enfermedad y que es tanto mayor a medida que los embarazos son más próximos al comienzo de la diabetes. Según los datos recogidos ninguno de los recién nacidos de madres diabéticas pesó menos de 2.500 grs.; incluyendo los prematuros y gemelos, muchos de ellos pesaron más de 5 kilogramos y algunos hasta 5,5 kilogramos. Este aumento del peso pudiera ser debido a la acción de la hormona hipofisaria del crecimiento, ya que el mayor volumen y peso de las vísceras, que también se ha comprobado en estos niños, se han tratado de equiparar al que se ve en los enfermos con acromegalia. YOUNG, ha demostrado mediante estudios experimentales en animales, que la inyección de grandes cantidades de extracto pituitario en perras gestantes, producía un aumento del crecimiento en los cachorros. Para WILDER, es motivado por el defectuoso estado de nutrición de la madre mientras que otros autores piensan que es una consecuencia de la hiperglucemia materna.

La hipoglucemia de estos recién nacidos ha sido considerada como una consecuencia del hiperinsulinismo neonatorum debido a una hipertrofia e hiperactividad de los islotes de LANGERHANS incitados a una exagerada hiperplasia e hiperfunción por la hiperglucemia materna durante el embarazo.

HURWITZ, IRVING, fueron los primeros en comprobar el aumento de tamaño del corazón de estos niños y su mayor riqueza en glucógeno. Según ellos el volumen disminuye gradualmente, y a los dos o tres meses puede ofrecer un tamaño completamente normal. También han sido comprobadas ciertas alteraciones en las glándulas endocrinas del feto y del recién nacido. MILLER y JOHNSON, SCHRETTER, OKKELS, han comprobado un aumento de tamaño y peso de las glándulas suprarrenales y un mayor número de elementos eosinófilos en el lóbulo anterior de la hipófisis. SMYTH y BENNER han observado una hiperplasia de los órganos sexuales en los niños.

Igualmente ha sido comprobada una eritropoyesis anormal en diferentes vísceras principalmente en el hígado y el bazo. Pero estos niños, al contrario de los afectos de eritroblastosis, no presentan ictericia grave ni anemia. MACLIN, no ha podido comprobar un aumento de hemosiderina en el hígado de los niños nacidos de madres diabéticas y prediabéticas, como contraste con los que ofrecen incompatibilidades Rh. Por otra parte, MILLER y WILSON han

estudiado el factor Rh en la madre diabética y en sus hijos, y no han visto variaciones en comparación con lo que sucede normalmente. A pesar de todo, sospecha que las relaciones entre el feto y la embarazada diabética pueden crear un estado semejante al que sucede en el caso de la eritroblastosis fetal.

Otra de las particularidades de los recién nacidos de madres diabéticas es la mayor frecuencia con que en ellos se presentan malformaciones congénitas. Según JOSLIN y WHITE, de 208 niños nacidos de madres diabéticas, presentaron anomalías congénitas el 3,4 por 100, lo que representa casi el doble de lo que se observa en general. SKIPPER, encontró un 3 por 100 de defectos congénitos en un grupo de 118 niños de madres diabéticas. HURWITZ e IRVING, en un grupo de 53 niños comprobaron tres casos de malformaciones congénitas incompatibles con la vida. JOSLIN y colaboradores, llaman también la atención sobre la frecuencia de defectos congénitos en niños de madres diabéticas y encuentran 4 entre un grupo de 51. Otros muchos autores han hecho las mismas observaciones.

De una tabla tomada de GEORGE W. CORNER se presentan con mayor frecuencia las siguientes malformaciones: agenesia de las vías biliares, vagina tabicada, hipoplasia del húmero y fémur, agenesia del fémur y peroné, sindactilia, agenesia de vértebras y costillas, sacralización de la 4.^a y 5.^a vértebras lumbares, agenesia renal, uréter doble, incompleto desarrollo del uréter, hidrouréter, hidronefrosis, cardiopatías congénitas, hipoplasia de la aorta, válvula pulmonar bicúspide, anencefalia, membranas pupilares persistentes.

MILLER, citado por WARKANY, en autopsia practicada en 19 niños nacidos de madres diabéticas, encontró anomalías congénitas en 7; en una, labio leporino, agenesia de la vesícula biliar, útero y vagina tabicado, agenesia del fémur y peroné izquierdo, sindactilia; en otro, uréter doble, hidrouréter e hidronefrosis; en un tercero, corazón bilocular e hipoplasia de la aorta; en otro, válvula pulmonar bicúspide; en otro, anencefalia; en uno de ellos, agenesia de los riñones, uréteres y vejiga, y en otro membrana pupilar persistente. Este trabajo de MILLER, demuestra la mayor frecuencia de los defectos congénitos de estos niños, cuando se practica la autopsia detenidamente.

Es interesante tener en cuenta el papel que representa la diabetes y pre-diabetes en la etiología de las malformaciones congénitas en general, para vigilar a las embarazadas en este sentido y poder regularizar el metabolismo de los hidratos de carbono mediante la cura dietética adecuada y el tratamiento continuo con insulina, con lo cual todos los defectos que hemos analizado pueden evitarse en gran parte.

Factores
nerviosos.

Existe entre los patólogos actuales un grupo que pretende relacionar las anomalías congénitas con una alteración primitiva de algún centro localizado en el sistema nervioso central. La opinión de cada uno de estos autores, ha sido recopilada por MARAÑÓN y RICHET en su libro *Estudios de fisiopatología hipofisaria*.

En opinión de MARAÑÓN y RICHET, fué BABÉS quien primero llamó la atención sobre posibles relaciones entre la polidactilia y *alteraciones de la base del encéfalo*, particularmente localizadas en la base del cerebro y en la hipófisis, por lo que supuso este autor que «en la base encefálica existe un centro particular en relación íntima con las cuatro extremidades y cuya alteración en la época embrionaria primitiva determina una transformación de los cuatro miembros, en el sentido de un exceso, de un defecto o de una modificación que puede dar al organismo ciertos caracteres de otra raza o de otra especie».

APERT atribuyó algunos casos de acrocéfalosindactilia a una hipoplasia de la base del encéfalo y pensó que pudiera haber una relación trófica entre esta región y el desarrollo de las extremidades. BIEDL atribuyó el síndrome de LAURENCE-BARDET a una compresión del tallo pituitario por el hueso esfenoideal previamente alterado.

Otros autores, como DEBRÉ, PESME y HIRTZ, han relacionado algunas anomalías congénitas y trastornos del crecimiento con *alteraciones acaecidas en la región hipófisodiencefálica*.

De entre todas estas sugerencias, en parte comprobadas clínica y anatómicamente, debemos destacar el concepto de MARAÑÓN y RICHET, según los cuales, las anomalías congénitas se producirían «por alteración de un determinado territorio del embrión, del que dependería la armonía morfológica y, por lo tanto, funcional, del futuro ser; de un verdadero centro eutrófico». Los datos clínicos por ellos recogidos y algunas comprobaciones anatomopatológicas, les induce a admitir «que ese centro puede ser el hipotálamo». Y añaden estos autores, en la región hipófisohipotalámica existe un grupo de centros encargados de funciones trofocinéticas eutróficas, llamadas así por ROUSSY y MONSINGER, a cuyo cargo están una serie de «actividades vegetativas, incluso las del crecimiento global y el crecimiento de cada grupo de tejidos». En opinión de MARAÑÓN y RICHET, la presencia de síntomas endocrinos o más exactamente de síntomas hipofisarios de un gran número de casos de anomalías congénitas, es una demostración más de su hipótesis, es decir, de que en la región hipófisohipotalámica, reside un centro eutrófico, cuya lesión en la vida embrionaria daría lugar, a la vez, a malformaciones congénitas y a síntomas hipofisarios.

Respecto al mecanismo o causa que produce la lesión de este centro eutrófico, es distinto para los casos de anomalías congénitas que para los de anomalías adquiridas. En las primeras, admite una alteración constitucional de esta región hipófisohipotalámica, alteración que se transmitiría hereditariamente, por el mecanismo cromosomal habitual. Las anomalías adquiridas serían producidas por la acción de infecciones, intoxicaciones o traumatismos, actuando sobre ese centro eutrófico hipófisohipotalámico del embrión.

En su estudio, MARAÑÓN y RICHET llegan a la conclusión tajante y expresiva, «que la teratología es la patología del bloque hipófisohipotalámico embriionario».

Esta teoría de MARAÑÓN y RICHET, interesante y sugestiva, es probablemente cierta para la explicación de algunas de las malformaciones congénitas.

Evidentemente han sido comprobadas lesiones anatómicas de esta región en algunos anencéfalos e hidrocefalos en los que al mismo tiempo existían otras anomalías congénitas, pero es obligado aceptar que en muchas malformaciones no se encuentran alteraciones de la región hipófisohipotalámica, aunque, como dicen aquellos autores, todavía se conoce mal la fina estructura de los centros diencefálicos y, por consiguiente, sus alteraciones patológicas. De todos modos, la estructura anatómica e histológica de esta región es suficientemente conocida para que un estudio macroscópico e histológico de un caso determinado permita llegar a conclusiones decisivas.

Dentro de este grupo de factores nerviosos son incluidos también, los *estados psíquicos* de la mujer embarazada y su influencia sobre el desarrollo del nuevo ser. Según algunos autores, entre nosotros GUBERN SALISACHS, conceden alguna importancia a todo trauma psíquico que pueda sufrir la madre durante el embarazo, por la repercusión organogénica y morfogenética que pueda tener sobre el embrión y el feto. La anormalidad psíquica podría influir, en virtud de ciertas modificaciones humorales y neurovegetativas, sobre el desarrollo del embrión y del feto. De todos los casos referidos por GUBERN SALISACHS, tal vez el más significativo es el siguiente: «Una mujer, al sacar la bombilla de un portalámparas, sufre una descarga eléctrica de varios minutos de duración. Durante la mencionada descarga y debido a la acción de la corriente eléctrica, queda adherido al portalámparas el dedo índice derecho, resultando vanos todos los esfuerzos para retirarlo. Luego la mujer se desmaya. A los pocos días, no pudo precisar exactamente, tiene una falta. Llegado el término del embarazo, nace una niña, con ausencia del meñique e índice derecho. La ausencia de este último llama aun más la atención, ya que el pulgar y el medio son completamente normales. La nieta de la que sufrió el trauma psíquico presenta, al nacer, un mielomeningocele y una hidrocefalia». Este último dato basta para sospechar la existencia de alguna anormalidad genética y cromosomal.

Evidentemente que el estado psíquico de la mujer embarazada puede tener alguna influencia sobre el desarrollo del embrión y del feto, pero hay que ser muy cauto en la interpretación de estos hechos, ya que existen malformaciones hereditarias que saltan varias generaciones, y, además, es muy difícil poder excluir algún otro factor externo que haya podido actuar, por sí mismo o juntamente con el estado psíquico anormal,

Factores
mecánicos.

Durante mucho tiempo fueron inculpadas casi todas las malformaciones congénitas a compresiones mecánicas actuantes sobre la superficie exterior del embrión y del feto. Actualmente, al ser mejor conocidos todos los factores exógenos determinantes de estas anomalías, el papel de los agentes mecánicos ha disminuído de importancia.

La *posición defectuosa del feto dentro del claustro materno*, evidentemente puede ser origen de ciertas malformaciones, que pueden o no desaparecer durante la vida extrauterina. BALLANTYNE, atribuye algunas deformaciones de la

pared del tórax a la presión ejercida por el brazo fetal durante la vida intrauterina. CAFFEY, atribuye la incurvación congénita de las diáfisis de los huesos largos a un efecto compresivo de los miembros y a cierta estrechez del útero. CHAPPLE, culpa a la posición anormal intrauterina del feto ciertas formas ligeras de desviación o subluxación del maxilar inferior. Según KAWALEK y NASSAU estas formas de luxación del maxilar, casi siempre son transitorias y salvo raras excepciones, de origen obstétrico.

Algunas formas de luxación congénita de la rodilla, de pie varo equino, pie talus, manos varas o valgas, luxación del codo y torticollis congénito pueden ser también atribuidas a factores compresivos. En todos estos casos se trata de malformaciones sin aplasia local, por lo cual casi siempre son fácilmente reducibles en el momento del nacimiento y a lo sumo necesitan de tratamiento ortopédico durante las primeras semanas de la vida.

Al embarazo *extrauterino* también se le ha concedido cierta importancia en la patogenia de algunas malformaciones, al pensar que la situación anormal del feto podría determinar una estrechez de espacio y con ello la intervención de factores mecánicos anormales. Según WINCKEL, el 50 por 100 de los niños nacidos de embarazo ectópico presentan alguna deformidad congénita. Algunas de éstas, tales como incurvaciones de las diáfisis de los huesos largos, desviaciones ligeras del pie o de la mano, asimetrías de la cabeza, atrofia de la piel, compresiones sobre las partes blandas, pueden ser atribuidas a causas mecánicas verdaderas. Otras malformaciones graves que presentan estos recién nacidos, tales como encéfalocele, espina bífida, hidrocefalia, aplasias de los miembros, etc., deben ser atribuidas a otras causas que actúan durante el período organogénico de la vida embrionaria o a influencias hereditarias. En opinión de WARKANY, su origen debe buscarse en trastornos de la nutrición y crecimiento del embrión relacionados con la defectuosa implantación del huevo.

El *oligohidramnios* (SAINT-HILAIRE, DARESTE), la *estrechez pélvica*, el *desarrollo irregular o estrechez de las paredes uterinas* (WEINRICH), son otros tantos factores mecánicos, a los que se han atribuido algunas deformidades del feto. Todas estas causas pueden actuar produciendo ciertas anomalías de alguno de los segmentos del feto, pero no determinando grandes malformaciones.

Efectos compresivos, también pueden ser determinados por el cordón umbilical; así, por ejemplo, se han visto algunos recién nacidos que presentaban coloboma de la cara u otros defectos congénitos en alguna región del cuerpo, sobre los cuales se ceñía el cordón umbilical apareciendo como incrustado en los mismos en el momento del nacimiento.

Los *traumatismos de la madre durante el embarazo*, también han sido inculcados como causa de malformaciones. Si el trauma es intenso, generalmente se produce aborto, pero si el embrión sobrevive, queda el cerebro frecuentemente afectado por producirse procesos destructivos en uno o ambos hemisferios, que dan lugar a encéfalocelos, con embolias y crecimiento de tejido cerebral en los pulmones (GRUENWALD).

En los *gemelos*, también han sido observadas malformaciones de los extremos cefálico y caudal, atribuidas a compresiones mutuas intrauterinas. También se ha visto el desarrollo de un gemelo acardiaco, debido a una causa hidromecánica, si uno de los gemelos, por poseer una mecánica circulatoria más activa, impide la función circulatoria del otro, a través de una placenta común. De este modo se pueden producir trastornos circulatorios y malformación en otras partes del cuerpo. Probablemente, como sospecha GRUENWALD, la anomalía cardíaca es lo primitivo o tiene relación causal con ciertas anomalías vasculares.

De entre todas las causas mecánicas, a las que se concedió una mayor importancia patogénica fué a las *bridas o bandas amnióticas*. Durante mucho tiempo se pensó que las bridas amnióticas podían ser la causa compresiva que determinaría las más variadas malformaciones: labio leporino, surcos y amputaciones congénitas, incurvación de los miembros y otras alteraciones congénitas. En opinión de GROSSER, tanto las bandas ectodérmicas como las bandas coriales pueden encontrarse aislada o conjuntamente, como causa posible de anomalías congénitas. Considera que las bandas coriovitelinas pueden ser la causa de malformaciones tan importantes como la eventración congénita por fisura media del abdomen.

Fué MONTGOMERY, en 1832, quien atribuyó el principal papel patogénico a las bridas amnióticas. A partir de la publicación de su caso de amputación congénita verdadera, puesto en relación por el autor con la existencia de unas bridas congénitas, y otro caso que BROCA refiere, en 1881, de una brida amniótica situada sobre un surco congénito de la pierna que había llegado casi a seccionar el miembro, la teoría de la brida amniótica quedó establecida como dogma incontrovertible. BARENBERG y GREENBERG relatan un caso muy demostrativo de surco congénito en la pierna, en el que pudo demostrarse la existencia de un voluminoso quiste, unido al cordón umbilical por un largo pedículo, que suponen los autores que rodeaba y estrangulaba el miembro.

Contra este dogma surgió la reacción bajo dos tendencias distintas. BELCLARD y GUERIN sugieren la hipótesis de que el origen de estas lesiones había que buscarlo en una afección primitiva del sistema nervioso, tales como focos de atrofia cerebral y medular. En opinión de DARESTE, estas anomalías nerviosas no serían la causa de tales malformaciones, sino una más entre ellas. Por otra parte, quedaría por explicar el origen de estas malformaciones congénitas del sistema nervioso central (OMBRÉDANNE).

La segunda reacción contra la teoría de la brida mutilante se manifiesta por DA SYLVA, en 1867, quien invoca la semejanza de esta enfermedad con el «*cainhum*», enfermedad adquirida con tendencia progresiva y mutilante propia de la raza negra. MATÍAS DUVAL, en 1890, se muestra escéptico ante las diferentes teorías hasta entonces invocadas y admite la posibilidad de secciones traumáticas producidas por el cordón umbilical, por las bridas amnióticas y por el «*cainhum*» congénito.

A pesar de todo, la teoría de la brida mutilante sigue triunfante en años posteriores. KIRMISSON, en 1898, y sus discípulos BIZE y GRISEL, sostienen a toda costa el papel de la brida mutilante. El origen de ésta había que buscarlo en ulceraciones de la piel consecutivas a una lesión nerviosa, quizá a infecciones cutáneas del embrión o, tal vez, en una compresión del amnios sobre el feto.

A propósito de estas últimas teorías, OMBRÉDANNE objeta que es difícil poder explicar cómo una compresión aboca a una soldadura sin existir previamente una ulceración. Según este autor, las bridas amnióticas evidentemente existen, ya que han sido comprobadas. Ahora bien, son filamentos fibrinosos, hilos finísimos y en algunas ocasiones extraordinariamente tenues, por lo que es difícil comprender su papel estrangulador o de aplastador lineal, como dice GRISEL.

RECLUS, para explicar esta desproporción, invoca un papel pasivo de la brida, es decir, que el miembro, al desarrollarse, se estrangula a sí mismo. Ya sea activo o pasivo el papel de la brida, llama la atención la enorme desproporción entre causa y efecto. Pero no es esto sólo; otros muchos hechos están en franca discordancia con el papel estrangulador de la brida mutilante.

Las malformaciones congénitas de este tipo, ocasionadas por bridas amnióticas, al decir de sus defensores, coinciden a veces con otra serie de malformaciones congénitas que, como el pie zambo, no es posible atribuir a la presencia de estas bridas. Para explicar la coincidencia de una y otra malformación, sería preciso admitir otro mecanismo patogénico que se uniera al de las bridas, lo que no es lógico suponer.

OMBRÉDANNE, rechaza formalmente la teoría de la acción mecánica de la brida mutilante. Sería imposible el reconstruir con hilos los complejísimo trayectos de los surcos congénitos de las manos y de los pies. Otra objeción que puede hacerse, es la imposibilidad de obtener una verdadera estrangulación mediante una ligadura espiroidea, de no ser excesivamente larga y de varias vueltas.

La frecuente presentación bilateral y simétrica, el carácter hereditario que a veces presentan estas malformaciones, que se atribuyen a bridas, y la coexistencia frecuente con otras malformaciones viscerales, son otras tantas objeciones en contra de la teoría puramente mecánica. Por otra parte, nada tienen que ver con el «*ainhum*», enfermedad adquirida que se presenta en la raza negra, que empieza, generalmente, por el quinto dedo del pie y sigue una marcha progresiva y mutilante.

OMBRÉDANNE, atribuye a la enfermedad ulcerosa amniótica un cierto número de malformaciones congénitas atribuidas en otros tiempos a diferentes causas. Cada una de ellas puede presentarse aislada, aunque no es rara la coincidencia de dos o tres, ni la coexistencia con otras anomalías congénitas: pie varo equino, soldadura anormal de los dedos, ausencia de alguno de los huesos del brazo o de la pierna, luxaciones y pseudoartrosis congénitas, etc.

De modo semejante piensan STREETER, SEITZ, cuando dicen que las adherencias y bridas amnióticas pueden ser secuelas de afecciones que recaen sobre los tejidos del embrión.

Dentro de aquella entidad nosológica OMBRÉDANNE estudia, principalmente, tres tipos de anomalías: las amputaciones congénitas, los surcos congénitos y los estigmas o cicatrices congénitas

Para OMBRÉDANNE, la enfermedad amniótica es una afección de tipo ulceroso que sobreviene en el embrión, generalmente en una fecha muy precoz, y bajo la influencia de factores no determinados, pero que no guardan relación alguna con infecciones, ni intoxicaciones, ni trastornos o lesiones localizadas en el sistema nervioso. Según este autor, toda ulceración da lugar a la alteración de los tejidos sobre los cuales asienta. Esta destrucción puede ser muy superficial y originar simplemente pequeñas máculas, interesar el dermis y producir como consecuencia estigmas o cicatrices, o extenderse alrededor de un miembro y producir verdaderos surcos. Puede destruir más o menos profundamente el mesénquima, que dentro de una delgada vaina ectodérmica constituye el esbozo de los miembros en los primeros días de la vida intrauterina. Si lo destruye por completo, puede producir una solución de continuidad o amputación, o bien no llegar a tal extremo, pero sí afectar al primitivo tejido óseo, que debe desarrollarse alrededor del segundo mes de la vida intrauterina, y de este modo dar lugar a alteraciones profundas en su estructura y disposición, siendo ésta la causa de presentación posible de pseudoartrosis congénitas, coincidiendo con los tres signos fundamentales de la enfermedad ulcerosa.

Una ulceración sobre la cara ectodérmica del embrión contraerá fácilmente adherencias con otra ulceración de la misma naturaleza existente sobre la hoja amniótica de las cubiertas del huevo. Así puede constituirse la adherencia o brida amniótica. La ulceración, concluye OMBRÉDANNE, es el único proceso histológico que puede explicar las soldaduras en la forma terminal, de sindactilia coincidente, con surcos, y los surcos profundos que pueden comprobarse en la punta de la lengua.

Esta enfermedad se presenta en la inmensa mayoría de los casos en una fecha muy precoz. Se han observado bridas amnióticas en los exencéfalos, y, por tanto, su aparición debe remontarse a una época alrededor del décimo-quinto día de la fecundación. Las alteraciones profundas del esqueleto hacen suponer que el proceso sea anterior al segundo mes de la vida embrionaria.

Pueden verse formas retardadas o prolongadas, en las que su aparición o evolución puede continuarse hasta después del nacimiento. KIRMISSON vió un lactante de tres meses, que presentaba una mano zamba, consecutiva a enfermedad ulcerosa no cicatrizada aún, en el momento del nacimiento. WATKINSON, ha visto una amputación congénita, en la que el muñón estaba sin cicatrizar en el momento del nacimiento. OMBRÉDANNE y LACASSIE han publicado el caso de un niño con una amplia y profunda ulceración congénita del antebrazo, que dejó como secuela, al curar, una mano zamba, con aplasia parcial de los huesos y múltiples cicatrices en forma de surcos.

Nosotros hemos tenido ocasión de observar un recién nacido, que en el momento del nacimiento presentaba diferentes momentos evolutivos de la supuesta enfermedad de OMBRÉDANNE. En el cráneo, una superficie ulcerada y

recubierta de costras; ambas manos presentaban los cuatro últimos dedos cónicos, muy rudimentarios y soldados casi completamente; su parte distal daba la impresión de unos pequeños nódulos implantados sobre las primeras porciones de los mismos. El pie derecho estaba edematoso en el dorso y presentaba unos mamelones en su porción distal, a modo de esbozo de dedos. El pie izquierdo estaba desviado en varo; existían tres dedos, dos de ellos muy rudimentarios. Por debajo del reborde costal derecho, se comprobaba una pequeña eventración del tamaño de una nuez, recubierta de piel, que tenía aspecto cicatricial. La auscultación del corazón percibía un soplo sistólico intenso, más acentuado en el borde del esternón. El niño murió a los treinta y nueve días de edad, y en la autopsia pudo comprobarse la existencia de comunicación interauricular a través de dos pequeños orificios de dos milímetros de diámetro, y los orificios de la pulmonar y aorta con sólo dos válvulas y de aspecto arrugado. Otro recién nacido visto por nosotros, presentaba ulceraciones simétricas, casi de idéntico aspecto y situación, en la cara interna de las piernas. La curación y cicatrización definitiva se produjo con relativa facilidad en el curso de unas semanas. Estos recién nacidos, parecen representar dos casos típicos de la enfermedad ulcerosa de OMBRÉDANNE. Por esta patogenia pueden explicarse las múltiples manifestaciones de diferente intensidad y momento evolutivo: la úlcera del cráneo, la cicatriz y aplasia de la pared abdominal, la aplasia y surcos de las manos, e incluso el pie varo equino, si bien hemos de hacer constar que no se apreciaba cicatriz alguna que justificara la desviación del pie en esta posición.

En el primer caso nuestro, como en otros semejantes publicados, lo que se explica difícilmente mediante la llamada enfermedad ulcerosa, es la coexistencia de la cardiopatía congénita. Es ésta la mayor objeción que puede oponerse a la teoría ulcerosa de OMBRÉDANNE, así como el carácter hereditario y familiar de algunas de las manifestaciones que se incluyen en esta enfermedad del embrión.

Nada definitivo puede decirse sobre la verdadera causa de esta enfermedad. Parece dudoso que una lesión tan frecuentemente simétrica pueda ser debida a una infección intrauterina. No parece depender de lesiones de los centros nerviosos, ni de causas tóxicas. El origen mecánico parece insostenible, aunque se ha llegado a atribuir a un frotamiento cuando hay una compresión del feto por oligohidramnios. Su causa escapa en absoluto a todos los observadores. La noción de la herencia que se observa con relativa constancia, ha hecho pensar en una causa original del germen. «Lo que parece ser evidente es que las amputaciones, surcos y estigmas congénitos no son lesiones traumáticas por bridas amnióticas, sino los resultados de una enfermedad ulcerosa del embrión, que puede evolucionar con producción de bridas, consecuencia y no causa de este proceso» (OMBRÉDANNE).

Parece lógico pensar que la enfermedad ulcerosa del embrión no sea una afección específica determinada por tal o cual condición etiológica. Posiblemente distintos factores externos, de carácter infectivo, tóxico o nutritivo, puedan ser capaces de producir alteraciones semejantes de esta naturaleza.

También la *teoría de las burbujas* de la que nos vamos a ocupar a continuación, permite explicar la producción de algunas malformaciones congénitas.

ENGEL, en un trabajo muy interesante sobre la etiología de las deformidades múltiples, pretende explicar una serie de síndromes y anomalías congénitas por un mecanismo idéntico. Para este autor, la oxicefalia de WIRCHOW, la acrocéfalosindactilia de APERT, la disóstosis craneofacial de CROUZON, el síndrome de LAURENCE-MOON-BIEDL, la enfermedad de MORQUIO, la disóstosis múltiple de PFAUNDLER-HURLER, la pleonóstosis familiar de LÉRI, el síndrome de TURNER, pueden ser explicados por un mecanismo patogénico idéntico que, según las circunstancias que concurren, puede producir uno u otro. Casi todos estos síndromes, según ENGEL, tienen de común una incomprendible combinación de alguna anomalía del cráneo con una u otra deformidad de las extremidades. En algunos de ellos la deformidad craneal es el rasgo dominante; en otros lo son las anomalías periféricas. De esto llega a la conclusión que la diferenciación de estos síndromes es un poco artificial. Así se explica que haya casos de transición de uno a otro síndrome, o casos en los que se combinan signos de dos síndromes clásicos.

Partiendo de las experiencias de BAGG y LITTLE, sobre animales, aplicadas por ULLRICH para la explicación patogénica de la disóstosis múltiples y de otras muchas malformaciones, llega ENGEL a la conclusión que la teoría de las burbujas puede explicar la mayoría de estos síndromes e incluso muchas de las malformaciones que se observan aisladas.

Como anteriormente hemos dicho, BAGG y LITTLE irradiaron los ovarios de ratones, comprobando en su descendencia anomalías de los ojos y malformaciones de los miembros, principalmente pies zambos, sindactilia y polidactilia. A su vez, estos animales deformes, procrearon una elevada proporción de crías con las mismas deformidades, sin que previamente fueran sometidos a nuevas irradiaciones. Interpretaron estos investigadores la patogenia de estas malformaciones en el sentido de que con motivo de la irradiación se produciría en una época embrionaria precoz, unas burbujas en el tejido celular subcutáneo que afectarían diferentes segmentos del cuerpo, trastornando su desarrollo ulterior.

BONNEVIE ha dado una explicación, al parecer satisfactoria, sobre el origen y desarrollo de estas burbujas. En el embrión normal, existe en el techo del cuarto ventrículo una formación circular, llamada por WEED *área membranosa anterior* o *foramen anterior*. Esta área membranosa se comprueba en todos los vertebrados antes de que se forme el agujero de MAGENDIE; a su través escapa líquido céfalorraquídeo, extendiéndose sobre la superficie cerebral, lo que da lugar a la formación de los espacios subaracnoideos. Ulteriormente, con el crecimiento del cerebelo y de los plexos coroideos, el área membranosa regresa y llega a desaparecer. Si por cualquier motivo se produce un aumento o persistencia de la salida del líquido, éste se infiltra a través del tejido celular subcutáneo adyacente al techo del cuarto ventrículo y hacia las regiones de menor resistencia, especialmente las partes excavadas o cóncavas de la superficie del

embrión y en los fondos de saco, de donde más tarde brotarán los miembros. Las partes más frecuentemente afectadas son los ojos, los párpados, la nuca, el cráneo y los miembros, dando lugar a las más distintas deformaciones: anomalías en la forma de la bóveda craneal, opacidades corneales, anomalías por exceso o defecto en la histología ocular, hidrocefalia, cutis laxa y distintas anomalías de los miembros.

ULLRICH, ha aplicado esta teoría a la explicación patogénica del síndrome de BONNEVIE, de la cutis laxa, pterigion colli, etc. También ciertas aplasias y desviaciones del desarrollo de algunas glándulas endocrinas, particularmente del tiroides y de la hipófisis, pudieran ser interpretadas, según ENGEL, por la misma teoría patogénica, las que a su vez permiten explicar algunos de los síntomas que forman parte de los complejos síndromes anteriormente citados.

Incluso la teoría lipoidósica de algunas de estas degeneraciones, sustentada primeramente por TUCHILL, y defendida más recientemente por ASHBY, pudiera ser explicada por el mecanismo de las burbujas, ya que, según RAAB, el bloque hipófisotalámico puede ser asiento de los efectos de las mismas, y sabido es su importante intervención en el metabolismo de los lipoides.

La persistencia de estas burbujas de líquido, daría lugar a un aumento de tensión local y a ciertas alteraciones de las condiciones fisicoquímicas en el mecanismo que rige el desarrollo de los órganos, y consiguientemente a la producción de las más variadas malformaciones.

Según ENGEL, las diferencias sintomáticas de todos aquellos síndromes dependerán de la localización de las burbujas, de la cantidad y velocidad con que fluye el líquido cerebroespinal, y del tamaño y tensión de las burbujas.

De este modo llega a la siguiente conclusión patogénica de muchos síndromes degenerativos y deformidades congénitas. «Bajo condiciones todavía desconocidas se produce en el tubo medular del embrión joven una cantidad abundante de líquido cerebroespinal. Si a eso se añade el cierre prematuro del foramen anterior, se desarrollará un hidrocéfalo y, como resultado, un feto muerto o patológico, pero viable. Si el foramen anterior permanece abierto el líquido será drenado completamente o parcialmente hacia la periferia; este drenaje actuará en mayor o menor medida bajo una válvula de seguridad más o menos efectiva. En tal caso hay otras dos posibilidades: si se equilibran la velocidad de formación y absorción de las vesículas, puede suceder que no se desarrollen deformidades periféricas; si la velocidad de formación de las vesículas excede a la de la absorción, se producirá un acúmulo de líquido cerebroespinal, con efectos patológicos de mayor o menor intensidad.»

Queda otro punto por explicar: el carácter hereditario de algunos de los síndromes. Según se desprende de los experimentos de BONNEVIE, puede suponerse que exista una mutación de los genes mediante la cual se produce una disposición a la formación anormal de burbujas en una forma y sentido específico, originándose así un carácter hereditario y familiar en la presentación de un síndrome determinado. Es decir, que la anormalidad hereditaria de tal tendencia a la formación anormal de burbujas, es causada por un gene prin-

cial recesivo, mientras que otros genes modifican la especificidad de sus manifestaciones (ENGEL). Esto no quiere decir que a este carácter hereditario se puedan sumar ciertos factores externos de mayor o menor importancia, modificantes, en parte, de las condiciones etiológicas primitivas, determinando así la variedad de las manifestaciones sintomáticas.

Según WARKANY, parece dudoso que las «ampollas o burbujas mielocencefálicas» sean producidas por irradiación, tal como sostenían ULLRICH, LITTLE y BAGG. Un estudio crítico de los experimentos de estos autores, hecho por GRÜNBERGER, le hace sospechar que las mutaciones que aparecen en los ratones sometidos a experimentación, no dependen de la irradiación, sino que es más probable que el tronco original contenga individuos heterocigotes portadores de genes anormales.

Lo que parece indudable es la posible presentación de síndromes complejos en el recién nacido, en los que puede comprobarse la existencia de burbujas subcutáneas más o menos grandes, coincidiendo con malformaciones congénitas aisladas o degeneraciones múltiples. En este sentido, el caso más demostrativo que conozco es el publicado por REINIGER, referente a un feto de seis semanas de edad, que presentaba un síndrome de BONNEVIE-ULLRICH, coincidiendo con grandes burbujas subcutáneas, que se extendían sobre el cráneo y la parte superior del dorso.

Hemos presentado en el curso de nuestra exposición los hechos más destacados e investigaciones más importantes en lo que se refiere a la etiología de las malformaciones congénitas. Esto no quiere decir que hayamos mencionado todas las posibles causas que intervienen en su producción. No disponemos del tiempo suficiente, ni juzgamos oportuno el momento, ni es nuestra intención agotar un tema de la extensión del que nos ocupa.

Hacemos casi *sinónimos* los términos de *malformación*, *anomalía* y *monstruosidad*, por considerar que las diferencias que los separan son tan pequeñas que casi resulta imposible el poder establecer una definición peculiar a cada uno de estos conceptos. No podemos aceptar la opinión de WARKANY de que la denominación anomalía congénita y defecto congénito, en oposición a los términos de malformación y monstruosidad, se refieren tanto a imperfecciones funcionales como morfológicas. Tampoco se deslindan con facilidad los términos de enfermedad, mutilación embrionaria y malformación congénita, ya que la última puede ser una consecuencia de enfermedades sufridas por el embrión y el feto, y éstas, a su vez, pueden dar origen a una mutilación.

Insistimos en la *importancia que tienen las malformaciones congénitas en la morbilidad y mortalidad infantil*. Los pediatras, en estos últimos años, nos hemos ocupado de modo preferente de aquellos problemas infantiles que nos parecieron de solución más urgente; nos referimos a los trastornos nutritivos y a las

Resumen
y
comentarios.

infecciones del niño. Actualmente, estos dos apartados de la patología infantil puede decirse que están casi totalmente resueltos, al menos en lo que se refiere al conocimiento de sus causas, a la clínica de los mismos y en gran parte a su profilaxis y terapéutica. Es preciso que en el futuro derivemos nuestra atención hacia el estudio de las malformaciones congénitas y principalmente al de sus causas y profilaxis. Basta recordar que un 20-25 por 100 de la mortalidad fetal y neonatal afecta a niños portadores de malformaciones congénitas, y que por sí solas producen más muertes en la infancia que el sarampión, tos ferina y escarlatina juntos. Además, las malformaciones congénitas son causa frecuente de enfermedades del niño y del adulto, que si no se piensa en ellas ni se investigan detenidamente, transcurren frecuentemente inadvertidas.

Han pasado ya los tiempos en que una malformación congénita se consideraba como una desviación absurda y casual del desarrollo. Sabemos hoy, que *cada una de las anomalías obedece en su evolución a ciertas leyes* tan regulares y precisas como puedan ser las que rigen el desarrollo normal del embrión y del feto. También ha pasado el período descriptivo de las malformaciones, por ser ya perfectamente conocidas en cada uno de sus detalles anatómicos. Actualmente, estamos en el momento de la investigación experimental, cuyos frutos, apenas iniciada, son tan amplios y completos, que cada día surgen nuevos y posibles factores etiológicos de las malformaciones congénitas experimentales. De este modo, se han llegado a desechar ciertos factores etiológicos que se consideraban como importantes y casi constantes en épocas pretéritas de la medicina. La embriología y teratología experimentales, han experimentado tal auge en estos últimos tiempos, que sin temor a equivocarnos podemos decir que no tardará en llegar el día en que estas ciencias puedan determinar de modo preciso las circunstancias etiológicas generales que condicionan la evolución anormal del embrión y el feto. De todos modos, por trascendentales que sean las deducciones que se desprendan de los estudios experimentales en el animal, su aplicación a la especie humana no puede ser exacta y categórica, ya que las condiciones espontáneas en que se producen las malformaciones en el hombre son bastante diferentes de las que artificiosamente se originan en los experimentos sobre animales.

Por lo que se refiere a las verdaderas *causas de las malformaciones*, estudiamos solamente los diferentes agentes o factores que pueden intervenir en su producción o puesta en marcha, pero nos abstenemos de analizar la génesis o mecanismo preciso de tal o cual malformación, porque esto supondría el estudio del desarrollo anormal de cada una de las regiones del embrión y del feto.

Establecemos *dos grandes grupos etiológicos*: a) *Malformaciones genéticas y hereditarias*, dependientes de mutaciones y condiciones anormales de los genes, y b) *malformaciones dependientes de factores externos* que actúan sobre el embrión o el feto en cualquiera de sus momentos evolutivos.

Hemos de advertir que las malformaciones de tipo genético y hereditario no son siempre de carácter congénito en sus manifestaciones clínicas, ya

pueden hacerse aparentes en cualquier momento de la vida extrauterina; es decir, que genético no es sinónimo de congénito.

Hemos de advertir, que los factores externos pueden dar lugar al mismo tipo de malformación que los genéticos y hereditarios, pero estas *fenocopias* (así llamadas por WARKANY) no son transmisibles a la descendencia. El que una malformación se presente en varios miembros de una misma familia, no significa que tal desviación del desarrollo sea de origen hereditario, pues se puede dar el caso que un mismo factor externo actúe en una mujer durante varios embarazos; éste es el caso del cretinismo congénito, de las anomalías congénitas producidas por la toxoplasmosis materna, o las que origina la incompatibilidad del factor Rh.

En breves líneas exponemos las *leyes de la teratogénesis*, es decir, los principios o bases fundamentales que rigen el desarrollo de cualquier malformación y que pueden resumirse en las siguientes:

1.^a El origen primitivo de toda anomalía está constituido por una detención del desarrollo sobre un territorio localizado del germen.

2.^a Los factores externos capaces de intervenir en la etiología de una malformación, deben actuar sobre los esbozos embrionarios entre el período de determinación y el período de diferenciación de los mismos. Su actuación durante el período fetal, puede dar lugar a anomalías del desarrollo, pero con menos frecuencia.

3.^a Ley de la diferente sensibilidad de los tejidos embrionarios, según la cual, no todos los tejidos y hojas embrionarias presentan la misma sensibilidad a un agente patológico determinado.

4.^a La detención del desarrollo de un esbozo determinado, repercute forzosamente sobre los territorios vecinos.

5.^a Ley de unión de las partes similares. Es decir, que dos esbozos completamente pares y simétricos, edificarán un órgano impar y mediano, si se eliminan las formaciones que normalmente deberían desarrollarse entre ellos.

6.^a Ley de la duplicidad y fragmentación de los esbozos o fenómeno de la regulación. Ha sido comprobado en embriología que si un esbozo se divide en dos, da lugar a órganos completos y bien proporcionados. Para esto es preciso que cada una de las porciones contenga el tejido organizador o regulador, o que reciban de cualquier otro territorio la inducción necesaria para su desarrollo.

7.^a Las anomalías congénitas no se presentan casi nunca aisladas, ya que frecuentemente se observa una anomalía preponderante, y otras menos ostensibles.

8.^a Las anomalías congénitas, al transmitirse de padres a hijos, a veces cambian la variedad de malformación.

9.^a Cuando el progenitor presenta varias anomalías congénitas, los hijos pueden presentar, cada uno, una de estas anomalías.

Un gran número de malformaciones han sido producidas experimentalmente, pero algunas de ellas, principalmente las pequeñas anomalías, constituyen

todavía un arcano para el investigador. Con el tiempo, posiblemente algunas de las desviaciones de la constitución, serán conocidas en su génesis y explicadas por modificaciones muy finas de la estructura histológica.

Entre los *factores actínicos* el más importante es el que representa la influencia de los rayos X sobre las células germinales y sobre el embrión en vías de desarrollo. Experimentalmente, parece haberse demostrado que las irradiaciones roentgen tienen cierta influencia sobre la descendencia de los animales irradiados. Según DOBROVOLSKAÏA, las radiolesiones de la célula germinal macho, en el ratón irradiado, curan durante el curso del restablecimiento de la espermatogénesis, y no se manifiestan, en general, en los descendientes, bajo ninguna malformación atribuible a los rayos X. Sin embargo, en los individuos en estado de equilibrio hereditario inestable, los rayos X pueden dar lugar a mutaciones bruscas. En opinión del mismo autor, teniendo en cuenta la multiplicidad y complejidad de las mutaciones observadas en los ratones que sirvieron de experimentación, hay que pensar que se trate de «cepas mutantes». Es posible que los rayos X no produzcan alteración alguna en los caracteres estables y que aumenten la tasa de las mutaciones en los caracteres mutables. En la especie humana las radiolesiones hereditarias son casi imposible de obtener, aunque la eventualidad de que se pongan de manifiesto taras latentes no puede ser excluida.

Respecto a la influencia de la irradiación preconcepcional sobre el desarrollo del embrión humano, se admite la posibilidad de ciertos daños y anomalías del desarrollo, pero realmente es tan pequeño el número de casos de fetos nacidos con malformaciones, comparado con el gran número de los que en las mismas condiciones nacen completamente normales, que prácticamente tiene poca importancia este factor como causa posible de malformaciones en la especie humana.

En la irradiación del útero grávido, principalmente cuando tiene lugar durante el primer trimestre, cabe la posibilidad de provocar graves trastornos del desarrollo del embrión, y existen publicados algunos casos de niños nacidos en estas circunstancias, afectos de mongolismo, microcefalia, retraso mental, etc. WARKANY y SCHRAFFENBERGER, han producido malformaciones congénitas en las crías de ratas sometidas a irradiaciones con rayos X, en los días 10 a 16 de la gestación. Las anomalías más frecuentemente encontradas, fueron las siguientes: deformidades craneales, encefalocele, hendidura velopalatina, braquignatia, costillas anómalas, acortamiento de las extremidades, hueso húmero-radial, sindactilia y polidactilia.

Entre los *factores nutritivos* se deben incluir todos los disturbios causados por la implantación defectuosa del huevo, enfermedades de la placenta, interrupción de la corriente sanguínea umbilical y deficiencias en la dieta de la madre. Nosotros estudiamos principalmente esta última condición, ya que las otras circunstancias etiológicas corresponden, en realidad, a uno u otro de los distintos agentes externos. Las deficiencias en cualquiera de las vitaminas, especialmente de la A y de la riboflavina, pueden dar lugar, con gran frecuencia, a dis-

tintas malformaciones congénitas, en los experimentos llevados a cabo sobre ratas en gestación. En la especie humana, rara vez la hipoalimentación total o parcial de la madre es la única causa de anomalías congénitas. No obstante, es un factor digno de tenerse en cuenta, que obliga a tener especial cuidado de que sea completa, la alimentación de la embarazada, tanto desde el punto de vista cuantitativo como cualitativo.

Las *infecciones padecidas por la madre* durante el embarazo, especialmente la rubéola, constituyen una causa importante de malformaciones. Desde las primitivas comunicaciones de GREGG son muchos los casos publicados de *embriopatía rubeoliforme*, dando lugar a las más variadas malformaciones, principalmente a lesiones oculares, cardíacas, cráneoencefálicas y del oído interno. Al igual que la rubéola, otras infecciones son capaces de producir trastornos del desarrollo, pero su frecuencia es tan escasa que merece menos consideración. La *toxoplasmosis* materna, al propagarse al feto, puede dar lugar a una *encefalomielitis* congénita, con hidrocefalia o microcefalia, calcificaciones cerebrales, trastornos psicomotores, microftalmos, enoftalmos, persistencia de la membrana pupilar y coriorretinitis.

En los países en que la rubéola está más extendida que en el nuestro, y que, por consiguiente, gran número de embarazadas pueden sufrir la enfermedad, es interesante actuar profilácticamente, sometiendo a las niñas al contagio de esta benigna enfermedad, con objeto de evitarla en un período más tardío de la vida.

La influencia de ciertos *productos químicos* sobre el desarrollo del embrión y su intervención en la génesis de las malformaciones congénitas, ha sido estudiada experimentalmente por distintos autores. STOCKARD, pudo producir ciclopiya y otras anomalías congénitas, mediante el uso de sales de magnesio. Por distintos investigadores han sido utilizados experimentalmente otros productos, con resultados positivos: sales de litio, acetona, ácido butírico, etc.

El ejemplo más demostrativo de la influencia química sobre el desarrollo del embrión es la llamada *enfermedad alcalina*, que se observó durante algún tiempo en pollos y gallinas de las granjas de algunas regiones de Norteamérica. Se ha llegado a comprobar que esta enfermedad es producida, porque las aves eran alimentadas con productos que contenía *selenio*. En el hombre, es conocida la influencia perniciosa de ciertos productos que actúan como tóxicos: alcohol etílico, plomo, morfina, etc.

También tiene cierta importancia la *concentración de oxígeno y de óxido de carbono* en el ambiente en que se desarrolla el embrión; tanto su aumento como disminución, siempre que traspase ciertos límites, pueden conducir a una desviación del desarrollo.

Igualmente, la *temperatura del ambiente*, que rodea al embrión, puede tener cierta influencia patológica, y dar lugar a malformaciones congénitas en el hombre (PETERSEN).

Consideramos interesante y motivo de estudio, la relación que puede existir entre el funcionamiento de las *glándulas endocrinas* de la madre y del feto y el

desarrollo de malformaciones congénitas. Conocidas son las relaciones que existen entre la deficiencia del tiroides fetal y ciertos defectos del desarrollo cerebral y mental de los niños portadores de hipoplasia o aplasia del tiroides. Es interesante consignar las experiencias llevadas a cabo en gran número de vertebrados, según las cuales los órganos genitales y ciertas características de la sexualidad, pueden transformarse, hasta cierto punto, en los del sexo contrario, mediante la administración adecuada de estrógenos o andrógenos al embrión. En la especie humana, merece especial atención el estudio de la influencia de la *diabetes de la madre* sobre el desarrollo de algunas malformaciones congénitas en el feto.

De entre las *influencias nerviosas*, debe destacarse el concepto de MARAÑÓN y RICHET, de que las anomalías congénitas se producirían por la alteración de un verdadero *centro eutrófico*, del que dependería la armonía morfológica del futuro ser, centro que ellos localizan en la región hipófisohipotalámica. A los *factores psíquicos* les concedemos menor importancia, porque aún en los casos aparentemente más demostrativos, no hay posibilidad de excluir la intervención de otros factores externos o genéticos.

Al ser mejor conocida la intervención de otros muchos factores exógenos, el papel de los *factores mecánicos* ha disminuído considerablemente en valor. La posición defectuosa del feto dentro del claustro materno, la implantación viciosa del huevo, la estrechez uterina o pélvica, etc., pueden actuar patológicamente sobre el desarrollo del embrión y el feto, pero la frecuencia de su intervención no es tan grande como en otro tiempo se pensó; además, los factores mecánicos son causa de anomalías de poca cuantía, que se corrigen con relativa facilidad. La teoría de la *brida mutilante*, como causa de malformaciones, se mantuvo durante mucho tiempo. OMBRÉDANNE, atribuye tales bridas y cierto número de malformaciones congénitas, a una *enfermedad ulcerosa amniótica*. Se trataría de una afección de tipo ulceroso que sobreviene en el embrión, generalmente, en una fecha muy precoz y bajo la influencia de factores no determinados, pero que no guardan relación alguna con infecciones, ni intoxicaciones, ni trastornos o lesiones localizadas en el sistema nervioso.

Muy interesante es la *teoría de las burbujas* de BONNEVIE y ULLRICH, según la cual, son explicables un gran número de malformaciones congénitas y síndromes degenerativos, si se produce un aumento o persistencia de la salida del líquido céfalo-raquídeo a través del área membranosa anterior o foramen anterior.

Como puede verse, es mucho lo logrado en la explicación etiológica de las malformaciones congénitas; pero, desgraciadamente, todavía queda bastante desconocido, por no ser aplicables a la especie humana todos aquellos experimentos que en el animal han dado lugar a hechos positivos; No obstante, esperamos que sin pasar mucho tiempo se logren por la embriología y teratología experimental otros muchos hallazgos, que al aplicarlos al hombre, permitan explicar algunas de las malformaciones cuya génesis queda todavía ignorada.

BIBLIOGRAFÍA

- ARCE, G.—«Patología del recién nacido». Tomos I, II y III. Editorial Aldus, S. A. Santander, 1950.
- ARCE, G.; CALZADA, R. M.^a—«Enfermedad amniótica de Ombrédanne. Acta Ped. Española, 34 : 913 (Oct.), 1945.
- ARCE, G.; CUADRA, P.—«Megalosomias». Comunicación al VI Congreso Nacional de Pediatría. Santander, 1944. Libro de Actas del Congreso, pág. 724.
- BARENBERG, L. H.; GREENBERG, B.—«Intrauterine Amputations and Constriction Bands». Am. J. Dis. Child., 64 : 1 : 87 (July), 1942.
- BOCKER, E.—«Zur Erblichkeit der Dysostosis multiplex». Zeitsch. f. Kinderh., 63 : 679 (Juni), 1943.
- BOURQUIN, J. B.—«Les malformations du Nouveau-né causées par les virus de la grossesse et plus particulièrement par la Rubéole». Edit. Librairie François. París, 1948.
- CANIVELL, F.—«Introducción a la genética médica». Arch. de Pediat., 4 : 371 (Enero), 1943.
- CÁRDENAS, J.—«La embriopatía rubeólica». Acta Ped. Española, n.º 83 : 1.301 (Noviembre), 1949).
- CONTE, W. R.; MAC CAMMON, C. S.; CHRISTIE, A.—«Congenital Defects following Maternal Rubella». Am. J. Dis. Child., 70 : 301-306 (Nov.-Dec.), 1945.
- CROUZÓN, O.—«Études sur les Maladies familiales nerveuses et dystrophiques». Edit. Masson et Cie. París, 1929.
- DOBROVOLSKAIA-ZAVADSKAIA, N.—«L'irradiation des testicules et l'hérédité chez la Souris». Radiophysiology et Radiothérapie. Fasc. III. Vol. I, pág. 359, 1929.
- DELHERME, L.—«Nouveau Traité d'Electroradiotherapie. I. Chap. XXII. Action biologique des rayons X et de rayonnements émis par les corps radioactifs. V. Action sur les organes genitaux». pág. 873. Edit. Masson et Cie. París, 1951.
- ENGEL, W.—«Etiology of Multiple Deformities». Am. J. Dis. Child., 60 : 3 : 562 (Sept.), 1940.
- FOX, M. J.; BORTIN, U. M.—«Rubella in Pregnancy Causing Congenital Malformations in the Newborn». J. A. M. A., 130 : 568-569 (March), 1946.
- FRANCESCHETTI, A.; BAMATTER, F.; BOURQUIN, J. B.—«Embryopathie rubéoleuse. (Malformations congenitales multiplex après rubeole de la mere au debut de la grossesse)». Helv. Paed. Acta, 2 : 4 : 339 (Aug.), 1947.
- GRICOUROFF, G.—«Action des rayons X sur l'ovaire á la période d'ovogénesis». Radiophysiology et Radiothérapie. Vol. II. Fasc. I, page 1-80, 1930.
- GRÜNWARD, P.—«Mechanismus of Abnormal Development. I. Causes of Abnormal Development in the Embryo». Arch. of Pathol., 44 : 4 : 398 (Oct.), 1947.
- GRÜNWARD, P.—«Mechanismus of Abnormal Development. II. Embriogenic Development of Malformations». Arch. of Pathol., 44 : 5 : 495 (Nov.), 1947.
- GRÜNWARD, P.—«Mechanismus of Abnormal Development. Abnormalities (concluded)». Arch. of Pathol., 44 : : 648 (Dec.), 1947.
- GUBERN SALISACHS, L.—«La etiología de las malformaciones congénitas». Arch. de Pediatría, 2 : 123 (ept.), 1950.
- GUINAND-DONIOL, J.—«Observations nouvelles sur le status BONNEVIE-ULLRICH». Ann. Paed., 169 : 3-4 : 317 (Sept.-Oct.), 1947.
- HARTMAN, E. E.; KENNEDY, R. J.—«Illnes in the first Trimester of Pregnancy: its Lack of significance in relation to congenital Anomaly of the Offspring and full-tern Pregnancy, Prematurity, and Stillbirth». J. of Pediatrics, 38 : 3 : 306 (March), 1951.

- HOFMEIER, K.—«Die Bedeutung der Erbanlage für die Kinderheilkunde». Edit. F. Enke. Stuttgart, 1938.
- HOPKINS, I. A.—«Congenital Deafness and other Defects following German Measles». Am. J. Dis. Child., 72; 4: 377 (Oct.), 1946.
- JENNINGS, H. S.—«Hereditary and Environment in Pediatrics». BRENNEMANN'S Practice of Pediatrics. T. I. Chap. III. Edit. W. F. Prior Company Inc., 1948. Hagerstown, Maryland.
- LANDE, D. E.—«Congenital Malformations with severe Damage to the Central Nervous System due to early Fetal Virus Infection». J. of Pediatrics, 36; 5: 625 (May), 1950.
- LEA, D. E.—«Actions of Radiations on Living Cells». Cambridge University Press The Macmillan Company. New York, 1947.
- MACLEAN, J. R.—«Etiology of Congenital Malformations; extract from Literature». Manitoba M. Rev., 28: 190-195 (April), 1948.
- MARAÑÓN, G.; RICHET, CH.—«Estudios de fisiopatología hipofisaria». Edit. Sudamericana. Buenos Aires-París, 1940.
- MILLER, H. C.—«The Effect of Diabetic and Prediabetic Pregnancies of the Fetus and Newborn Infant». J. of Pediatrics, 29; 4: 455 (Oct.), 1946.
- MITCHEL-NELSON, W.—«Textbook of Pediatrics», 5.^a edic. W. B. Sanders Company. Philadelphia-London, 1950.
- MURPHY, D. P.—«Maternal Age at the Conception of the Congenital malformed Child». Am. J. Dis. Child., 50; 5: 1.007 (May), 1936.
- NEWBIL, H. P.—«Sirenomelian Monster». Am. J. Dis. Child., 62; 6: 1.233 (Dec.), 1941.
- PASQUINI, P.; LENZI, M.—«Effetti delle radiazioni sullo sviluppo embrionale». Trattato de Radiobiologia. Prof. RUGGERO BALLI. Vol. III. Parte ottava. «Effetti biologici delle radiazioni sulla discendenza». Cap. I, pág. 1.125. Edit. Universitas. Roma, 1939.
- PEAUNDLER, M.; SCHLOSSMANN, A.—«Tratado Enciclopédico de Enfermedades de la Infancia». Edit. Seix. Barcelona, 1934.
- PEAUNDLER, M.; SCHLOSSMANN, A.—«Recientes adquisiciones en Pediatría». Apéndice. Edición Seix. Barcelona, 1944.
- REINIGER, M.—«Über den Status BONNEVIE-ÜLLRICH bei einer Frühgeburt in VI Monat (Nackenblase mit Klumpfüßen und Klumphand)». Ann. Paed., 176; 1: 32 (Jan.), 1951.
- SWAN, CH.; TOSTEVIN, A. L.; BARHAM BLACK, G. H.—«Congenital Abnormalities in Infant following Infections Diseases during Pregnancy with Special Reference to Rubella». M. J. Australia, 1: 645-659 (May, 11), 1946. Referencia: The, 1946, Year Book of Pediatrics, página 8.
- SWAN, CH.; TOSTEVIN, A. L.; BARHAM BLACK, G. H.—«Final Observations of Congenital Defects in Infants following Infections Diseases during Pregnancy with special Reference to Rubella». M. J. Australia, 2: 889-908 (Dec., 28), 1946. Referencia: The, 1947, Year Book of Pediatrics, pág. 145.
- VILLAR SALINAS, S. J.—«La mortalidad infantil contemporánea de las provincias españolas, disociada en sus dos grandes causas» (Mortalidad perinatal y Mortalidad influenciable). Comunicación presentada a la 3.^a Reunión de Sanitarios Españoles. Abril, 1951.
- WARKANY, J.; NELSON, R.; SCHRAFFENBERGER, E.—«Congenital Malformations induced in Rats by Maternal Nutritional Deficiency. Cleft Palate». Am. J. Dis. Child., 65; 6: 882 (June), 1943.
- WARKANY, J.; NELSON, R.; SCHRAFFENBERGER, E.—«Congenital Malformations induced in Rats by Maternal Nutritional Deficiency. Use of varied Diets and of different Strains of Rats». Am. J. Dis. Child., 64; 5: 860 (Nov.), 1942.
- WARKANY, J.; NELSON, R.; SCHRAFFENBERGER, E.—«Congenital Malformations induced in Rats by Maternal Nutritional Deficiency. The Malformations of the Extremities». Am. J. of Bone and Joint Surg. X60, 2: 861 (April), 1943.
- WARKANY, J.—«Effect of Maternal Rachitogen Diet on Skeletal Development of Young Rat». Am. J. Dis. Child., 66, 1943.
- WARKANY, J.; SCHRAFFENBERGER, E.—«Congenital Malformations induced in Rats by Roentgen Rays. Skeletal Changes in Offspring following Single Irradiation of Mother». Am. J. of Roentgenol. 57: 455-463 (April), 1947.
- WARKANY, J.; WILSON, J. G.; ROTH, C.—«Congenital Malformations induced in Rats by Maternal Vitamin A Deficiency». Quaterly Review of Pediatrics. Vol. 2, n.º 3: 493 (Aug.), 1947.
- WARKANY, J.; NELSON, R. C.; SCHRAFFENBERGER, E.—«Congenital Malformations induced in Rats by Maternal Rivo flavin Deficiency». Quaterly Review of Pediatrics. Vol. 2, número 3: 493 (Aug.), 1947.
- WARKANY, J.—«Etiology of Congenital Malformations». Advances Pediat., 2: 1-63. Volumen II. Edit. Interscience Publishers, Inc., New York-London, 1947.
- WOLFF, E.—«La Science des Monstres». Edit. Gallimard. París, 1948.