



REDVET. Revista Electrónica de
Veterinaria

E-ISSN: 1695-7504

redvet@veterinaria.org

Veterinaria Organización

España

Rojas Leonart, Isaias; García Gasca, Silvia Alejandra; Bárcenas Ibarra, Annelisse
Teratogénesis; consideraciones y actualización

REDVET. Revista Electrónica de Veterinaria, vol. 16, núm. 9, 2015, pp. 1-16

Veterinaria Organización

Málaga, España

Disponible en: <http://www.redalyc.org/articulo.oa?id=63641785001>

- Cómo citar el artículo
- Número completo
- Más información del artículo
- Página de la revista en redalyc.org

redalyc.org

Sistema de Información Científica

Red de Revistas Científicas de América Latina, el Caribe, España y Portugal

Proyecto académico sin fines de lucro, desarrollado bajo la iniciativa de acceso abierto

Teratogénesis; consideraciones y actualización

Rojas Leonart Isaias. Universidad Central "Marta Abreu" de Las Villas. FUM Remedios, Ave. Gral. Carrillo No. 61 Remedios. Villa Clara Cuba. CP: 52700. Teléfono 396141. E-Mail: leonar@uclv.edu.cu ; **García Gasca Silvia Alejandra.** Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, Avenida Sábalo-Cerritos s/n, Mazatlán, Sinaloa, 82100, México. Tel (52-669) 9898700, Fax (52-669) 9898701; **Bárcenas Ibarra Annelisse.** Centro de Investigación en Alimentación y Desarrollo, Avenida Sábalo-Cerritos s/n, Mazatlán, Sinaloa, 82100, México. Tel (52-669) 9898700, Fax (52-669) 9898701.

Resumen

La Teratogénesis, origen de las Malformaciones congénitas acorde a los saberes científicos de la humanidad ha transitado por tres etapas; la Idealista, la Genética y la Polifactorial, siendo esta última la más reconocida por los Teratólogos actualmente, comprende los agentes genéticos, los del medio ambiente y la interrelación entre éstos. Hoy día se añaden las variaciones que no alteran la secuencia del ADN, pero que explican, al menos en parte, ésta interrelación genes-ambiente, nos referimos a los cambios epigenéticos. En el presente artículo se pretende darle al Medio Ambiente el rol que realmente juega en la inducción de los agentes Teratógenos Intrínsecos y Extrínsecos, en sí, en la génesis de las malformaciones congénitas.

Palabras Claves. Malformaciones Congénitas | Agentes Teratógenos | Genética | Epigenética | Medio ambiente.

Abstract

The teratogenesis is the genesis of congenital malformations related to scientific knowledge of humanity so it has gone along by three stages; the idealistic, the genetic and with many factors ones. This one is the most recognized by teratology investigators nowadays. It includes the genetic agents, the background ones and the ones which bear relation among them. Today the variations which not alter the DNA sequence are added, but they explain, at least in a small part, relation between gene and background, so we refer to epigenetic changes.

In the article we aspire to give the roll background that really accomplish in the teratogens agents that are intrinsic and extrinsic themselves in genesis of congenital malformations.

Key words: Congenital Malformations | Teratogens agents | Genetic | Epigenetic | Background

Introducción.

El hombre desde los albores de su existencia ha mantenido una característica constante, el querer explicarse todos aquellos fenómenos que le han rodeado y el porqué de éstos, de lo cual no ha estado exento el nacimiento de individuos que difieren de sus congéneres al apartarse del patrón morfológico de normalidad, portadores de malformaciones congénitas.

De cómo han sido las explicaciones que determinan el nacimiento de un ser anómalo, puede decirse que éstas han estado acorde al conocimiento científico de la época, por lo que no debe extrañar que las primeras tuvieran un carácter mágico religioso. Culturas antiguas como la egipcia, griega, maya y otras precolombinas y africanas atribuían su aparición a designios de dioses, apareamiento entre seres humanos con brujas y otros elementos maléficos, en algunas de éstas culturas el nacimiento de individuos anómalos se tenía como augurio de futuros acontecimientos políticos, sociales o familiares. [1,2] Las culturas de origen africano, especialmente la del Panteón Yoruba plantea la génesis de individuos contrahechos de manera muy sui generis, no como capricho de un Dios, si no como una falla de uno de éstos durante su misión de formar seres. [3] No así en la religión judaico cristiana, cuando se lee el libro Génesis de la Biblia encontramos varios pasajes donde la aparición de anomalías congénitas tienen su origen por deseo y obra divina de Jehová. [4] Muchas fueron las interpretaciones sin un fundamento científico asignadas a la génesis de las malformaciones congénitas, iniciándose un cambio radical cuando fueron redescubiertas las Leyes de la Herencia de Mendel y su aplicación en animales, ello en la primera década del pasado siglo XX, destacándose los trabajos del inglés William Bateson, dando así comienzo a una etapa caracterizada por que todo nacimiento de un desarrollo embrionario anormal se pretendía explicar cómo originado por causas genéticas, durante la tercera y cuarta décadas del mencionado siglo fueron reportadas la mayoría de las malformaciones congénitas que pudiéramos nombrar clásicas en los animales domésticos. [6,7, 8, 9, 10, 11,12, 13, 14, 15, 16,17, 18]

Las anteriores son nombradas etapas Idealista y Genética respectivamente, hoy el universo se ha ampliado y se reconoce también al Ambiente como inductor del proceso de teratogénesis, nombrándosele etapa Polifactorial, al considerar como agentes teratógenos los genéticos, los ambientales y la complicada interrelación de éstos.

Lo anterior no ha sido totalmente esquemático, siempre y especialmente con relación a las últimas dos etapas existieron observaciones que indicaban que el medio ambiente era fuente de malformaciones congénitas. Aun cuando faltaban muchos años para el predominio de la etapa genética Aldrovandus, en 1600, ^[19] planteó que los casos de duplicidad de órganos, siameses, no tenían su origen en alteraciones de la dotación hereditaria del individuos. Más acá en el tiempo en el año 1927 y pleno apogeo de de la etapa Genética, Muller informó que la exposición de mujeres embarazadas a los rayos X constituía una fuente para el nacimiento de niños con alteraciones del fenotipo. ^[20] Los reportes de inductores ambientales continuaban y en 1933, Hale observó que las crías de cerdas gestantes con carencia de vitamina A, nacían sin ojos y otras alteraciones y concluyó que este déficit de la citada vitamina podía perturbar los factores que controlan el desarrollo ocular, en 1941, Gregg observó durante una epidemia de rubéola que los embriones expuestos al virus presentaban anomalías congénitas tales como: cataratas, defectos cardíacos, sordera y retraso mental. Lo cierto es que la teratogénesis por agentes ambientales se comenzó a aquilatar en su verdadera dimensión al ocurrir la Tragedia de la Talidomida y Lenz reporta los hallazgos de malformaciones congénitas observadas en niños nacidos de madres que durante el embarazo utilizaron la mencionada droga a finales de la década del 50 y principio de la del 60. ^[21,22]

Hoy día se considera al universo de teratógenos ambientales o externos y su interrelación con los genéticos tan importantes como estos últimos, por tal razón se nombra Etapa Polifactorial. La gama de agentes del ambiente (todos aquellos externos a la dotación genética), capaces de inducir un proceso de teratogénesis se pueden incluir en cinco grupos; físicos, químicos, infecciosos, nutricionales y hormonales, éstos son cada día más numerosos, por citar solo algunos ejemplos, la industria química produce al año alrededor de 40 000 nuevos productos de los que se desconoce su acción sobre el genofondo de las poblaciones, también sobre úteros y huevos fecundados y ciertos virus con acción desfavorable al desarrollo de la morfogénesis cuando la madre padece la viremia en estado de gravidez resultan inductores de malformaciones congénitas. ^[23, 24, 25, 26, 27,28]

La teratogénesis tiene su raíz en un número infinito de agentes y la mezcla de los mismos al actuar en interrelación hace difícil determinar en casos puntuales de presentación de una malformación congénita la etiología específica, para mayor complicación del diagnóstico debe añadirse que la diferencia fenotípica entre una malformación y su fenocopia no existe, solo la diferencia del agente causal, que será la alteración del genotipo o uno de los tantos agentes ambientales.

En la actualidad se deberá tener presente otra fuente de desarrollos embrionarios anormales, los Cambios Epigenéticos. ^[29] Por lo que se infiere que el estudio de las malformaciones congénitas se torna más complejo. Aunque esto debe tenerse como algo positivo en los saberes de la teratogénesis, pues siempre han existido y actuado estas variaciones epigenéticas y ahora su

conocimiento nos permitirá aclarar la etiología en algunos casos de presentaciones de malformaciones congénitas antes inexplicables.

El desarrollo inusitado de la industria química, incluido la farmacéutica y especialmente el uso de productos de éstas sustancias en contiendas bélicas, la situación epizootiológica con una tendencia del aumento de enfermedades reemergentes y emergentes de las cuales algunas que pueden resultar como producidas por agente etiológico, microorganismos y virus con acción teratógena, los cambios drásticos que sufre el medio ambiente a nivel global, hacen inferir que al menos teóricamente se están creando las condiciones para que aumente la incidencia de las malformaciones congénitas, dando lugar a la aparición de un mayor número de las ya conocidas, la aparición de otras nuevas formas de desarrollos fetales deletéreos, también la de síndromes malformativos y asociaciones teratológicas no observadas hasta hoy.

Lo anteriormente expresado nos obliga a realizar una actualización sobre los grupos de agentes que originan las malformaciones congénitas, siendo el objetivo del presente artículo exponer éstos, así como destacar el rol preponderante que juega el ambiente en la génesis de las formas deletéreas de desarrollo embrionario anormal en cualesquiera que sea el grupo de agentes teratógenos.

Desarrollo

Teratología. Es la disciplina que estudia los desarrollos embrionarios anormales y un individuo nace con alteraciones morfológicas, funcionales o ambas, la palabra proviene del griego *Τερας* (Prodigio, Monstruo) y *στος* (Estudio, Tratado). Estudio o tratado de las anomalías y monstruosidades del organismo animal o vegetal, el término fue acuñado por el zoólogo galo Isidore Geoffroy Saint-Hilaire.



Figura No. 1. El naturalista francés Isidore Etienne Geoffroy de Saint-Hilaire (1805-1861) WIKIPEDIA.

Teratogénesis. La unión de los gametos femenino y masculino, singamia, da inicio a la formación de un nuevo individuo, éste ya tiene un plan rector en su desarrollo embrionario determinado por la dotación genética que aportaron sus progenitores para que nazca similar a sus congéneres, no obstante diferentes agentes pueden alterar este proceso y ocurrir una teratogénesis o dismorfogénesis, que resultará en la alteración morfológica y/o de funcionamiento de un sistema orgánico, parte de éste o el organismo total. No existiendo área anatómica de los organismos en las que no hayan sido diagnosticadas malformaciones congénitas.

Apuntes históricos de la Teratogénesis.

Como se ha planteado, el hombre ha convivido siempre con el nacimiento de seres portadores de malformaciones congénitas y cuando pasó de la vida de sobrevivencia a la de desarrollo, siempre que le fue permitido, ha ido asentando y estudiado los casos aparecidos. En un yacimiento del Paleolítico Medio, sito en Shanidar (Irak), se encontraron siete esqueletos de adultos Neanderthal, y uno de ellos, cuya muerte se estima que ocurriera a sus cuarenta años, presentaba malformaciones congénitas inhabilitantes para la caza; ello supone que hubo de recibir ayuda material de su grupo. ^[30] Este hallazgo científicamente avalado confirma la presencia de seres anómalos desde los albores de la vida del hombre.

El recorrido histórico de cómo el hombre ha interpretado la génesis de las Malformaciones Congénitas en las especies vivientes se puede clasificar en tres etapas; la *Idealista*, la *Genética* y la *Polifactorial*. ^[31] Cada una enmarcada y definida por el conocimiento científico correspondiente a su época.

Etapa **IDEALISTA**; Se enmarca desde que el hombre observó el nacimiento del primer Individuo que nació con alteraciones del fenotipo que lo separaban de un rango anatómico considerado de normalidad para una especie determinada. Juega en ésta etapa un rol fundamental el mundo mágico-religioso de las comunidades humanas en dependería del lugar y sus costumbres. Todos los pueblos han tenido sus seres mitológicos portadores de malformaciones congénitas. Algunos consideraban el nacimiento de personas o animales portando malformaciones congénitas como augurios de que en el futuro debían ocurrir importantes acontecimientos de carácter social, económico o político que los afectarían, así lo pensaban griegos, babilonios y también pueblos originarios de los que hoy se conoce como el continente americano, ejemplo, los pueblos Mayas. ^[1,32]

La mitología medieval se caracterizó por crear imágenes de seres humanos y animales de aspecto bestiaro, es decir portando cuerpos deformados, es curioso que de éstas la más recurrente lo fuera la bicefalia (un organismo con dos cabezas). Lo anterior comenzó a declinar cuando Marco Polo tras sus viajes dio a conocer al mundo lo visto en otras latitudes, citando un ejemplo "Los unicornios no son blancos y esbeltos sino que tienen el pelo de búfalo y las patas como ellos; el cuerno es negro y desagradable, la lengua espinosa y la cabeza parecida a un jabalí". ^[33]

Etapa **GENÉTICA**; Inician esta etapa teóricamente los trabajos del monje Johan Gregorio Mendel con el guisante *Pisum sativum*, (chícharo) sobre hibridación que fueron presentados en las sesiones de la Sociedad de Ciencias Naturales de Brno durante las reuniones de febrero y marzo de 1866 y publicados por la revista de la mencionada Sociedad, lo que no fueron tenidos en cuenta por la comunidad científica de la época y serán redescubiertos en 1900, cuando que tres científicos independientemente y en diferentes países, llegaron a las mismas conclusiones que treinta y cuatro años antes hiciera el

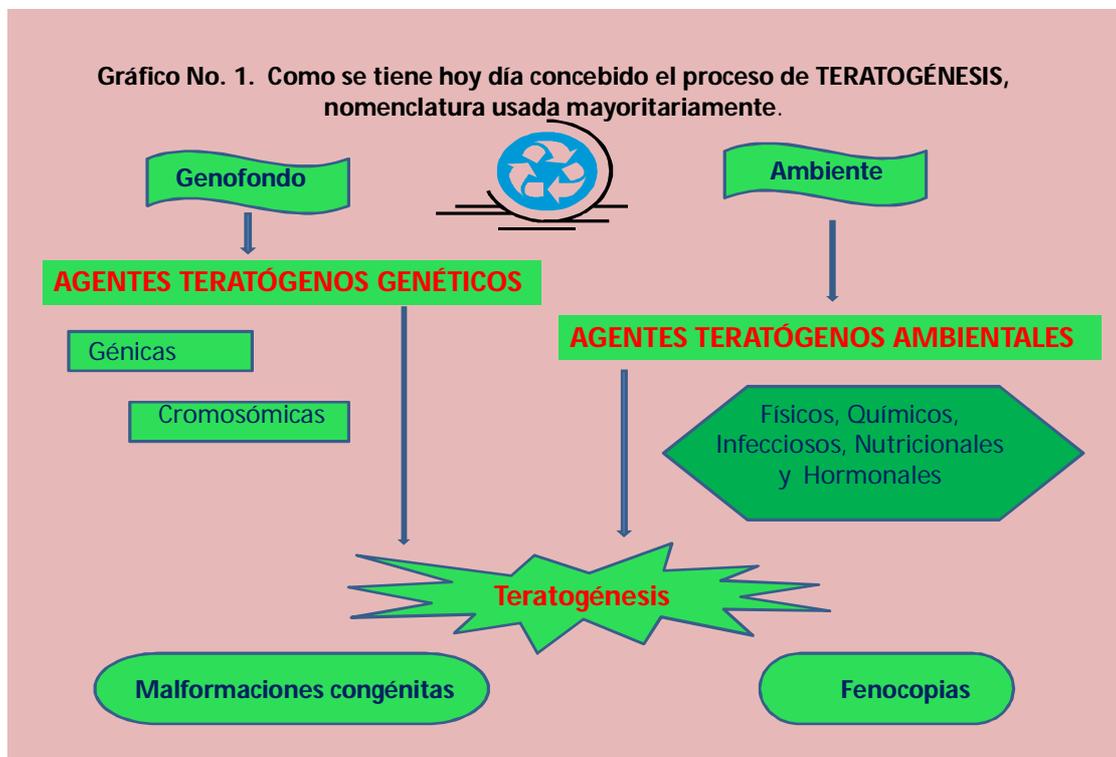
hoy reconocido Padre de la Genética, fueron estos estudiosos, el holandés Hugo de Vries (1848-1935), el alemán Carl Correns (1864-1933) y el austriaco Erick Tschrmak Von Seysenegg (1871-1962), si los investigadores citados redescubrieron la teoría de Mendel, el inglés, William Bateson, se destacó por la introducción y defensa del mendelismo y fue quien acuñaría el término Genética en 1906 y otros hoy comunes en la disciplina. ^[34] Así comienza un predominio de la herencia para designar la etiología de las malformaciones congénitas.

Esta etapa se caracteriza por querer explicar toda malformación congénita que se presentará como producto de agentes genéticos, obviando otros agentes teratógenos, aun cuando algunas observaciones en este campo se fueron presentando al mundo científico, ejemplo la acción radiaciones y la carencia de nutrientes en hembras gestantes.

Etapa **POLIFACTORIAL**; Siempre existió algún referente de que la aparición de algunos individuos con alteraciones del fenotipo al momento del nacer no podían explicarse por las leyes de la herencia, ya en las primeras décadas del siglo XX, se presentaron los reportes de que la acción de los rayos X y la carencia de vitamina A en hembras gestantes, podían inducir el nacimiento de crías anómalas, estos reportes no fueron tenidos en cuenta. Se inicia un cambio en el pensar de los Teratólogos cuando en Australia el Dr. Norman McAlister Gregg describió que cuando el virus de la rubéola hacia viremia en hembras durante las primeras semanas de la gestación, provocaba en el embrión un síndrome representado por anomalías como las cataratas, sordera y defectos cardiovasculares. En la década de los años 50, Lenz relacionó defectos en las extremidades de niños con la utilización del sedante Talidomida en el lapso de tiempo de la quinta a la octava semana de gestación, los hijos nacían portando amelia o meromelia. Por la cantidad de casos presentados fue archiconocida como la "Tragedia de la Talidomida" lo cual fue determinante para demostrar la realidad con las que los agentes considerados ambientales pueden afectar el desarrollo intrauterino del individuo en formación y propició la toma de plena conciencia del amplio universo de agentes que logran inducir un desarrollo embrionario anormal. ^[35,36] Se reconoce como Polifactorial por la acción de agentes genéticos, de los agentes ambientales, dígame todos aquellos externos a la dotación hereditaria y la importante interrelación de ambos grupos de teratógenos. ^[26, 37, 38, 39, 40,41]

Los *Agentes Genéticos* capaces de iniciar un proceso anormal de embriogénesis se deben a mutaciones que alteran el código genético del individuo y éstas se consideran *génicas*, cuando se encuentran afectando un gen o genes, y *cromosómicas* cuando la afectación se encuentra en los cromosomas, ya sean los autosomas o los cromosomas sexuales. Los *Ambientales o Externos* reconocidos que determinan la aparición de fenocopias pueden tener origen en elementos químicos, físicos, infecciosos, hormonales y nutricionales. Este grupo hoy día tiene una tendencia *in crescendo*, baste señalar que su amplitud conforma un reto para los estudiosos de la temática. Por citar algunos ejemplos, un medicamento de uso tan cosmopolita como la Aspirina (ASA) en el humano y varias especies animales resulta con acción teratógena cuando se

aplica en gatas, monas y perras gestantes de las que pueden nacer crías con ceguera. [42] En medicina veterinaria se le presta atención especial a los virus con acción teratógena, considerando que las epizootias no solo dejan como lastre las pérdidas comunes a otras entidades infecciosas, sino que también las crías nacen afectadas morfológicamente con riesgos para la vida o limitaciones para la misma. [43, 44, 45, 46, 47,48] Igualmente sucede con las nombradas Plantas Teratógenas, existe un grupo de la flora alimentaria de los animales domésticos a las que se les reconoce acción deletérea sobre la formación embrionaria cuando son ingeridas por hembras gestantes y algunas de estas plantas constituyen fuente de pastoreo o forraje de diferentes especies de animales herbívoros. [28, 49,50, 51] Se suma que algunas sustancias químicas de uso común en la agricultura, hogar o de aplicación en las personas, una dosis multiplicada resulta con acción desfavorable en el desarrollo fetal, un ejemplo lo encontramos en el caso del Agente Naranja, éste es el resultado de la unión de dos herbicidas, el 2,4,-D (ácido dichlorophenoxyacetico) y el 2,4,5-T (ácido trichlorophenoxyacetico). Mezclado con combustible Diesel o Keroseno, cuyo principal compuesto es la dioxina resulta un defoliador con excelente resultados en la agricultura en la dosis recomendada pero fue utilizado en VietNam en sobredosis y conllevó al nacimiento de niños y animales con múltiples y severas malformaciones congénitas y alteraciones del ambiente. [52] Hoy día así es reconocida la etología de las Malformaciones congénitas como Polifactorial, es decir originada por agentes genéticos, ambientales y la interrelación de éstos. [22, 27, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59,60] Como se interpreta la Teratogénesis está expuesto en el gráfico No.1 (original)



La acción de los agentes teratógenos y las posibles combinaciones entre ellos, el momento de embriogénesis en que actúa cada uno, la susceptibilidad del

individuo, la dosis actuante y otros factores resultan una mezcla difícil de discernir, lo cual puede explicar porque aún con los adelantos obtenidos en todos los campos de las ciencias especialmente en Genética y Teratología durante los últimos cincuenta años, la aclaración del agente causal en los casos puntuales en que se presentan las malformaciones congénitas no rebasa un 50 por ciento de diagnóstico aclaratorio. A continuación se expone la tabla No. 1 en la que se analizan datos de 38 años (1975-2012), del resultado del diagnóstico etiológico de las malformaciones congénitas realizados por diferentes autores en diferentes latitudes y especies.

Tabla No. 1. Diagnóstico de la etiología de la Malformaciones Congénitas expresado en por ciento, datos de 38 años.

| Autores, año | Agentes por ciento de diagnóstico | | | | |
|--------------------------------------|-----------------------------------|-------|-----|--------|-------------|
| | Especie | Gen | Amb | Gen-MA | Desconocido |
| Arey, 1975 ^[53] | Humana | 30 | 25 | - | 60 |
| Bueno, 1991 ^[54] | Humana | - | - | - | 50* |
| Sadler, 2000 ^[40] | Humana | 15 | 10 | 20-25 | 40-60 |
| Pérez y col, 2002 ^[22] | Humana | 12-25 | 9 | 20 | 40 |
| Camón Urgel, 2004 ^[27] | Bovina | 10 | 10 | 5 | 75 |
| Montenegro, 2007 ^[56] | Humana | 18 | 7 | 25 | 50 |
| Reyes, 2011 ^[61] | Humana | 25 | 10 | | 65 |
| Rojas y Walker, 2012 ^[59] | Humana | 25 | 10 | | 65 |
| OMS, 2012 ^[60] | Humana | - | - | - | 50* |

* En estos informes solo se plantea el por ciento en que aún quedan sin definir el agente causal.
 Leyenda:

Gen: Por agentes Genéticos

Amb: Por agentes del Ambiente

Gen-MA: Por la acción combinada de agentes Genéticos y del Medio Ambiente.

Desconocido: No se encuentra explicación a su aparición.

Actualidad de la Teratogénesis.

Debemos comenzar precisando el concepto. Se define como *Teratogénesis*, como la alteración morfológica, bioquímica o funcional, inducida durante el embarazo por en agentes genéticos y ambientales y puede ser detectada durante la gestación, en el nacimiento o con posterioridad a éste.

De los datos brindados en la tabla No. 1, se infiere que el Talón de Aquiles de la Teratología actualmente lo constituye el diagnóstico del o de los agentes causales que actúan en cada caso específico en que se presenta una

malformación congénita, independientemente de la especie a que pertenezca, en la realidad de hoy día solo se obtiene en un por ciento nada halagüeño de diagnóstico positivo y esclarecedor, en medicina humana éste es como promedio del 50 por ciento de los casos, mientras en los animales específicamente, en bovino solo se llega a un diagnóstico aclaratorio en un 25 por ciento. Esto es algo a tener en cuenta por dos razones, la primera en 38 años la situación del diagnóstico de las causas inductoras de las malformaciones congénitas estudiadas no han tenido avance significativo alguno y la segunda razón es que el lapso de tiempo estudiado coincide con avances insospechados en todas las ramas de las ciencias a nivel mundial de las que no ha estado excluidas las ciencias médicas y las veterinarias, incluyendo la genética, lo cual resulta totalmente paradójico. En el caso de la Teratología Veterinaria se justifica porque es esta la disciplina más olvidada, menos investigada y presentada en eventos de salud animal. [27,31]

Nos encontramos viviendo en un mundo cambiante a una velocidad geométrica en sus conocimientos científicos y tecnológicos, y también en su destrucción por el calentamiento global, desaparición de los pulmones de la tierra, guerras con uso de sustancias mutagénicas y productoras de fenocopias y una industria química que nos bombardea con más de 40,000 nuevos productos cada año (civiles y militares) de los que se desconoce su acción sobre el genofondo y úteros grávidos de las poblaciones humana y animales. Además el innegable desarrollo de todo lo relacionado con las investigaciones de la trasmisión de los caracteres de una generación a la siguiente, la Genética que ha encontrado conocimientos para explicar lo antes inexplicable, describiéndose nuevos conceptos relacionados en la temática, en las Variaciones Epigenéticas tenemos un ejemplo que atañe y suma a la teratogénesis.

Si tenemos en cuenta lo expuesto anteriormente el panorama actual de la teratogénesis no sería tan fácil hoy como fue expuesto en el gráfico No. 1; Agentes Teratógenos Genéticos y Agentes Teratógenos Ambientales y la interrelación de ambos. Esto necesita una revisión que permita actualizarse acorde a los conocimientos del momento que vivimos.

Los Agentes Teratógenos Genéticos están dados por mutaciones génicas o cromosómicas, es decir existe una alteración del código genético en los portadores de malformaciones congénitas. Las mutaciones son errores que ocurren en la secuencia del ADN, y puede afectar a genes específicos y también a cromosomas, como éstos son los encargados de transmitir los caracteres de determinada especie aparecerá una modificación en la expresión del fenotipo que es aleatoria, es decir favorable o desfavorable, aunque el nivel de adaptación y especialización a que han llegado los organismos a través de millones de años de evolución, las mutaciones que ocurren suelen ser generalmente desfavorables. Durante la replicación del material genético influyen factores físicos, químicos y se plantea que también nutricionales que alteran ésta, lo que generalmente ocurre es que las enzimas reparadoras ejercen su acción y se corrige el error, quedando el cariotipo del individuo corregido totalmente, si falla este mecanismo de reparación entonces el

cariotipo presentará una alteración en la secuencia de su ADN y en el caso que nos ocupa será fuente de una alteración de un desarrollo embrionario y por consiguiente la presencia de una malformación congénita. Se infiere que también agentes físicos, químicos y biológicos conllevan al mismo resultado, modificación del ácido desoxirribonucleico, ADN. [62,63] *En última instancia algunos agentes del medio ambiente son los responsable del origen de algunas de las mutaciones y por ende de desarrollos embrionarios anormales.*

Los Agentes Teratógenos Genéticos se caracterizan porque existen alteraciones irreversibles en la dotación hereditaria producto de mutaciones. En la actualidad se ha demostrado que a la par que existen las alteraciones en la secuencia del ADN, también pueden ocurrir alteraciones en la dotación genética sin la afectación irreversible de éste, como es el caso de las *Variaciones Epigenéticas* que ocurren posterior al periodo de replicación de los genes, tales como metilaciones del ADN o acetilaciones de las histonas. Se puede decir que la Epigenética es el conjunto de procesos químicos que modifican la actividad del ADN pero sin alterar su secuencia, es el estudio de modificaciones en la expresión de genes que no obedecen a una alteración de la secuencia del ADN y que son heredables. Una de las fuentes de mayores modificaciones de los genes es el factor ambiental y puede afectar a uno o varios genes con múltiples funciones. Según plantean varios autores estas variaciones epigenéticas interfieren la embriogénesis normal y se suman a la lista de agentes etiológicos de malformaciones congénitas. [29,64, 65, 66] Está dentro de las posibilidades que el *silenciado* sea un gen teratógeno y la malformación no se exprese fenotípicamente en los descendientes.

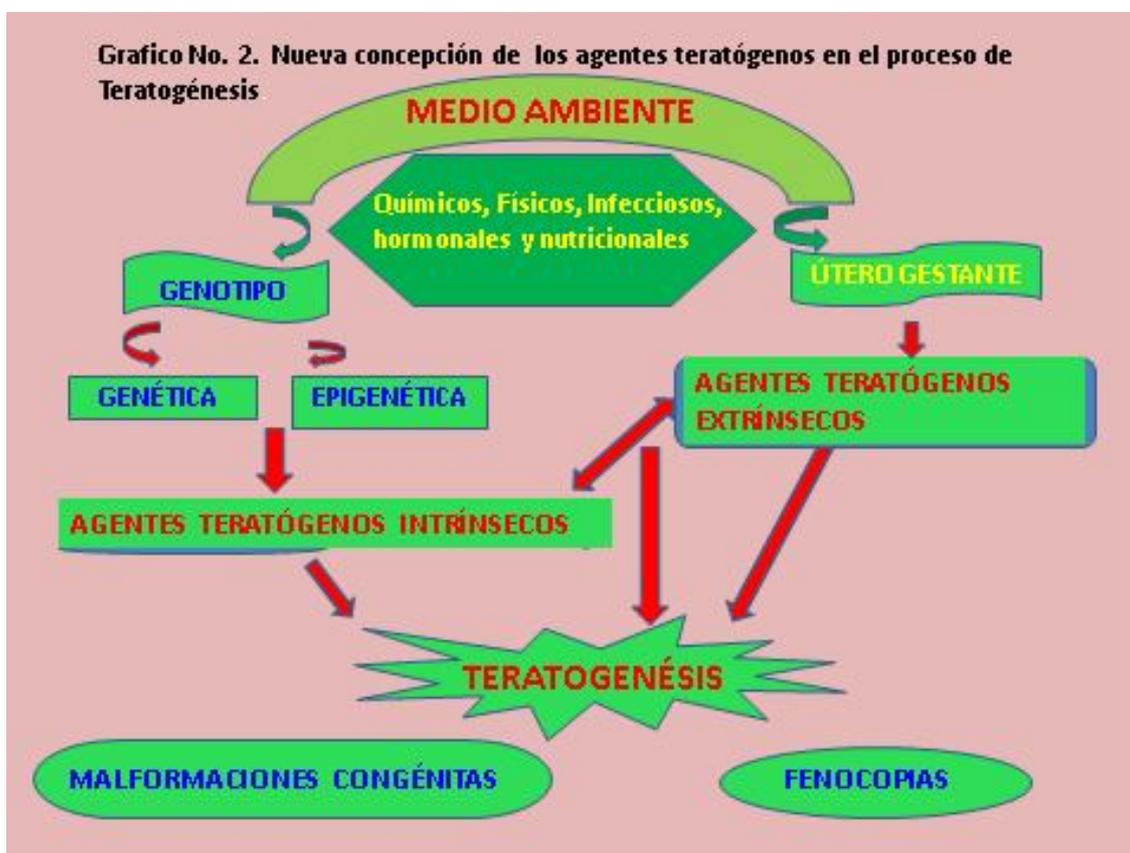
Continuando el razonamiento de lo expuesto ya no solo encontramos las alteraciones genéticas clásicas, las producidas por mutaciones, ahora en la dotación genética encontraremos también variaciones epigenéticas induciendo desarrollo embrionario anormal, razón por la cual este grupo de acción deletérea sobre la formación de un nuevo individuo puede ser considerado y nombrado más acertadamente *AGENTES TERATÓGENOS INTRINSECOS* y no Genéticos, porque abarca no solo las alteraciones clásicas de la herencia, sino también las variaciones epigenéticas.

Para que aparezca una mutación o una variación epigenética, de no darse éstas de forma espontánea (que son las mínimas), será el ambiente el factor inductor de las mismas.

Los nacimientos de individuos en los que su fenotipo está afectado y el exhibir alteraciones, unas más conocidas que otras, y otras de nueva aparición que se reportan constantemente por informes en especies animales donde existe tradición del estudio de éstas o por que se realizan estudios en especies donde las malformaciones congénitas no eran tenidas como causa de pérdidas económicas y de salud, [67,68] nos alerta a tener en el conocimiento de la Teratología un arma más en pos de la salud animal.

Es una propuesta estudiar la teratogénesis de manera holística y dándole la importancia que cada elemento posee y que debe ser actualizado su estudio acorde a las nuevas concepciones que aportan las investigaciones más recientes. Se ha destacado como norma y costumbre la importancia de los factores ambientales como fuente de fenocopia, cuando en realidad su acción va mucho más allá de la de ser simples actuantes sobre el individuo formándose en el útero o huevo fecundado. El Medio Ambiente constituye el elemento a partir del cual se desarrollaran la mayoría de las alteraciones Intrínsecas (mutaciones y variaciones epigenéticas) y Extrínsecas que componen la etiología de las malformaciones congénitas.

Gráfico No. 2. El Medio Ambiente, fuente de mutaciones, variaciones epigenéticas y fenocopias.



En el gráfico que precede queda expuesto el Medio Ambiente como la fuente principal que contiene los elementos capaces de inducir mutaciones, variaciones epigenéticas y fenocopias, son estos de origen; químicos, físicos, infecciosos, nutricionales y hormonales, esencialmente los tres primeros pues tanto los nutricionales, como los hormonales generalmente tienen una esencia de los anteriores. El análisis se inicia por aquellos elementos que conducen a la aparición de los agentes Teratógenos Intrínsecos y Extrínsecos, fuentes de la Teratogénesis y por tanto de Malformaciones Congénitas y Fenocopias.

Conclusiones.

Las causas que inducen a la aparición de las Malformaciones Congénitas en los seres vivos aún no permiten esclarecer la etiología en un rango que satisfaga el diagnóstico anhelado. Cada día se añaden nuevos elementos al proceso de la teratogénesis constituyendo la Epigenética el ejemplo más fehaciente. Y ante todo debemos estar atentos, teniendo en primera opción y en toda su magnitud al Medio Ambiente como propiciador de la aparición de Agentes Teratógenos Intrínsecos y Extrínsecos.

Bibliografía

1. Fatusca Ángela. Historia de la Teratología Clínica. [online]. Disponible en URL: <http://www.gineconet.com/articulos/771htm> [Citado, 22 de enero de 2013]
2. Rojas Leonart I; Thompson Shirley, Llorente Daysis. Historia de la teratología; visión precolombina y americana. [online]. Disponible en URL: <http://www.monografias.com/trabajos101/historiateratologiavisionprecolombina-y-americana/historia-teratologia-visionprecolombina-y-americana.shtml> [Citado, 13 de septiembre de 2014]
3. Rojas Leonart. I; Thompson Llorente. Shirley L; Bárcenas Ibarra Annelisse; Llorente Pérez. Daysi. Teratología; su historia según la visión de la religión Yoruba. REDVET. Rev. Electrón. vet. 2014 Volumen 15 N° 09 - <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n090914.html> [Citado, 13 de septiembre de 2014]
4. La Biblia Latinoamericana. Edición Pastoral. LXXIV edición. Ediciones Paulinas Verbo divino. 1972. Caracas, Venezuela
5. Nascar E, Colunga A. Sagrada Biblia. Versión directa de las Lenguas Orientales. 12ª ed. Biblioteca de Autores Cristianos. 1976. Madrid, España.
6. Do Toit P J. Untersuchungen über das Synsacrum und den Schwanz von Gallus domesticus nebst tBeobachtungen über Schwanzlosigkeit. Jena. Z. Natu 6w. No 49.149-312.1913
7. Danforth C H. An heredity complex in the domestic fowl. Genetic. No 4. 587-596.1919.
8. Landauer W y Dunn I C. Two types of rumplessness in domestic fowl. J heredity. No. 16. 152-160. 1925.
9. Landauer W. Thyrogenous dwarfism (Myxodermainfantilis) in the domestic fowl. Am. J. Anat. No. 43, 1-43. 1929.
10. Asmunson V S. Abnormal upper mandible, a new lethal mutation in the domestic fowl. J. Heredity. No. 27.401-404. 1936.
11. Jeffrey F P; Beadette F R; Hudson CB. An inherited kidney in domestic fowl. J Heredity. No 28. 335-338. 1937
12. Kuppaswami P S. Some observations on the incidence and inheritance of imperforate anus in canjan calves. Ind. Vet. J. Vet. Sci. Anim. Husb. 7:305-307. 1937.
13. Anett E H. Note on a new recessive lethal in cattle. J. Hered. 37:301. 1939.
14. Ely F; Hull F E; Morrison H B. Agnathia, a new bovine lethal. J. Hered. 30: 105. 1939
15. Warren D C. Brachydactyly in the fowl. J. Heredity. No 31. 141-144. 1940

16. Cole L J, Moore L A. Hydrocephalus, a lethal in cattle. J. Agri. Reseab. 65:483. 1942.
17. Eriksson K. Hereditary forms of sterility in cattle. Jour. Dairy. Sci. 25: 510-517. 1943.
18. Lerner I M. Lethal and sublethal character in farm animal. J. Hered. 35: 219. 1944
19. Aldrovandus U. Orithologiae, Tomus Alter. 1600, citado por; Hutt F B. Genética Aviar. 1ra. edición. Salvat Editores, S.A. pp 85-89. 1958. Barcelona. España.
20. Bálint A. Principios de Genética y Evolución. Editorial Gögölló. 1981. Budapest, Hungría.
21. Acosta J R. Bioética para la sustentabilidad. Publicaciones Acuario. Centro Félix Varela. p 439-453, 2002. La Habana, Cuba.
22. Pérez-Landeiro A, Allende-Bandrés M A, Agustín Fernández M J, P. Palomo Palomo P. Teratogénesis: clasificaciones. Farmacia Hospitalaria. Vol. 26. N.º 3, 2002, pp. 171-177.
23. Hartney W J, Paht F R C, Wanner R A, Della-Porta A J, Snowdon W A. Serological evidence for the association of Akabana virus with epizootic bovine congenital arthrogryposis and hydranencephaly syndrome in New South. Aust. Vet. Jour. 51: 103-104. 1975.
24. Keeler R F. Congenital defects in calves from maternal ingestion of Nicotianaglauca of high nabanabine content. Clinical Toxicology. 15(4): 417-426. 1979.
25. Pearson H. Changing attitudes to congenital and inherited diseases. Vet Rec. 1979; 105(14): 318-323
26. Morrow DA. Current Therapy in Theriogenology. 2nd ed. Philadelphia PA: WB Saunders Co; 1986
27. Camón J. Introducción al estudio de las malformaciones congénitas bovinas. Producción animal, ISSN 1578-1526, Vol. 19, N.º. 204, 2004, pags. 22- 40. [online] Disponible en URL: <http://dialnet.unirioja.es/servlet/articulo?codigo=1031621> [citado 25 de enero de 2014]
28. Camón J. VIII Congreso Internacional ANEMBE de Medicina Veterinaria. 2006. Intervención del Dr. Joaquín Camón Urgel. [online] Disponible en URL: <http://www.edicinetecnicasreunidas.com/producción> [citado 6 de febrero de 2014]
29. Silva, C. Delgado, R. Magaña, J. y Reyes, A. Anomalías del desarrollo testicular y escrotal en toros de tres razas en el sureste de México. Avances en Investigación Agropecuaria 12(3). 2008, pp 21-31
30. Casado D. La integración social de las personas con discapacidades. Información Psicológica. Número 84. Abril 2004 pp. 3-9
31. Rojas Leonart I, Silveira EA. Desastre futuro: ¿inevitable? ¿Estamos preparados para el mismo? Revista Electrónica Veterinaria REDVET [online] Disponible en URL: http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n030310B/0310B_HV01.pdf [citado 15 de abril de 2014]

32. Rojas Leonart I. Teratología Veterinaria. Estudios de las Malformaciones congénitas en animales. Editorial Académica Española. Editorial Académica Española. Publishing GmbH & Co. Saarbrücken, Germany. 2012
33. Teratología Renacentista. [online] Disponible en URL: http://webcache.googleusercontent.com/search?client=firefox-a&rls=org.mozilla%3AesES%3Aofficial&channel=s&hl=esES&q=cache:rqvbyhLiH5gJ:http://valdeprillos.com/books/libromonstruos/teratologiarenacentista%2BHistoria+de+la+Teratolog%C3%ADa&gws_rd=cr&ct=clnkk [citado 28 de mayo de 2014]
34. La genética: la ciencia de la herencia. [online] Disponible en URL: http://bibliotecadigital.ilce.edu.mx/sites/ciencia/volumen3/ciencia3/125/htm/se_c3.htm [citado 30 de abril de 2014]
35. Vallvé C. Seguridad y medicamentos. Barcelona: J.R. Prous, 1987pp 23-44
36. Koren G, Pastuzsak A, Ito S. Drugs in pregnancy. N Engl J Med 338,1998, pp 1128-1137
37. Hutt F B. Genética Aviar. 1ra. Edición. Salvat Editores, S.A. Barcelona. España. 1958.
38. Ruiz-Martínez C. Discurso de Clausura. 1er. Congreso mundial de Genética Aplicada a la Producción Ganadera. 1974. Madrid, España.
39. Pearson H. Changing attitudes to congenital and inherited diseases. Vet. Rec. 1979; 105(14): 318-323.
40. Sadler T W. Embriología Médica. 7ma ed. Editorial Médica Panamericana. 2000. México D. F. México. 2000.
41. Felipe AE. Introducción a la teratología: el estudio de las malformaciones congénitas en medicina veterinaria. Revista Electrónica de Veterinaria REDVET, ISSN 1695-7504, 2003; Vol. IV No. 4. España. [online] Disponible en URL: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n040403.html> [citado 30 enero 2013]
42. La vivisección. Segundo holocausto. [online] Disponible en URL: <http://weblogs.madrimasd.org/tecnocidanos/archive/2005/07/11.aspx> [citado 28 abril 2013]
43. Harthey W J, Paht F R C, Wanner R A, Della-Porta A J, Snowdon W A. Serological evidence for the association of Akabana virus with epizootic bovine congenital arthrogryposis and hidranencephaly syndrome in New South. Aust. Vet. Jour. 51: 103-104. 1975.
44. Coetzer J A W, Theodoris A, Heer S, Kritzing L. Wesselsbrondesease: a cause of congenital porencephaly and cerebellar hypoplasia in calves. Ondwtpoort. J. Vet. Res. 46: 165-169. 1979
45. Badman R T, Mitchel G, Jones R T, Westbury H A. Assosiation of bovine viral diarrheea infection to Hydranencephaly and other central nervous system lesions in perinatal calves. Aust. Vet, Jour. 57: 306-307. 1981
46. Pelestrelo R, Peleiteiro Maria. Mioclonias congénitas emleito relacionada com a forma da peste suina classica. Rev. Port. CiénVet. LXXX (473): 5-24. 1985.
47. Agüeros J, Avedillo LJ, Cuadrado B Camón J. Malformaciones congénitas múltiples en un ternero. Un caso de difícil diagnóstico. En: VII Congreso Internacional de Medicina Bovina. Oviedo, Principado de Asturias. España. 29 junio - 1 julio. 2001.
48. Perusia O. Causística clínica regional en rodeos lecheros. Rev Invest Vet Perú. Vol.12 No.2. jul/dic. 2001

49. Keeler R F. Congenital defects un calves from maternal ingestión of Nicotianaglauca of highanabasine content. Clinical Toxicology. 15(4): 417-426. 1979
50. Shupe J L, James L F. Teratogenic Plants. Vet. Hum. Toxicol. 25(6): 415-421. 1983.
51. Roy Teresa de J; Prieto L; Oropesa Ana; Pérez M; Soler F. Plantas tóxicas con efectos nocivos sobre la reproducción de los animales domésticos. [online] Disponible en URL: <http://www.exopol.com/general/circulares/314.html> [citado 23 enero 2014]
52. LechigueroPardo L. Las víctimas actuales del Agente Naranja. Cruz Roja Española. 2005. [online] Disponible en URL: http://www.cruzroja.es/pls/portal30/docs/PAGE/SITE_CRE/PAGINAS/AGEN TNARANJA.PDF[citado 17 de julio 2014]
53. Arey L B. Anatomía del Desarrollo. 7ma. Ed. Edición Revolucionaria. Instituto Cubano del Libro. 1975. La Habana. Cuba
54. Bueno M. Etiología de las Malformaciones congénitas. 40 años después. Bol Pediatr; 32: 205 – 215.1991 [online] Disponible en URL: http://www.sccalp.org/documents/0000/1349/BolPediatr1991_32_205-215.pdf [citado 14 septiembre de 2013]
55. Boletín Terapéutico Andaluz. Medicamentos y embarazo. 11. Monografías No. 8.1995 pp 11-50
56. Montenegro Angélica. Capítulo IX .Malformaciones Congénitas. Facultad de Medicina, Universidad de Chile. 2007?[online] Disponible en URL: <http://docencia.med.uchile.cl/embriologia/archivos/Web%20%20Clase%20IX.doc> [citado, 14 de noviembre de 2013]
57. PucheSonia.Aplasia Uterina Unilateral en Cerdas Reproductoras de Descarte. Rev. Fac. Cs. Vets. UCV. 48(1): 31-35. 2007
58. CervantesL; Londoño A; Nieto M; Gutiérrez R. Procesos embrionarios y malformaciones congénitas. Revisión con reporte de casos. Salud Uninorte. Barranquilla (Col.) 28 (1).2012 pp 150-161
59. Rojas, Mariana y Walker Laura. Malformaciones congénitas: aspectos generales y genéticos. Int. J. Morphol., 30(4). 2012 pp1256-1265
60. OMS. Anomalías congénitas. Nota descriptiva N°370. Octubre de 2012 [online] Disponible en URL: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs370/es/index.html>[citado, 14 de febrero de 2014]
61. Reyes H. Malformaciones Congénitas. Universidad de Valparaíso.2011, [online] Disponible en URL: <http://prontus.uv.cl/pubacademica/pubprofesores/s/pubsanmartinsebastian/site/artic/20110405/asocfile/apuntesteratologia.pdf> [citado 20.de octubre de 2014]
62. Sinnott E W; Dunn L C; Dozhansky T. Principios de Genética. 6ta. Ed. Ediciones Omega. 1975. Barcelona. España.
63. Carlson, B. Embriología Humana y Biología del Desarrollo. 4ª ed. Elsevier, 2009. Madrid. España.
64. Amann R P; Veeramachaneni D N R. Cryptorchidism in common eutherian mammals.Reproduction. 133. 2007 pp 541-561.Sureste deMéxico.

65. Jouve N. Defectos Congénitos y Discapacidad. Cuad. Bioét. XX /3^a. 2009 pp 407-422
66. Vila D. Propuesta de teorías integradoras para la cefalogénesis y sus malformaciones. Revista Cubana de estomatología. Vol, 50 No. 1. 2013
67. Rojas Leonart, I; Silveira Prado, E A.; Sotero Delgado, Margarita. Apuntes para la historia de las malformaciones congénitas en terneros de la región central de Cuba. REDVET. Enero/2011. Vol. 12, N° 1. Disponible en URL: <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n010111/011103.pdf> [citado, 14 de junio de 2014]
68. Bárcenas Ibarra Annelisse; Rojas Leonart I; Garcia-Gasca Silvia Alejandra. Congenital Malformations in Sea Turtles: First Report of Schistosomus reflexus syndrome. Proceedings of the Thirty-Fourth International Sea Turtle Symposium. 10-18 April 2014. New Orleans (Louisiana) USA.

REDVET: 2014, Vol. 16 N° 09

Este artículo Ref. 091504_RED VET (AGO1520 _RED VET) está disponible en <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n090915.html>
concretamente en <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet/n090915/091504.pdf>

REDVET® Revista Electrónica de Veterinaria está editada por Veterinaria Organización®.

Se autoriza la difusión y reenvío siempre que enlace con **Veterinaria.org®** <http://www.veterinaria.org> y con **REDVET®**- <http://www.veterinaria.org/revistas/redvet>