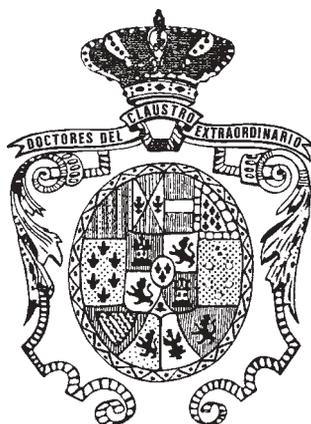


ANALES DE LA REAL ACADEMIA DE DOCTORES



Volumen 6 • Número 1

Julio 2002

Domicilio Corporativo: San Bernardo, 49 • 28015 Madrid

ANALES DE LA REAL ACADEMIA DE DOCTORES

Publicado por la Real Academia de Doctores

Director

Alberto Ballarín Marcial
Presidente de la Real Academia de Doctores

Consejo de redacción

Blanca Castilla de Cortázar
Secretario General

Domingo Muñoz León
Sección Teología

Angeles Galino Carrillo
Sección Filosofía y Letras y Ciencias de la Información

Julian Manuel Fernández del Corral
Sección Derecho

Alberto Portera Sánchez
Sección Medicina

Federico López Mateos
Sección Ciencias

Angel Santos Ruiz
Sección Farmacia

Manuel López Cachero
Sección Ciencias Políticas, Económicas y Empresariales

Antonio del Valle Menéndez
Sección Ingeniería

Luis Antonio Fernández-Galiano Ruiz
Sección Arquitectura y Bellas Artes

Guillermo Suárez Fernández
Sección Veterinaria

Portada:

M. Molinero, Serie «Líneas y colores», n.º 7 (óleo s/tela)

Diseño:

Blanca Castilla de Cortázar

Depósito legal: M. 11.690-1997

ISSN: 1138-2414

Imprime: REALIGRAF, S.A.

Pedro Tezano, 26

28039 Madrid

INDICE

	<u>Págs.</u>
Apertura curso académico 2002	
— Palabras del Presidente. <i>Dr. Alberto Ballarín Marcial</i>	7
— Memoria del Curso Académico 2001. <i>Dra. Blanca Castilla de Cortázar</i> .	11
— Discurso de Inauguración: Estado actual del proceso de unificación política de Europa (Resumen). <i>D. Iñigo Cavero Lataillade</i>	17
Humanidades	
— El orden transcendental en Xavier Zubiri. <i>Dra. Blanca Castilla de Cortázar</i>	19
— Dos mujeres protagonistas en la historia. <i>Dr. Jesús Martínez-Falero</i>	47
— Actualidad biográfica de Tirso de Molina y su obra. <i>Dr. Luis Vázquez Fernández</i>	55
Ciencias jurídicas y sociales	
— Sobre el establecimiento de indicadores económicos y sociales en relación con las grandes infraestructuras. <i>Dr. José González Paz</i>	67
— Europa y España: libertad religiosa y libertad de enseñanza. Principios, legislación, jurisprudencia. <i>Dr. Jesús López Medel</i>	83
Ciencias de la vida y de la salud	
— Proteínas del choque térmico y carabinas moleculares. <i>Dra. María Cascales Angosto</i>	95
— El tratamiento médico de la acromegalia: nuevos fármacos para una vieja enfermedad. <i>Dr. Juan J. Díez</i>	117
— The ban of antibiotics as feed additives: a scientific issue? <i>Dr. Tito H. Fernandes</i>	131

- Los universales biomoleculares y la unidad bioquímica del hombre: sus proyecciones biomédicas. *Dr. Mario Sapag Hagar* 143

Ciencias experimentales y tecnológicas

- Determinación del tamaño de una muestra bajo la hipótesis de la ley de probabilidad de WEIBULL de parámetros $(0, \theta, 1)$. *Dr. Fco. Javier Díaz-Llanos* 175
- Clonación reproductiva y terapéutica. *Dr. Félix Pérez Pérez* 193
- Los premios Nobel de Ciencias 2001. *Dr. Angel Santos Ruiz* 219

DISCURSO EN LA INAUGURACIÓN DEL CURSO ANUAL DE LA ACADEMIA DE DOCTORES

ALBERTO BALLARÍN MARCIAL

Excelentísimos e Ilustrísimos Señores, señores académicos, señoras y señores,

I. El artículo 25 e) del nuevo Reglamento de nuestra Academia dispone que en este acto de apertura de curso, el Presidente de la Corporación, previo acuerdo de la Junta de Gobierno, exponga las líneas maestras o directrices de los trabajos y actuaciones durante el año que hoy comienza.

II. Cumplo gustoso el mandato mas quisiera, antes de hacerlo, agradecer la presencia en este acto de todos Ustedes, en particular de nuestros ilustres invitados y muy en especial del Excelentísimo Señor D. Iñigo Cavero Lataillade, Presidente del Consejo de Estado.

III. También considero de justicia en esta mi primera intervención en público, agradecer la labor realizada por nuestros antecesores en la Junta de Gobierno, sobre todo por lo que se refiere a la inmediata anterior, dentro de la cual destaca la dedicación de D. Gustavo Villapalos, su Presidente y la de D. Guillermo Suárez, Secretario General. Gracias a lo conseguido por ellos cabe decir que la Real Academia de Doctores de España se ha visto consolidada, al disponer de un presupuesto modesto si, pero que permite sostener los servicios esenciales de una Corporación de este tipo, aunque sea en una instalación deficitaria: me refiero a los cursos de conferencias y actos en general; a la publicación del Anuario y de los Anales que recogen con mucha dignidad los trabajos ordinarios de la Academia, además de los Discursos de ingreso, que, sumados entre si, arrojan una buena cosecha anual de aportaciones científicas.

En punto y aparte, y como un sumando más, deben recordarse los doce premios de investigación que se otorgan anualmente por la Real Academia de Doctores de España a las mejores tesis doctorales presentadas, las cuales llegaron el pasado año a 163 y yo personalmente puedo atestiguar, con referencia a las jurídicas, que las premiadas y algunas más, son de una calidad verdaderamente notable, como quiero pensar que ocurrirá en los demás campos. No nos queda sino felicitarnos por ello y tratar de conseguir más patrocinadores para el año 2002 y para los próximos cursos.

Esta actividad resulta capital siquiera sea por nuestro origen, que fue el del Colegio de Doctores de Madrid, del que se pasó a la Academia de Doctores más tarde ratificada

como Real; nacimos pues para prestigiar el título de Doctor que sigue algo devaluado en España, en contraste con el valor reconocido al mismo en otras latitudes. De no haber sido por ese gran esfuerzo de nuestros predecesores culminado en el nuevo Reglamento, no podríamos hoy pensar en actividades de cierta importancia. En nombre pues de la Junta de Gobierno y en el mío propio quede constancia del reconocimiento y gratitud hacia todos ellos.

IV. De modo muy especial quisiera expresar la gratitud de la Academia y la nuestra a D. Iñigo Cavero que tanto nos honra al haber aceptado pronunciar la lección inaugural sobre un tema apasionante y de gran actualidad: la Constitución europea. Cuando se ha constituido ya una Comisión para redactarla, cuando el presidente de la Comisión europea Romano Prodi acaba de tratar el tema en la tribuna del Instituto de España, cuando todos esperamos que la construcción de Europa, cuya ampliación a 20 está en marcha, la convierta en la primera potencia política democrática y cultural del mundo, siendo así la gran defensora de los Derechos Humanos y de una globalización presidida por la Justicia, la conferencia que vamos a escuchar suscita en todos nosotros un interés extraordinario que yo estoy seguro no se verá defraudado; antes bien pienso que dejará señalado desde ahora el nuevo rumbo de nuestra Academia que, ya lo anuncio, va a ser el de tratar de los grandes problemas de nuestro tiempo, de los desafíos y tendencias que se nos avecinan aprovechando al efecto su naturaleza interdisciplinar que la sitúa en una posición privilegiada.

V. Apenas puede citarse una de esas cuestiones importantes, sea la pobreza, el hambre y el desarrollo, la de la biotecnología, que no sea materia de varias disciplinas: la política, la sociológica, la económica, la jurídica, la ética, incluso la religiosa, ahora que se dice que el conflicto entre las ideologías ha sido reemplazado por el choque de las civilizaciones y de las religiones que las sustentan; en nuestra institución contamos con nombres ilustres, si se exceptúa el mío, para ocuparse desde todos esos puntos de vista a escudriñar el futuro que nos aguarda, para mejor comprender el presente y elegir el camino más acertado hacia el mañana. La participación de todos los académicos interesados y la de algunos ponentes externos, cuando ello se juzgue necesario, garantizará que esta línea de trabajo sea fecunda y venga a engrosar la lista y el tamaño de nuestras publicaciones actuales y singularmente de los Anales.

VI. Con este espíritu y esta metodología interdisciplinar pensamos acometer las actividades académicas del presente año y de los tres siguientes. Quisiéramos trabajar en dos líneas, una la ya citada y otra la relativa a los premios Nobel; pensamos que debemos dar más publicidad en España a ese puñado de hombres excepcionales, más aún por su dedicación investigadora que por su talento; que se conozca en amplias capas sociales no sólo al premios Nobel de Literatura sino a todos ellos; un académico nuestro, de la especialidad de que se trate, se ocupará de trazar la figura y de analizar la obra de cada uno de los que hayan merecido tan señalado galardón. Si los medios de comunicación nos ayudan, como esperamos que lo harán, conseguiremos penetrar más hondo en la conciencia social para que crezca la admiración respecto de esos grandes hombres, de sus respectivas ciencias y de la Universidad en general pues todos ellos son profesores universitarios distinguidos. La Real Academia de Doctores no puede olvidar que nació vinculada a la Universidad Complutense, única en su tiempo que otorgaba el grado de Doctor, y siente un afecto especial hacia esa institución que hoy vemos aquí tan dignamente representada por su Rector Magnífico D. Rafael Puyol.

VII. Intentaremos también en el presente curso desarrollar actividades concretas de investigación en cuestiones que interesen al Gobierno, a las dos Cámaras o a la Administración pues esta puede ser una de las más nobles y útiles tareas de las Reales Academias. Cada día que pasa se evidencia la necesidad que tienen los políticos en general y los legisladores de contar con el dato y un dictamen científico en muchas de sus tareas: la apelación que se ha hecho ya por nuestro más alto Tribunal, en materia de seguridad alimentaria, al principio de precaución demuestra que hemos de tener en cuenta la mera advertencia científica sobre posibles riesgos par que hayan de actuar quienes tienen el poder de hacerlo; la misma Comisión europea acaba de consagrar un nuevo Comité Científico a esta cuestión con poderes muy específicos y relevantes; este es sólo un ejemplo de cómo el dictamen técnico está pasando a formar parte obligada de muchas actuaciones políticas o administrativas.

VIII. Para terminar quisiera apelar desde esta tribuna a la sociedad española en general, y a las empresas en particular, en demanda de ayuda económica para nuestra Academia. La Comisión europea acaba de publicar el libro Verde sobre la responsabilidad social de las empresas, poniendo de manifiesto cómo deben todas ellas, no sólo las grandes sino todas, aunque sea más acuciante para esta últimas, cumplir sus deberes frente a la sociedad aparte de que su finalidad esencial sea la de obtener beneficios en sus negocios.

Yo pienso que una magnífica oportunidad para cumplir esa responsabilidad la ofrecemos las Academia donde se cultivan los saberes que a la postre redundan en beneficio de las empresas que manejan las nuevas y las todavía vigentes tecnologías. Igual que unas cuantas empresas sponsorizan ya los premios antes citados esperamos que nos ayuden en general a poner en marcha y a sostener las actividades de nuestra querida Institución.

He dicho

RESUMEN DE LA MEMORIA DEL CURSO ACADÉMICO 2001

BLANCA CASTILLA DE CORTÁZAR

Al comenzar la lectura de esta memoria se me vienen a la cabeza las palabras de pensador actual: «*La palabra en parte se nos dio, y en parte la tomamos*».

I. SÍNTESIS INICIAL Y FINAL

— La Real Academia de Doctores *inició el curso académico* el 24 de enero de 2001.

Presidido por el Sr. Vicepresidente primero de la Corporación y la Junta de Gobierno, estuvo presente también, la Presidenta del Instituto de España. Al Secretario General correspondió leer la Memoria de la actividad académica del Año 2000.

El Excmo. Sr. D. Federico Mayor Zaragoza —Director de la «Fundación Ramón Areces»— pronunció el discurso inaugural: «*Grandes desafíos del Siglo XXI: Algunas propuestas para hacerles frente*». El discurso, de notable interés, se pronunció en este mismo Salón Actos donde se celebró la Apertura. «¡Significó hito para la *Real Academia de Doctores* por tratarse de un tema de actualidad, visto desde la perspectiva de la *Cultura de la Paz*, por quien fue el anterior Presidente de la UNESCO, y una relevante personalidad en el campo único de la Ciencia y de la Cultura!»

Al rememorarlo, viene a la mente aquel adagio moderno: «Hay una obligación moral: ser inteligente».

Como colofón de los actos de inauguración de Curso se realizó la *entrega de los premios de Doctorado*, acto que viene ganando una especial significación inaugural, y que define, mejor que ningún otro, un *objetivo académico* de la Institución. Se habían presentado 175 tesis para 14 premios, de las cuales resultaron galardonadas 17, pues algunas eran tan buenas que era difícil elegir y fueron premiadas *ex aequo*.

— Conviene destacar un par de hechos de gran relieve académico: 1) Ya el 13-12-1999, el *Pleno aprobó los nuevos ESTATUTOS*. 2) Y el 18-4-2001, *el Pleno aprobó asimismo el REGLAMENTO*.

— En el mismo Pleno se concedió la Medalla al *Mérito Doctoral en su categoría de Oro* a la Dra. María Cascales Angosto, que se le impondrá hoy, que durante 7 años y hasta diciembre del 2000 formó parte de la Junta de Gobierno como Tesorera y se ha distinguido por una eficaz labor en favor de esta Corporación. En dicho Pleno se ratificaron como Académicos Correspondientes de la Sección de Farmacia a los doctores Carlos José Martínez Honduvilla, Mariano Turiel de Castro y la doctora Consuelo Boticario Boticario.

— Teniendo que elegir nueva Junta de Gobierno, en un Pleno específico celebrado el 28 de Noviembre pasado, se procedió a la votación de los cargos de dicha Junta: Fueron elegidos, con amplia mayoría, a la segunda votación, los siguientes doctores:

Presidente: D. Alberto Ballarín Marcial
Vicepresidente: D. Luis Cepeda Muñoz
Secretaria: Dña. Blanca Castilla de Cortázar
Tesorero: D. Carlos Barros Santos
Bibliotecario: D. Luis Vázquez Fernández

II. RESTANTE CONTENIDO ANUAL

A lo largo del curso hubo *Juntas, Conferencias, Tomas de Posesión y un acto necrológico*. Seguiré el orden cronológico de algunos de los principales eventos del año 2001, con cierta inevitablemente monótona exposición, exponente, con todo, de lo realizado, habiendo destacado ya la labor más importante en el seno de la Academia como ha sido la elaboración, aprobación y puesta en marcha de los primeros pasos del Nuevo Reglamento.

1) **El 10 de enero:** Se reúne la Junta de Gobierno de la Real Academia de Doctores a fin de establecer el *calendario de actividades académicas en el primer trimestre*.

2) **El 22 de enero:** Reunión de la *Comisión de Reglamento de Régimen Interior* para redactar la propuesta final.

3) **El 24 de enero:** *Acto inaugural del Curso 2001*.

4) **El 31 de enero:** Se reúne la Junta de Gobierno para estudiar propuestas de nuevas actividades académicas: Se acuerda que el Dr. D. José González Paz asuma provisionalmente las funciones de Tesorero.

5) **El 7 de febrero:** Conferencia de la Dra. Dña. Emilia Currás Puentes. Título: «Integración vertical de las ciencias. Una aproximación científica».

6) **El 12 de febrero:** Reunión de la *Comisión de Reglamento*, en la que *se aprueba la redacción final*.

7) **El 14 de febrero:** Conferencia del Dr. D. Javier Ángel Ramírez Masferrer. Título: «Acción sísmica sobre las edificaciones»..

8) El 21 de febrero: *Necrológica por el inesperado fallecimiento del querido por todos Dr. D. Antonio López Gómez*, que era el Vice-Presidente Segundo de nuestra Corporación. El acto fue presentado por los Dres. D. Eloy Benito Ruano, D. Fernando Arroyo Ilera, D. José González Paz y D. José M^a Barajas y García-Ansorena, Académicos Numerarios.

9) Los días 22, 23, 26, 27 y 28 de febrero: Ciclo de conferencias impartido por la Dra. Dña. Carmen Cascales Angosto. Título: «Drogas psicoactivas de origen natural y de síntesis».

10) El 28 de febrero: Conferencia de la Dra. Dña. Carmen Guirado Rodríguez-Mora. Título: «La diplomacia como medicina especial».

11) 5 de marzo: Reunión mensual de la Junta de Gobierno.

12) El 7 de marzo: Toma de posesión del Dr. D. Amalio de Juana Sardón. Título: «Producción animal y alimentación humana. Bosquejo histórico de las aplicaciones científicas a la producción animal». Le contesta el Dr. D. Gaspar González González.

13) El 14 de marzo: Toma de posesión del Dr. D. Manuel del Río Martínez. Título: «*Los grandes reyes constructores en la Corona Española*». Le contesta el Dr. D. Fernando Chueca Goitia, Académico Numerario. Preside el acto S.A.R. el Príncipe de Asturias. Celebrada en el Salón de Actos de la Real Academia de Bellas Artes de San Fernando.

14) El 28 de marzo: Conferencia del Dr. D. Jesús Martínez-Falero y Martínez. Título: «Pancreatitis aguda».

15) El 2 de abril: Reunión de la Sección de Veterinaria y celebración de la Junta de Gobierno de la Real Academia de Doctores.

16) El 4 de abril: Toma de posesión del Dr. D. Ramón Llamas Madurga con el título «*Cuestiones éticas en relación con la gestión del agua en España*». Le contesta el Dr. D. Antonio Lamela Martínez, Académico de Número.

17) El 5 de abril: Reunión de la Sección de Ciencias Políticas, Económicas y Comerciales.

18) El 18 de abril: Reunión de la Sección de Arquitectura y Bellas Artes. Pleno de Académicos Numerarios: *Ratificación del Reglamento*.

— Se proponen *cinco plazas* de Académico Numerario; *dos* para Filosofía, Letras y Ciencias de la Información, *una* para Ingeniería, *una* para Arquitectura y Bellas Artes y *una* para Ciencias Políticas, Económicas y Comerciales.

— Se informa a los Académicos del proceso electoral.

19) El día 26 de abril: Reunión de la Comisión de Reglamento.

20) El 3 de mayo: Celebra *la reunión mensual* la Junta de Gobierno, a fin de completar el calendario de actividades académicas del primer semestre.

—*Se lee el informe del Dr. D. Alberto Ballarín Marcial*, sobre el acuerdo de colaboración: la Real Academia de Doctores se hará cargo de los bienes de la Fundación «Ulpiano García Domínguez» y de sus locales situados en la C/ Santa Brígida, 7 y en la C/ Ayala, 104.

Se publica en el BOE la resolución de la Real Academia de Doctores por la cual se convocan las plazas aprobadas en el Pleno anterior.

21) El 16 de mayo: Conferencia del Dr. Pedro Rocamora García-Valls. Título «Perspectivas jurídicas de la violencia».

22) El 23 de mayo: Conferencia del Dr. D. Antonio J. Ramírez Ortega. Título: «Nuestro planeta visto desde los satélites».

23) El 30 de mayo: Conferencia del Dr. D. Carlos Barajas del Rosal. Título: «Simulación y disimulación en otorrinolaringología».

24) El 4 de junio: *Reunión reglamentaria* de la Junta de Gobierno de la Real Academia de Doctores.

Se propone, el ingreso como Académico Correspondiente Nacional del Dr. D. Santiago Díez García para la *Sección de Farmacia*.

25) El 6 de junio: Conferencia del Dr. D. Guillermo Suárez Fernández. Título: «Los estados de ansiedad injustificada. Caso de las «vacas locas» y otras epidemias».

26) El 13 de junio: *Toma de posesión del Dr. D. Rafael Puyol Antolín*. Título: «*La emigración en España. ¿Un problema o una necesidad?*». Le contesta el Dr. D. Eloy Benito Ruano, Académico Numerario. Se celebró en el Salón de Actos del Consejo Superior de Investigaciones Científicas, en Serrano, 117.

27) El 20 de junio: *Pleno anual de Académicos Numerarios*

28) El 4 de julio, 29) El 24 de septiembre y 30) el 3 de octubre: *Reunión reglamentaria* de la Junta de Gobierno de la Real Academia de Doctores. Esta última fecha también de la Comisión de Admisiones.

Tres miércoles consecutivos de octubre se celebra tres tomas de posesión en la Real Academia de Farmacia.

31) El 10 de octubre: *Toma posesión el Dr. D. Arturo Romero Salvador*. Título «*La evolución de la tecnología y sus efectos sobre el ambiente*». Le contestó el Dr. Federico López Mateos, Académico de Número.

32) El 17 de octubre: *Toma de posesión del Dr. D. Benjamín Fernández Ruiz*. Título «*Cajal a través de sus cuentos de vacaciones (narraciones pseudocientíficas)*». Le contestó el Dr. D. Federico López Mateos, Académico de Número.

33) El 24 de octubre: *Toma de posesión del Dr. D. Amando Garrido Pertierra.* Título «*La unidad de la vida*». Le contestó el Dr. D. Arturo Romero Salvador, Académico Numerario.

34) El 25 de octubre: *Se celebra Junta de Gobierno.*

35) El 30 de octubre: *Conferencia del Dr. Mario Sapag Hagar.* Título «los universales biomoleculares y la unidad bioquímica del hombre; sus proyecciones biomédicas», Académico Correspondiente de Chile.

36) El 31 de octubre: *Conferencia del Dr. Tito Horacio Fernández.* Título «Antibióticos en medicina veterinaria y seguridad alimentaria».

37) El 8 de noviembre: Reunión de la Junta de Gobierno.

38) El 19 de noviembre: *Toma de posesión del Dr. D. Rafael Martínez Cortiña.* Título «*La banca española en la democracia: competencia, modernización y retos*». Contestó el Dr. D. Manuel Varela Parache, Académico Numerario.

39) El 28 de Noviembre: *Pleno de Académicos Numerarios* para las votaciones de los cargos de la Junta de Gobierno.

— Se celebra reunión de la Sección de Arquitectura y Bellas Artes: Deciden convocar dos plazas vacantes.

40) El 12 de diciembre: *Conferencia de la Dra. Da. María Cascales Angosto.* Título «Estrés oxidativo y enfermedad de Alzheimer».

41) En lo referente a la *Biblioteca*, se ha continuado el proceso de modernización y actualización.

PUBLICACIONES

Este año, al igual que los anteriores, además del Anuario, la Real Academia de Doctores, ha publicado su número de Anales. Este número consta de dos tomos y contiene importantes trabajos interdisciplinarios, tanto de Académicos de esta Corporación, como valiosas aportaciones de estudiosos cercanos a la Academia. Como todos los años los Anales se han difundido entre grandes Instituciones como Reales Academias, Universidades, Corporaciones oficiales, etc, con las que además se mantiene un intercambio bibliográfico. También se ha publicado una Monografía sobre «Mecanismos de Hepatotoxicidad» por la Doctora María Cascales Angosto.

Finalmente señalaré las

BAJAS POR FALLECIMIENTO

Este año nos han dejado, algunos Académicos, por cuyo eterno descanso acabamos de asistir a una Misa Funeral en la Iglesia del Espíritu Santo:

- D. Armando Durán Miranda y D. Jesús Morcillo Rubio, Académicos Supernumerarios,
- D. Isidoro Asensio Amor, D. Antonio López Gómez, D. Juan Miró Chavarría, D. José Cantos Figuerola y D. Argimiro Turrado Turrado, Académicos Numerarios.
- D. Francisco de Asís Bosch Ariño, D. Manuel Casas Vicente, D. Tirso Febrel Molinero, D. Nicolás González-Deleito, D. Fernando Hernández Alcántara y D. José Ramón Peláez Pruneda, Académicos Correspondientes.
- D. Juan de Dios Guevara Romero, Académico Correspondiente Extranjero.

Permanecen vivos, también, en nuestro «Memento» Académico!

Doy fe,

LA SECRETARIA GENERAL

Madrid, 30 de enero del año 2002

ESTADO ACTUAL DEL PROCESO DE UNIFICACIÓN POLÍTICA DE EUROPA (Resumen)

D. IÑIGO CAVERO LATAILLADE

El Presidente del Consejo de Estado, Catedrático Jean Monnet de Unificación Europea, ha pronunciado en la Real Academia de Doctores una conferencia, con ocasión de la Solemne Apertura del Curso 2002, sobre el «Estado actual del proceso de unificación política de Europa»

Después de justificar la elección del tema por su notoria actualidad, expuso de forma razonada la inexistencia de una verdadera Constitución europea. Pasó luego a analizar la naturaleza jurídica de la Comunidad que consideraba correspondía a un modelo nuevo de relaciones entre Estados que encajaba más en el Derecho Internacional Público que en el Constitucional. Después de dedicar una parte de su intervención al proceso de progresiva institucionalización constituyente de la Unión Europea, señaló las singulares características del proceso de ampliación y la necesidad de su reconducción hacia un proyecto de Unificación Política, el cual solamente podría llevarse a cabo si se consiguiera dar respuesta a las siguientes preguntas: ¿hasta dónde y para quién?; ¿de qué manera? y finalmente ¿para qué?

Concluyó refiriéndose a las propuestas de la Presidencia española de la Unión durante el primer semestre del 2002 y cómo se avanza inexorablemente hacia la Unificación Política de Europa, debiendo elaborarse un modelo inédito integrador de los Estados nacionales, que conservarían su propia personalidad, dependiendo el éxito de esta fase de la unificación, si se consigue la coincidencia sobre valores, principios y objetivos que permitan una eficaz cohesión de una ciudadanía europea, aún por crear. Finalizó con unas sugerencias para la Convención que comenzará a trabajar el uno de Marzo de 2002 y que tendrá como misión formular propuestas para superar la paralización del proceso de consolidación de la Unión Política de los Estados Europeos.

EL ORDEN TRANSCENDENTAL EN XAVIER ZUBIRI¹

BLANCA CASTILLA DE CORTÁZAR

En su obra *Los problemas fundamentales de la metafísica occidental*, Xavier Zubiri asimila la estructura interna de la metafísica con el cañamazo de la trascendencia en cuanto tal². Tal es la importancia que en su concepción adquiere el orden trascendental donde se considera la realidad en cuanto realidad. Son pocos los trabajos realizados sobre este tema en Zubiri sobre el que habló y escribió en varias ocasiones. Está a punto de publicarse en X.01 *La realidad*, obra que será importante en la visión de conjunto de este tema. El presente estudio es un acercamiento al tema que no pretende ser definitivo.

1. EL ORDEN TRANSCENDENTAL

En cada cosa real Zubiri distingue dos momentos. Aquel que está determinado por el contenido de las notas que hacen que esa realidad sea una 'tal' realidad —es el momento talitativo— y el de la realidad en cuanto realidad o momento trascendental³.

¹ La autora ha estudiado este tema más extensamente en el capítulo V de su tesis: «*Noción de persona en Xavier Zubiri. Una aproximación al género*», defendida en la Facultad de Filosofía de la Universidad Complutense en 1994, de próxima publicación en la Editorial Complutense.

² Cfr. PFMO, Alianza Editorial, Madrid, 1994, p. 37. En este estudio se tendrán en cuenta las obras de Zubiri publicadas hasta 1994. No se incluye, por tanto, ésta última que salió a la luz una vez finalizado este estudio. Las obras de Zubiri se citarán por las iniciales de sus títulos. Así: NHD, Naturaleza, Historia y Dios; SE: Sobre la esencia; CLF: Cinco lecciones de filosofía; IS: Inteligencia sentiente/Inteligencia y realidad; IL: Inteligencia y Logos; IR: Inteligencia y Razón; HD: El hombre y Dios; SH: Sobre el hombre; EDR: Estructura dinámica de la realidad; SSV: Sobre el sentimiento y la volición. Las ediciones corresponden a sus obras publicadas por Alianza editorial. Respecto a los artículos se citan: RR: Respectividad de lo real, en «*Realitas*» III-IV (1979) 14-43 y SEAF: Siete ensayos de Antropología Filosófica, ed. Univ. de Santo Tomás, Bogotá 1982, 244 pp.

³ De aquí deriva, como comenta Ellacuría, que «Zubiri hace una doble consideración metafísica de lo que es la realidad. Una consideración talitativa, con la que se acerca a la realidad en cuanto es tal realidad. Pero además —y en este 'además' se esconde un gravísimo problema metafísico—, una consideración trascendental con la que se acerca a la realidad en cuanto realidad. La talidad incluye la realidad, y la realidad incluye la talidad, pero en el primer caso la consideración se centra —sólo se centra— en la talidad de la realidad, y en el segundo se centra en la realidad de la talidad» **ELLACURÍA Ignacio**, *La idea de estructura en la filosofía de Zubiri*, en «*Realitas*» 1 (1974) 123.

Ambos momentos están articulados. Así, en el orden talitativo está implicado también el momento de realidad. En palabras de Zubiri: «talidad no es simplemente contenido, sino contenido como momento aprehendido de algo real»⁴. Por ello la talidad se forma cuando el contenido es ‘determinado’ por la realidad⁵. Por otra parte el contenido talificado ‘determina’ la formalidad de realidad a ser su forma y modo de realidad⁶. La forma y el modo de realidad es justamente la determinación que el momento talificante ejerce sobre el momento de realidad⁷.

En efecto, no sólo el orden talitativo no se da separado del transcendental, sino que, en cierto modo, desde el primero se accede al segundo⁸. Ambos planos, por tanto, se dan simultáneamente y están articulados entre sí de tal modo que tras la consideración talitativa viene la transcendental. Ambos momentos son estudiados por la metafísica. Refiriéndose al plano talitativo afirma que aunque «averiguar cuál sea esta esencia, es decir, cuál sea este ‘tal’, es asunto del saber positivo. Pero concierne formalmente a la metafísica la conceptualización de la ‘talidad’ misma»⁹.

El segundo momento, por otra parte, está por encima de la talidad. «Y está por encima —afirma— no porque este carácter fuera una ‘tal’ nota suprema (ya vimos que Aristóteles mostró definitivamente que esto es imposible), sino en el sentido de ser un carácter en que convienen formalmente todas las cosas y todas las notas, y hasta todas las últimas diferencias de todas las cosas, cualquiera sea su talidad, es decir independientemente de ella»¹⁰. A este momento, siguiendo una larga tradición, lo denomina transcendental.

Para Zubiri el nivel transcendental es un verdadero **orden**, es decir, una **estructura interna** de la realidad en su transcendentalidad. Así, afirma: «Orden significa estructura interna»¹¹.

⁴ RR, p. 26.

⁵ Como ha puesto de relieve Gómez Cambres, Zubiri distingue entre determinar y talificar, entre contenido y ser «momento-de», pues la sustantividad y también la esencia son ante todo estructura: «El ‘contenido-de’ hace que la esencia sea ‘tal’: la esencia no es ‘tal’ por tener notas constitutivas sino por el **modo peculiar de tenerlas**. (...) ‘Talificar’ no es determinar un sujeto por una nota, sino que es conferir tal contenido a un sistema por ser ‘nota de’». **GÓMEZ CAMBRES, Gregorio**, *La Realidad personal. Introducción a Zubiri*, Librería Ágora, Málaga 1983, p. 84. Cfr. también otra obra de este mismo autor: *Zubiri: el realismo trascendental*, ed. Ágora, Málaga 1991, p. 41: «Queda esclarecido que el contenido depende de las notas, pero que este contenido sea talificante, sea ‘contenido de’, esto es, que por él sea la esencia ‘tal’, pende de la unidad misma».

⁶ Cfr. RR, p. 31.

⁷ Cfr. RR, p. 31.

⁸ En este sentido comenta Ellacuría que Zubiri comienza la metafísica «por el estudio de lo talitativo: la realidad en cuanto ‘tal’ realidad. Como la realidad no es algo que flote más allá de las cosas reales, ni algo a lo que la inteligencia humana esté abierta con independencia de la impresión de realidad, es forzoso que el estudio de la realidad comience por las cosas reales, y éstas son siempre ‘tales’ cosas reales» **ELLACURÍA Ignacio**, *La idea de estructura en la filosofía de Zubiri*, en a.c., p. 123.

⁹ SE, p. 357.

¹⁰ SE, p. 373.

¹¹ SE, p. 417.

2. CONSTITUCIÓN DE LA TRANSCENDENTALIDAD

La transcendentalidad es «el momento estructural según el cual algo trasciende de sí mismo»¹². Por antonomasia es transcendental el momento de realidad que es captado por la aprehensión intelectual.

En primer lugar Zubiri caracteriza el momento transcendental de las cosas como un momento «físico»¹³. Cuando emplea el vocablo «físico» se está refiriendo a un aspecto real de la cosa y, en este caso, no a una distinción conceptual¹⁴. En su pensamiento lo transcendental se encuentra en la cosa misma, no es, por tanto, un concepto de máxima universalidad, como afirmaron algunos escolásticos: «La transcendentalidad no es de carácter conceptivo, sino de carácter físico. Es un momento físico de las cosas reales en cuanto sentidas en impresión de realidad. No es algo físico al modo como lo es su contenido, pero es, sin embargo, algo físico: es lo físico de la formalidad, esto es, la física del ‘trans’ en cuanto tal»¹⁵.

a) Índole del «trans»

Saber en qué consiste la transcendentalidad depende de cómo se conceptúe el «trans». Zubiri analiza el significado del «trans» desde dos perspectivas: desde la inteligencia y desde la metafísica.

1) Zubiri parte de la inteligencia, es decir, desde la aprehensión primordial de realidad, pues ahí es donde el hombre capta el momento de realidad y desde donde puede acceder a la realidad fuera de su inteligencia.

En este sentido, «trans» no significa «estar allende la aprehensión»: «Si así fuera, la impresión de realidad sería *impresión de lo transcendente*»¹⁶. El momento de realidad captado por la aprehensión no es transcendente¹⁷ sino transcendental, es decir, lo

¹² IS, p. 114.

¹³ Cfr. entre otros lugares, HD, p. 23.

¹⁴ En este sentido afirma López Quintás: «El orden transcendental no puede entenderse, según Zubiri, como el sistema de conceptos más universales y comunes que puede tener el hombre acerca de las cosas reales, pues constituye, visto del único modo realista posible, una dimensión efectiva de las cosas, ya que la dimensión transcendental de la realidad no es sino la *función reificante* que ejercen las talidades (las diferentes unidades constelacionales de notas) en las cosas sustantivas; función reificante por la que estas sustantividades adquieren —aparte de una cualificación determinada— la condición fundamental de *realidades*», **LOPEZ QUINTÁS, Alfonso**, *La metafísica de X. Zubiri y su proyección al futuro*, en «Realitas» I (1972-1973) 457-476.

¹⁵ IS, p. 123. Con esto Zubiri se opone a algunos escolásticos. En efecto, para algunos de ellos, sobre todo los de influencia escotista, el transcendental era un concepto muy general, de poca comprensión y máxima extensión, que podía aplicarse a todos los seres.

¹⁶ IS, pp. 114-115.

¹⁷ No es esta la interpretación que hacía Baciero, al estudiar la aprehensión únicamente desde la perspectiva de SE. Allí esto no parece quedar tan claro pues Zubiri hace una gran referencia al «prius» con el que se presenta el «de suyo» en la aprehensión. Baciero dice literalmente: «La intelección, por su misma naturaleza, nos remite forzosamente al ‘de suyo’ de la cosa. Y justamente por eso es por lo que podemos hablar de ‘acto transcendente’: la

transcendental es un momento interno a lo aprehendido. El momento transcendental de la aprehensión no nos saca de ella sino que nos sumerge en la realidad misma: es el carácter del «en propio», del «del suyo». Eso no significa que las cosas no estén fuera de la aprehensión: eso hay que demostrarlo en cada caso. Pero la demostración de la transcendencia se apoya precisamente en la transcendentalidad.

El «trans» no significa, por tanto, estar fuera o allende la aprehensión sino estar «en» la aprehensión. Lo transcendental no es algo separado de la realidad física, sino la realidad misma en la que se está, pero «rebasando» su contenido determinado. A esto le llama Zubiri ser «más» que lo que es en razón de su contenido. Este «más» en que consiste la transcendentalidad, en la historia de la filosofía se ha caracterizado como una «comunidad»: aquello en que coincide todo lo concebido (objeto o ser)¹⁸. Para Zubiri la transcendentalidad no es tanto *comunidad* como *comunicación*: «La formalidad misma de realidad es constitutiva y formalmente ‘ex-tensión’. Por lo tanto no se trata de mera comunidad conceptiva, sino de *comunicación* ex-tensiva de lo real. El trans de la transcendentalidad es un ‘ex’. El ‘ex’ de la formalidad de lo real»¹⁹.

Lo que determina a la realidad como transcendental es el carácter de «ex», de expansión, desde la realidad de una cosa hacia su propio contenido, primero, y después hacia la realidad de las otras cosas: «La transcendentalidad es algo que, en este sentido, se extiende desde la formalidad de realidad de una cosa a la formalidad de realidad de otra cosa»²⁰.

2) En segundo lugar analizaremos la transcendentalidad de las cosas desde el punto de vista metafísico. En este sentido, el «trans» también es un momento de superación de la cosa misma, «en» ella misma y «desde» ella misma. No se trata de ir hacia un «trans» que esté allende de las cosas sensibles, sino de un «trans» en las mismas cosas sensibles²¹. Para Zubiri la filosofía de la realidad viene a tratar de «lo físico en ‘trans’», ese es el carácter de la ‘meta-física’. Pero advierte que «la idea del metá viene cargada de muchos sentidos», por lo que es necesario acotar lo que se entiende por «metafísica»²².

Metafísica «no significa naturalmente lo que originariamente significó para Andrónico de Rodas: ‘post-física’. Rápidamente después de este editor de Aristóteles, me-

intelección es ‘transcendente’, porque es formalmente remitente», **BACIERO, Carlos**, *Conceptuación metafísica del ‘de suyo’*, en «Realitas» II (1974-1975) p. 326. Esta es la razón por la cual Diego Gracia aconseja —y él así lo hace—, leer SE desde la trilogía, pues ésta precisa las imprecisiones de aquella. Cfr. **GRACIA GUILLÉN, Diego**, *Voluntad de verdad. Para leer a Zubiri*, ed. Labor, Madrid 1986, pp. 194-203. Una discusión sobre esta cuestión puede encontrarse en **BAÑÓN, Juan**, *Reidad y campo en Zubiri*, en «Rev. Agustiniana» 34 (1993) 233-265, donde considera como dos interpretaciones posibles la consideración de la reidad, como exclusiva de la realidad en la intelección, o como realidad también fuera de la impresión.

¹⁸ Cfr. IS, pp. 116-117. Como ser lo ha conceptualizado la filosofía clásica y como objeto, sobre todo, Kant.

¹⁹ IS, pp. 118.

²⁰ IS, p. 118.

²¹ Esta perspectiva la aborda Zubiri en la trilogía, pero puesto que es un tema que no es de Noología lo aborda en un apéndice, justamente aquel que llama «Transcendentalidad y metafísica»: IS, pp. 127-132.

²² IS, p. 127.

tafísica vino a significar no lo que está ‘después’ de la física, sino lo que está ‘más allá’ de lo físico. La metafísica es entonces ‘*ultra-física*’. Es lo que acabo de llamar lo transcendente»²³.

El exponente supremo de la «ultra-física» fue Platón. Más allá de las cosas sensibles están las cosas que llama inteligibles, las Ideas. La Idea está «separada» de las cosas sensibles. Por tanto, lo que después se llamó ‘metá’ viene a significar lo que en Platón es la «separación». En opinión de Zubiri, Aristóteles rechazó esta concepción platónica con su teoría de la sustancia, pero en el fondo continuó en la línea de su maestro. En primer lugar porque su «filosofía primera», no versa sobre las Ideas separadas, pero sí sobre una sustancia separada: el Theós. Y después, porque, en su opinión, Aristóteles se preocupó de hecho más que de la sustancia primera de la sustancia segunda, cuya adecuación con la sustancia primera nunca vio con claridad. En este sentido afirma: «Y es que en el fondo, aun habiendo hecho de la idea forma substancial de la cosa, se mantuvo siempre en un enorme dualismo, el dualismo entre sentir y entender que le condujo al dualismo metafísico en la teoría de la sustancia. Es la pervivencia de lo ‘meta-físico’ como lo ‘ultra-físico’»²⁴. Posteriormente los medievales entendieron la metafísica como «trans-física», considerándola como algo allende lo físico.

Zubiri se separa de esta concepción: «Y lo que aquí pienso yo es justamente lo contrario: no es algo allende lo físico, sino **lo físico mismo, pero en una dimensión distinta**. No es un ‘trans’ de lo físico, sino que es lo ‘físico mismo en trans’»²⁵. Para lograrlo es necesario, según Zubiri, superar el dualismo entre lo sensible y lo inteligible. Si no el ‘trans’ se convierte siempre en el salto desde la esfera de lo sensible a la zona de la realidad inteligible²⁶.

Refiriéndose a Kant asegura que también se movió siempre entre el mundo sensible y el inteligible. A pesar de que intentó superar el dualismo para tener una concepción unitaria de lo conocido, no consiguió más que la unidad del objeto, pero la metafísica se quedó fuera del objeto. En efecto, dice Zubiri resumiendo su postura: «No hay dos objetos conocidos, uno sensible y otro inteligible, sino un solo objeto sensible-inteligible: *el fenómeno*. Lo que está fuera de esta unidad del objeto fenoménico es lo ultra-físico, *noúmeno*. Y esto, que está allende el fenómeno, es precisamente por esto transcendente: es lo metafísico»²⁷.

Por tanto, en una o en otra forma, tanto para los griegos como para los medievales, o para Kant, la metafísica ha sido siempre algo «transfísico», en el sentido de algo transcendente. Zubiri propone una «física del trans», donde la transcendentalidad es un momento físico de las cosas sensibles, captadas en impresión de realidad. Lo transcendental no es *a priori*, sino que se descubre «en» las cosas mismas. Por lo tanto, la transcendentalidad es el momento estructural según el cual algo trasciende desde sí mismo. Se trata de ceñirnos a la realidad tal y como nos está presente.

²³ IS, pp. 127-128.

²⁴ IS, p. 128.

²⁵ IS, p. 129.

²⁶ La inteligencia sentiente es la clave del pensamiento zubiriano. Aquí, donde tratamos de un problema metafísico no nos podemos detener en la Noología zubiriana tratada en su trilogía, pero todo su pensamiento depende de ella.

²⁷ IS, p. 129.

b) Momentos constitutivos

Pues bien, esta transcendentalidad tiene diversos momentos constitutivos: «La formalidad de realidad tiene estos cuatro momentos estructurales: la realidad, el ‘de suyo’, es un momento *abierto*, y por tanto abierto *respectivamente* hacia la *suidad*, y hacia la *mundanidad*. Los cuatro subrayados son los cuatro momentos estructurales de la formalidad de realidad»²⁸.

Estos momentos a su vez se pueden estudiar tanto desde la perspectiva de la inteligencia²⁹, como desde una consideración metafísica³⁰. Todos ellos constituyen el momento de realidad.

1) «*Apertura*: he aquí el primer momento del *ex* de la transcendentalidad»³¹.

La apertura tiene diversas dimensiones. La realidad está abierta, en primer lugar, a su contenido. Por ser abierta la formalidad de realidad es por lo que la cosa real es cuanto real es ‘más’ que su contenido actual: es transcendental, trasciende su contenido. Realidad es, por tanto, formalidad abierta: «Decir realidad es siempre dejar en suspenso una frase que por sí misma está pidiendo ser completada por ‘realidad de algo’. Lo real en cuanto real está abierto no en el sentido de que por sus propiedades toda cosa real actúe sobre las demás. No se trata de actuación sino de apertura de formalidad (...) No es apertura de lo real sino apertura de la realidad»³².

En segundo lugar, en virtud de la apertura las cosas comunican unas con otras. Por ello «No se trata de que el concepto de realidad se aplique a muchas cosas reales, sino de que realidad es un momento físicamente abierto en sí mismo. Por esto la transcendentalidad no es un mero concepto común a todo lo real; transcendentalidad no es *comunidad*. Sino que se trata de un momento físico de *comunicación*»³³.

Por ser abierta es por lo que la formalidad de realidad puede ser la misma en distintas cosas reales. La multiplicidad de lo que aprehendemos se debe al contenido. Y aunque las sintamos otras, sin embargo están inscritas en la mismidad numérica de la formalidad de realidad. Una manifestación de la apertura del momento de realidad es la mismidad de ese momento inespecífico aunque cambie la especificidad del contenido. En palabras de Zubiri: «si por cualquier razón el contenido de la cosa real se modifica, no por eso la cosa real se vuelve forzosamente otra realidad. Puede continuar siendo la misma cosa real aunque modificada. ¿Qué es esta mismidad? No se trata del simple fenómeno de la constancia perceptiva sino de una estricta mismidad numérica del momento de realidad. El contenido del ‘de suyo’, es decir lo que es ‘de suyo’, ha

²⁸ RR, p. 37.

²⁹ IS, 118-123.

³⁰ RR, 31-40.

³¹ IS, p. 120.

³² IS, pp. 119-120.

³³ HD, p. 23. Ciertamente la comunicación no anula la comunidad, entendida en cierto sentido. En efecto, el orden transcendental se encuentra en todas las cosas, pues todas tienen algo, su momento de realidad, que trasciende su talidad. Por tanto, lo transcendental es también común en el sentido de que es poseído por todas y cada una de las cosas reales. Lo que Zubiri está rechazando es la aplicación extrínseca de un concepto a todas las realidades.

cambiado pero no ha cambiado el ‘de suyo’ mismo en cuanto tal. La misma formalidad de realidad, en mismidad numérica ‘reifica’ cuanto adviene a su contenido»³⁴.

La mismidad numérica del momento de realidad hace que la cosa sea la misma, aunque no sea lo mismo. Esto es caracterizado por Zubiri como *comunicación*, no como mera comunidad: «no es que el concepto de realidad sea *igual* en las distintas realidades, sino que se trata de una *mismidad numérica*. Cada nueva aprehensión de realidad se inscribe en la formalidad de realidad numéricamente la misma»³⁵.

2) *Respectividad*. Como la realidad es formalidad ‘abierta’, no es realidad sino respectivamente a aquello a lo que está abierta. La respectividad no es relación. Zubiri ha tratado en diversos lugares qué entiende por respectividad³⁶. Respectividad no es una relación, ni predicamental, ni ontológica ni lo que los escolásticos llamaban relación transcendental³⁷. Respectividad es apertura de la realidad en cuanto realidad a la realidad de otras cosas. La respectividad es apertura transcendental.

Las cosas no son independientes entre sí, sino que forman una totalidad. Esta totalidad tiene al menos dos aspectos. Ante todo, tiene un aspecto operativo. Pero esto nos remite a un aspecto más hondo de la totalidad. En efecto, aquella conexión operativa se halla fundada en la constitución misma de las cosas, una constitución según la cual cada cosa es lo que formalmente es en función de la constitución de las demás. Ya no se trata de una totalidad *operativa*, sino de una totalidad *constitutiva*. Es lo que Zubiri denomina *respectividad*.

Respectividad significa, pues, simplemente que las cosas reales no empiezan por ser reales y entran después en conexión, sino que cada una en su realidad constitutiva es lo que es en función constitutiva con las demás. La respectividad no se distingue de la realidad sino que *in re* se identifica con ella. Con lo cual la mundanidad está inscrita en la misma realidad, considerada desde su apertura a las demás cosas³⁸.

3) *Suidad*. La realidad está abierta respectivamente en primer lugar a su contenido. Por ello el contenido no es algo abstracto sino que es ‘de suyo’, que es ‘en propio’. Por eso la realidad dice Zubiri que es ‘suificante’.

La realidad, al estar abierta al contenido hace que ese contenido tenga una característica. No es ‘el’ contenido en abstracto, sino que es un contenido que es «de suyo», que es «en propio». Por tanto el contenido es realmente «suyo», de la cosa. El conte-

³⁴ IS, p. 119.

³⁵ IS, p. 119.

³⁶ No se va a exponer aquí, como tampoco se hizo anteriormente, un estudio evolutivo de cómo se fue decantando esta noción en las distintas etapas de la filosofía de Zubiri. Un estudio en esta línea se puede hallar en: **LACILLA RAMAS, M^a Fernanda**, *Consideración genética de la respectividad* en «Burgense» 31 (1990) 115-198. Cfr. también **GONZÁLEZ, Antonio**, *La idea de mundo en la filosofía de Zubiri*, en a.c., pp. 500-506.

³⁷ Cfr. RR, pp. 14-22, donde distingue entre los términos: ‘habitus’, ‘relatio’ y ‘respectus’ que la escolástica no distinguió claramente. Un estudio sobre los antecedentes de la noción de respectividad en la historia de la filosofía puede encontrarse en **LACILLA RAMAS, M^a Fernanda**, *La respectividad en Zubiri*, ed. Universidad Complutense, Madrid 1990, colección tesis doctorales, n^o 252/90, 1^a parte, pp. 17-70.

³⁸ Cfr. HD, p. 53.

nido es «su» contenido. «Al ser respectivamente abierta, la formalidad de realidad no sólo ‘reifica’ el contenido sino que lo hace formalmente ‘suyo’. Es por así decirlo ‘suificante’. Antes de ser un momento del contenido, la suidad es un momento de la formalidad misma de realidad. Esta formalidad de realidad es, pues, lo que constituye la suidad en cuanto tal»³⁹.

La suidad es un momento del ‘ex’ de la trascendentalidad.

4) *Mundinidad*. Pero la apertura no es respectiva solamente al contenido. La formalidad de realidad está abierta a ser un momento del *mundo*, un momento de «la» realidad. ¿Qué es el mundo?, se pregunta Zubiri: «No es el conjunto de las cosas reales. Porque este conjunto supone algo que ‘conjunte’ estas cosas. (...) Lo que conjunta es un momento físico de las cosas reales mismas. Y este momento es el momento de realidad pura y simple de cada una de ellas. El carácter de ser pura y simplemente real es lo que, al ser un carácter abierto, constituye formalmente esa unidad física que el mundo: es la formalidad de realidad en cuanto abierta, en cuanto trasciende de la cosa real y la constituye en momento de ‘la’ realidad»⁴⁰.

Zubiri concluye de esto que cada cosa es ‘de suyo’ mundanal. Y que aunque sólo hubiera una sola cosa real ésta sería constitutiva y formalmente mundanal. Este es el cuarto momento de la trascendentalidad⁴¹.

3. LOS TRANSCENDENTALES ZUBIRIANOS

Una vez precisado qué entiende Zubiri por trascendentalidad, vamos a detenernos a considerar, cuáles y cuantos son los transcendentales zubirianos y cómo estructura el orden transcendental.

Ante todo hay que apuntar que, aunque Zubiri ha escrito en muchas obras sobre el orden transcendental, no ha hecho un análisis sistemático y de conjunto sobre el mismo. De todas maneras intentaremos reconstruir su idea del orden transcendental, que, en su opinión, tal y como lo formuló la Escolástica, es una «verdad y verdad fundamental, pero necesitada de mayor discusión»⁴².

Dentro de esta discusión Zubiri cambia el transcendental radical ‘ser’ por el de ‘realidad’ e introduce el transcendental **mundo**. Por otra parte, recupera la distinción escotista entre transcendentales simples y transcendentales complejos, y su terminología de *transcendentales disyuntos*. Pero quizá lo más original del pensamiento zubiriano sobre los transcendentales es el establecimiento de la función transcendental⁴³.

³⁹ IS, p. 121.

⁴⁰ IS, p. 122.

⁴¹ Cfr. IS, pp. 119-122.

⁴² SE, p. 419. Cfr. también p. 388, donde afirma que la concepción clásica del orden transcendental, en cuanto que se opone al idealismo transcendental es inatacable, pero está necesitada de una ulterior discusión en cuanto a dos puntos: tanto en lo que se refiere a la idea misma de lo transcendental como por lo que respecta a los modos generales de ser, esto es, al orden transcendental en cuanto orden.

⁴³ Cfr. BAÑÓN, Juan, *Reflexiones sobre la función transcendental en Zubiri*, en «Cuadernos salmantinos de Filosofía» 19 (1992) 287-312.

En primer lugar, hemos dicho que Zubiri cambia el transcendental radical ‘ser’ por ‘realidad’ que, por otra parte, era otro de los transcendentales clásicos⁴⁴. Por esta razón el desarrollo zubiriano está en continuidad de uno de los posibles caminos abiertos por la concepción clásica.

En su opinión, sin embargo, ser y realidad no guardan el mismo orden que tradicionalmente y quizá no sean compatibles como transcendentales: «La filosofía clásica ha entendido que aquello radical que constituye el carácter transcendental de todo, es justamente el ser. Por razones que aquí no puedo exponer —las he expuesto muchas veces de palabra y por escrito— yo pienso exactamente lo contrario: el ser es pura y simplemente una actualidad ulterior a lo real. Aquello que constituye lo transcendental en cuanto tal es lo real en cuanto tal, la realidad en cuanto tal. **El orden transcendental no es el orden del ser, sino el orden de la realidad** en cuanto tal»⁴⁵.

Como se ve Zubiri no sólo coloca a la realidad antes que al ser, sino que parece que propiamente confiere carácter transcendental a la realidad y no al ser⁴⁶. Sin embargo no opina lo mismo Aísa, en primer lugar cuando afirma que el ser es transcendental, aunque no sea el primero: «Lo transcendental no es sin más lo transcendental por excelencia: el ser, por ejemplo, es transcendental, pero no es lo *primo et per se* transcendental, porque se funda, según Zubiri, en la realidad», **AÍSA, Isabel**, *De la posibilidad de perspectivas o niveles de la transcendentalidad. A propósito del orden transcendental de Xavier Zubiri*, en «Thémata» 4 (1987), p. 8; más adelante compara el ser con la verdad, de lo cual parece deducirse que los considera a los dos igualmente transcendentales: «El *esse* se funda en la realidad pero, a diferencia del *verum* (y del *bonum*) la realidad mundanal inexorablemente ‘es’, aunque no hubiera comprensión. El *esse* y el *verum* son actualidades: de la realidad en el mundo y de la realidad en la intelección, respectivamente. Sin embargo, así como lo real no puede no estar presente en el mundo, puede no estar presente en la intelección», *Ibidem*, p. 11.. Respecto a la posible transcendentalidad del ser hay unas palabras en *Sobre la esencia* que hacen dudar al respecto. Dice así: «Realidad, mundo y ser: he aquí, por lo que se refiere a nuestro problema, la estructura de lo transcendental»⁴⁷. Esta frase, según como se interprete, puede parecer que atribuye al ser carácter transcendental. En nuestra opi-

⁴⁴ **TOMÁS DE AQUINO**, *De Veritate*, q. 1, a. 1, c: «Non autem invenitur aliquid affirmative dictum absolute quod possit accipi in omni ente, nisi essentia eius, secundum quam *esse* dicitur; et sic imponitur hoc nomen *res*, quod in hoc differt ab *ente*, secundum Avicennam in principio *Metaphys.*, quod *ens* sumitur ab actu essendi, sed nomen *rei* exprimit quidditatem sive essentiam entis».

⁴⁵ SSV, p. 378.

⁴⁶ Si el ser en Zubiri tiene o no carácter transcendental es algo en lo que no están de acuerdo los escasos estudios que hay sobre este tema. Es evidente que dada la importancia que este tema tiene en el autor estudiado, está por hacer un estudio sobre el orden transcendental en toda su amplitud.

En concreto respecto a la transcendentalidad del ser en Zubiri Rovalletti opina negativamente. Dice así: «Rigurosamente hablando el *ser no es transcendental*, porque no cabe aplicarle la forzosidad de la disyunción, sino en uno de sus miembros. Por ser actualidad mundanal, la forzosidad obliga a la cosa real a quedar actualizada o como ‘ser’ o como ‘sobre-ser’. Dios tiene realidad, pero no ser. Es pro-ón: sobre ser, extramundanal», **ROVALETTI, M^a Lucrecia**, *Esencia y realidad. La función transcendental de la esencia en la filosofía de Zubiri*, López Libreros, Buenos Aires 1979, p. 83.

⁴⁷ SE, p. 437.

nión parece que simplemente está ordenando el ámbito transcendental dando prioridad al mundo y a la realidad. En efecto, estas palabras interpretadas en el conjunto de su obra no dan pie para defender que el ser sea un transcendental zubiriano. Así, en otros pasajes lo niega explícitamente y no cuenta al ser entre el número de los transcendentales. Así, al hablar de lo que el ser tiene de propio, oponiéndose a Heidegger: «Esta unidad del ser podría llevar a pensar que lo transcendental es entonces el ‘ser’ mismo. Es la tesis de Heidegger. (...) Ahora nos basta con repetir que ‘ser’ es un acto ‘ulterior’ de lo real *qua* real; el ser se funda en la realidad. Y, por tanto, **lo transcendental no es el ‘ser’ sino la ‘realidad’**»⁴⁸.

Por otra parte, hemos dicho, Zubiri distingue entre transcendentales simples y complejos. Esto es así, porque Zubiri diferencia dos órdenes transcendentales: «Uno es la estructura transcendental de la cosa real en y por sí misma; otro es la estructura transcendental determinada por la vinculación de cada cosa con las demás»⁴⁹.

Los transcendentales «complejos»: «son aquellos transcendentales que competen formalmente a cada cosa real por el mero hecho de ser real, pero que expresan aquello que se sigue del puro carácter de realidad en orden a la multiplicidad de las cosas reales. En cambio, son transcendentales ‘simples’ aquellos que expresan sin más la realidad en y por sí misma»⁵⁰.

En este sentido *realidad* es el primer transcendental simple, porque con él se está analizando la estructura de cada cosa real considerada en sí misma; sin embargo el transcendental mundo, aunque hunde sus raíces en la cosa misma, responde a la estructura de las cosas en su vinculación con las demás.

Y entre los transcendentales complejos el primero es el *mundo*: «Y digo que *mundo* es el primer transcendental complejo, el transcendental fundante de todos los demás transcendentales complejos: *aliquid*, *verum*, *bonum*. Los tres son complejos; expresan, en efecto, lo que es intrínsecamente el carácter de realidad de cada cosa como referibilidad a las demás. Y esta referencia no es sino la respectividad de lo real *qua* real, esto es, el mundo. Sólo porque una *res* en cuanto *res* es respectiva a las demás, puede ser y es un *aliud* respecto de ellas»⁵¹.

Haciendo un elenco de los transcendentales zubirianos⁵² habría que nombrar los siguientes:

- la esencia en y por sí misma hace de la cosa una realidad sin más. He aquí los dos primeros transcendentales: *res* y *unum*. Estos son los **transcendentales simples**.
- La esencia en su vinculación con todo lo real hace de la cosa *mundo*, *aliquid*, *verum* y *bonum*. Estos cuatro son **transcendentales complejos**. En otra obra también habla del *pulchrum*⁵³.

⁴⁸ SE, pp. 411-412.

⁴⁹ SE, p. 426.

⁵⁰ SE, p. 429.

⁵¹ SE, pp. 429-430.

⁵² Cfr. SE, 418ss.

⁵³ Cfr. *Reflexiones filosóficas sobre lo estético* (1975), en SSV, pp. 323-405.

«En definitiva —concluye—, el orden transcendental es el orden de las cosas reales en cuanto reales, esto es, como algo ‘de suyo’. Estas cosas son ‘de suyo’ en y por sí mismas; son los transcendentales simples (*res* y *unum*). Y son también ‘de suyo’ respectivas; son los transcendentales complejos, bien disyuntos (*mundo*), bien conjuntos (*aliquid*, *verum*, *bonum*), de los cuales éstos se fundan en los disyuntos. Esta es la estructura transcendental de la realidad, una estructura determinada por la talidad en función transcendental. Esta estructura transcendental reposa, pues, sobre dos transcendentales primarios: realidad y mundo; transcendental simple aquél, transcendental complejo éste»⁵⁴.

De entre los transcendentales zubirianos nos vamos a detener en realidad y mundo, incluyendo el tema de los transcendentales disyuntos. Más adelante afrontaremos la función transcendental.

a) Realidad

Lo que los clásicos decían del ser Zubiri lo afirma de la realidad. Sin embargo da a la realidad⁵⁵ un nuevo significado. ¿Qué entiende Zubiri exactamente por realidad? Recordemos alguna de sus expresiones: «Entiendo por realidad de algo el que estas notas pertenezcan a la cosa ‘de suyo’, es decir, que no sean tan sólo signo de respuesta. Así para un perro, el calor ‘caliente’, es decir, le impone un modo de conducta: acercarse, huir, etc. Pero para nosotros, hombres, ante todo el calor ‘es caliente’. Sus caracteres le pertenecen ‘de suyo’. Y por esto al estar así aprehendido ‘de suyo’ el calor tiene lo que llamaré la *formalidad de lo real*»⁵⁶. «Realidad no significa aquí existencia, y mucho menos algo allende mi aprehensión, sino que es la formalidad según la cual eso que llamamos calor está aprehendido como algo ‘de suyo’, es decir, según la formalidad de realidad. La existencia misma pertenece al contenido de lo real y no a la formalidad de realidad»⁵⁷.

El concepto de cosa-realidad, donde realidad es formalidad, lo forja Zubiri frente a la cosa-sentido de la fenomenología y no frente a la noción aristotélica de naturaleza. Así se expresa certeramente Diego Gracia⁵⁸. Y no sólo rompe Zubiri respecto a la

⁵⁴ Se, p. 432.

⁵⁵ Respecto a la génesis del vocablo ‘realidad’ proveniente del término latino *res*, Cfr. el interesante artículo: **MARQUÍNEZ ARGOTE, Germán**, *Genealogía de la palabra ‘realidad’*, en «Cuadernos de Filosofía Latinoamericana» (1993) 99-113.

⁵⁶ HD, p. 18. Como se ha puesto de relieve por Marquínez Argote: «La genialidad de Zubiri no consiste en el obvio uso que todos hacemos de las palabras recibidas de la tradición, sino en haberle dado un nuevo significado a la palabra realidad. Esta, en Zubiri, no significa primariamente la existencia en sí de las cosas (realismo), ni la existencia objetiva o en mí de las mismas (idealismo); realidad significa primariamente **la actualidad de las cosas y de mí mismo ‘aquende’ la aprehensión como formalidad ‘de suyo’**; alteridad real de tipo formal desde la cual se plantea la cuestión de qué sea la realidad como fundamento ‘allende’ la aprehensión»: **MARQUÍNEZ ARGOTE, Germán**, *Genealogía de la palabra ‘realidad’*, en a.c., p. 112.

⁵⁷ HD, p. 18.

⁵⁸ «El concepto zubiriano de realidad no surge frente al aristotélico de naturaleza, sino frente al fenomenológico de cosa-sentido. Esto se afirma expresamente en la página 105 de SE. Y recibe nueva aclaración en el siguiente texto de la página 402: «Los efectos de una silla real

fenomenología, sino a Heidegger, que ya se había separado anteriormente de la conciencia fenomenológica⁵⁹.

Ahora bien, la realidad se puede entender desde la Noología y desde la Metafísica. A las cosas reales les trae sin cuidado ser conocidas o no; por ello no dejan de ser reales. Pero nosotros sólo sabemos que son reales porque lo aprehendemos así con nuestra inteligencia⁶⁰. La realidad es *formalidad*, porque así son aprehendidas las cosas por la inteligencia humana. Y gracias a que la realidad está en la inteligencia podemos conocer que la realidad está también allende mi aprehensión.

En parte para distinguir la realidad tal y como se actualiza en nuestra inteligencia, de la realidad de las cosas que pertenece al estudio de la metafísica, Zubiri en la trilogía terminó por llamar *reidad*⁶¹ a la realidad en la inteligencia⁶².

Con esto Zubiri quiere separarse de otros sentidos que el lenguaje vulgar y el filosófico han dado del vocablo realidad⁶³: «¿Qué es esta realidad que ‘se’ divide en

son reales; no hay la menor duda. Pero la silla *qua* silla no es real, porque ‘silla’ no es un carácter que le competa ‘de suyo’. Es ‘cosa-sentido’ pero no es ‘cosa-realidad’. Y esto no procede de que la silla sea artificial; una caverna no es artificial; sin embargo, el que sea ‘morada’ hace de ella una ‘cosa-sentido’. Por esto los efectos que produce la silla no son reales si se considera la silla *qua* silla; la silla no actúa sobre las demás cosas *qua* silla, sino que actúa sobre ella, por ejemplo, *qua* madera, o por la forma que posee» (SE, p. 402). La realidad se define, pues, como ‘de suyo’ frente a cualquier otro tipo de sentido fenomenológico. Repito: el concepto zubiriano de realidad no surge frente al aristotélico de naturaleza, sino frente al fenomenológico de cosa-sentido». **GRACIA, Diego**, *Voluntad de verdad. para leer a Zubiri*, ed. Labor, Barcelona, 1986, p. 199.

⁵⁹ Cfr. **PINTOR RAMOS, Antonio**, *Heidegger en la filosofía española. La eficacia de Heidegger en las filosofías de Ortega y Zubiri*, en «Revista de Filosofía» (México) 23 (1990) pp. 176-177.

⁶⁰ Zubiri al analizar los modos de conocer, el sentir y el inteligir, distingue en lo aprehendido, dos aspectos relacionados con la alteridad, porque lo conocido es distinto al cognoscente: uno es el contenido de lo aprehendido y otro el modo de quedar lo conocido en el cognoscente. Como se ha visto, a este modo de quedar lo denomina *formalidad*. Recordemos también que para él sólo hay dos modos de formalidad cognoscitiva: *estimulidad* que es la formalidad propia del animal y *realidad*, que es la formalidad característica de la persona, gracias a la inteligencia. Inteligir consiste precisamente en aprehender las cosas como reales, o bien aprehender la realidad. Cfr. IS.

⁶¹ Cfr. por ejemplo IS, p. 57: «formalidad de reidad o realidad (...) reidad significa aquí simple realidad, simple ser ‘de suyo’». Y en otro lugar: «Más que de realidad y realismo (tanto crítico como ingenuo) habría que hablar de reidad y reismo. ‘Reidad’: porque no se trata de una zona de cosas, sino de una formalidad. ‘Reismo’: porque este concepto de reidad o realidad deja ahora abierta la posibilidad de muchos tipos de realidad», IS, p. 205.

⁶² «Esta es la nueva formalidad: *formalidad de reidad o realidad*. Inmediatamente voy a dar razón de este neologismo ‘reidad’, que me he visto obligado a introducir en la descripción de la formalidad de la aprehensión humana. Dado el carácter completamente distinto que el término realidad puede tener en el lenguaje vulgar y aun en el filosófico, a saber realidad allende la aprehensión, el término reidad puede servir para evitar confusiones. Pero hecha esta aclaración, emplearé los dos términos indiscernidamente: reidad significa aquí simple realidad, simple ser ‘de suyo’», IS, p. 57. Pero como este no es el sentido usual del término realidad, Zubiri ha tenido que forjar el no excesivamente afortunado neologismo ‘reidad’: Cfr. **GRACIA, Diego**, *Voluntad de verdad. para leer a Zubiri*, o.c., p. 133.

⁶³ Cfr. **BAÑÓN, Juan**, *Reidad y campo en Zubiri*, en «Rev. Agustiniana» 34 (1993) pp. 235-255.

realidad en la percepción y realidad allende la percepción? Ya lo hemos dicho y repetido una y otra vez: es ser ‘de suyo’ lo que es, serlo ‘en propio’, es decir, ser reidad»⁶⁴.

Por tanto, lo primario de la realidad no es la realidad como zona, sino la realidad como formalidad: «Las cosas ‘allende’ son reales no por estar ‘allende’, sino por ser en ese ‘allende’ lo que ‘de suyo’ son. Esto es, lo primario no es la realidad como zona, sino como formalidad, la reidad»⁶⁵.

Sin embargo, en ambas zonas, se trata de auténtica realidad. La realidad en la aprehensión y la realidad «allende» son idénticas en cuanto realidad porque son idénticas en ser «de suyo»⁶⁶.

b) Mundo

Ya se ha hablado del mundo, al menos de la mundanidad de lo real, al tratar de la constitución de la transcendentalidad. Desde esa perspectiva se veía como el mundo no es el conjunto de las cosas reales, ni el conjunto de las diversas formas y modos de realidad, sino «el carácter transcendental propio de cada cosa real en y por sí misma»⁶⁷, razón por la cual aunque no hubiera más que una sola cosa, ésta sería formal y constitutivamente mundana.

Ahora es preciso ver algunos aspectos de lo que es el mundo como transcendental metafísico⁶⁸. En efecto, mundo es un término que puede tener dos sentidos, el mundo

⁶⁴ IS, pp. 182-183.

⁶⁵ IS, p. 174. Lo que es una conclusión clara con respecto a la realidad zubiriana, es que la realidad es ‘de suyo’ a diferencia de otras conceptualizaciones realistas o idealistas. Dicho en palabras de Diego Gracia: «realidad no es sinónimo de cosa ‘en sí’, como defendió siempre la metafísica antigua y medieval, ni tampoco de cosa ‘en mí’, como pensó el subjetivismo moderno. Realidad es algo previo al en sí y al en mí, es ‘de suyo’, si se prefiere, ‘de sí’»: **GRACIA, Diego**, *Voluntad de verdad. para leer a Zubiri*, o.c., p. 139.

⁶⁶ Ahora bien, lo que es distinto es el contenido del «de suyo». En la aprehensión el contenido es real pero es insuficiente en la línea de la realidades. Esta insuficiencia es lo que distingue ambas zonas de realidad. Y esa insuficiencia es justo la que lleva a «la» realidad «allende», la que nos fuerza a emprender, desde la aprehensión primordial y desde el «hacia» del logos, la marcha de la razón. Ir a «la» realidad, a lo real «allende» la aprehensión es algo necesario; en su radical insuficiencia la realidad, presente ya en la aprehensión primordial, está remitiendo, por sí misma, «hacia» lo real «allende» la aprehensión. El «más» intrínseco de la realidad, del que se ha hablado, lleva expansivamente a «la» realidad, estando ya en ella. En palabras de Diego Gracia: «El ‘realismo’ zubiriano es muy poco ingenuo y bastante escéptico. Sólo afirma una cosa con toda energía, y es que siempre tenemos el bastión inexpugnable del ‘de suyo’. El ‘de suyo’ es el hilo rojo que permanece inalterable en la aprehensión y allende la aprehensión, y que nos permite realizar la marcha de uno a otro ámbito. La marcha no es desde la realidad allende ella, sino que es marcha dentro de la realidad (es decir dentro del ‘de suyo’), buscando el fondo de la cosa. La razón es marcha en profundidad, hacia el fundamento; es intelección fundamental»: **GRACIA, Diego**, *Voluntad de verdad. para leer a Zubiri*, o.c., p. 152.

⁶⁷ RR, p. 36.

⁶⁸ No pretendemos aquí hacer un estudio genético del pensamiento de Zubiri sobre el mundo. Un estudio en esta línea se puede encontrar en **GONZÁLEZ, Antonio**, *La idea de*

allende la aprehensión, y el mundo en tanto que actualizado en la aprehensión. En la primera acepción el mundo es la función transcendental del cosmos. En la segunda es la función transcendental del campo⁶⁹, pues el campo es el mundo sentido (como se siente la realidad, se siente también el ámbito de la realidad). Aquí nos interesa el mundo como transcendental metafísico, es decir como allende la aprehensión, aunque es desde el mundo en la aprehensión como se accede al mundo metafísico.

El mundo es un transcendental determinado por la vinculación de cada cosa con las demás en cuanto reales. La vinculación de las cosas con las demás en cuanto talidades es el cosmos. «Mundo no es la simple totalidad de cosas reales (eso también es el cosmos), sino la totalidad de las cosas reales por razón de su carácter de realidad, esto es, en cuanto reales: la respectividad como modo o carácter de realidad»⁷⁰.

Recordemos el concepto de respectividad. En él se basa lo que Zubiri entiende por el transcendental *mundo*. En efecto, si se considera una cosa real en su realidad propia, intrínseca y formalmente respectiva, entonces la cosa real es *constitutiva y formalmente* un momento del *mundo*. «El mundo es primaria y radicalmente la mundanidad de cada cosa real, en cuanto realidad abierta como real. Y sólo porque cada cosa es mundanal, sólo por esto, puede haber mundo como unidad de respectividad de lo real en cuanto real»⁷¹.

Mundo es la respectividad de lo real en cuanto real. «La unidad de respectividad de todo lo real, no según las notas sino según su momento de realidad, es lo que constituye el mundo. **Mundo** no es el conjunto total de las cosas reales sino que **es la unidad de respectividad de la realidad en cuanto realidad**. Es la unidad de toda forma y modo de realidad en cuanto realidad. Por esto, decía, aunque no hubiera más que una sola cosa real, esta única cosa sería formalmente mundanal precisamente porque realidad es un momento abierto»⁷².

c) Transcendentalidad disyunta

En *Sobre la esencia*, Zubiri topa con un problema por el cual corre peligro la transcendentalidad del mundo. La dificultad se plantea al considerar la realidad divina, que sería irrespectiva, por ser extramundana. Para solucionarlo Zubiri recurre a la noción ya usada en otros tiempos por Duns Escoto de transcendentales disyuntos⁷³. He

mundo en la filosofía de Zubiri, en «Miscelánea Comillas» 44 (1986) 485-521. Aquí partimos del pensamiento maduro. Sólo más adelante, al hablar de la disyunción transcendental haremos algunas referencias a cómo entiende el mundo en SE.

⁶⁹ IR, p. 20. El campo es una descripción que aparece en *Inteligencia y logos*. Con ese término se denomina el ámbito que forma el que una cosa sea aprehendida entre otras cosas. Cfr. IR, pp. 14 y ss. Así por ejemplo afirma: «El campo (...) es *ámbito de realidad*, un ámbito que aloja muchas cosas reales» p. 15.

⁷⁰ SE, p. 427.

⁷¹ RR, p. 39.

⁷² HD, p. 53.

⁷³ En efecto, Duns Escoto distinguía entre dos grupos de propiedades del ente o transcendentales (*passiones entis*): aquellos que correspondían a los **transcendentales clásicos**, y que son convertibles con el ser, que eran transcendentales convertibles simples (*passiones convertibiles simplices*); y otros que, compuestos por parejas de contrarios, no son atribuibles a un

aquí sus palabras: «‘Mundo’ puede tomarse en dos sentidos. Uno es el sentido que yo llamaría ‘formal’, esto el carácter de una zona de realidad. En tal caso no es rigurosamente un transcendental, porque hay otra realidad, la de Dios, que no está dentro de esta zona de realidad, sino fuera de ella. Pero ‘mundo’ puede ser la designación de un carácter ‘disyunto’: no es una división de las cosas reales, sino aquel carácter según el cual la realidad en cuanto tal es forzosamente y por razón de la realidad, o bien respectiva (mundanal), o bien irrespectiva (extramundanal). Y esta forzosidad disyunta *qua* forzosidad es lo que pertenece a la realidad en cuanto tal; si la llamamos ‘mundo’ es porque en este caso calificamos a la disyunción por su término más claro, y *quoad nos* el único innegable ... Diré que mundo es un transcendental complejo, pero ‘transcendental disyunto’»⁷⁴.

Esta solución le parece adecuada para salvar el carácter transcendental del mundo, ya que «una disyunción completa que concierne a lo real en cuanto tal es *eo ipso* una **disyunción transcendental**»⁷⁵. Como consecuencia de la disyunción del mundo, a los otros transcendentales complejos: *aliquid*, *verum*, *bonum*, los denomina transcendentales «conjuntos»⁷⁶.

Sin embargo contar con la realidad de Dios, antes de haber demostrado su existencia, supone una petición de principio no fundada⁷⁷, que contradice la intención metafísica zubiriana. En efecto, Zubiri se propuso elaborar una metafísica estrictamente intramundana, sin contar con la realidad de Dios mientras no estuviera probada filosóficamente su existencia⁷⁸.

Pero el pensamiento de Zubiri siguió evolucionando. En sus últimas obras lleva a la conclusión de que el problema de Dios se plantea y se resuelve al resolver el problema de la realidad⁷⁹. En efecto, el problema de la realidad permite demostrar que un modo razonable de dotar de contenido la fundamentalidad de toda realidad es entendiéndola como Dios *transcendente en las cosas reales* y, por tanto, **en** el mundo. Esta es la ‘vía de la religación’, que no busca tanto demostrar la existencia de Dios, sino mostrar que algo de lo que sin duda existe debe entenderse como Dios⁸⁰. Por lo

ser más que disyuntamente: estos son los **transcendentales disyuntos** (*passiones disjunctae*): necesario-posible; infinito-finito, etc. En opinión de Duns Escoto las propiedades de este segundo grupo no son menos transcendentales que las del primero, porque no son determinaciones genéricas. Todo lo que es finito, se expresa en un género cualquiera, pero la ‘finitud’ no es ella misma un género del ser sino una modalidad. Por ello Duns Escoto afirma:

«utrumque membrum illius disjuncti est transcendens, quia neutrum determinat suum determinabile ad certum genus» *Opus Oxoniense*, I, d. 8, q.3, a.2, n. 19; t. I, p. 606.

⁷⁴ SE, p. 431.

⁷⁵ *Ibidem*.

⁷⁶ Cfr. SE, p. 431. Hasta aquí llegan, siguiendo la literalidad de Zubiri en esa obra, los comentaristas de Zubiri anteriores a la trilogía sobre la *Inteligencia sentiente*. Cfr. por ejemplo, **MARTÍNEZ SANTAMARTA, Ceferino**, *La ‘respectividad’ entre el hombre y la realidad en Xavier Zubiri*, en «Naturaleza y gracia» 23 (1976/2) 269-280.

⁷⁷ Cfr. **BAÑÓN, Juan**, *Reflexiones sobre la función transcendental en Zubiri*, en «Cuadernos salmantinos de Filosofía» 19 (1992) pp. 301ss.

⁷⁸ Cfr. SE, p. 430.

⁷⁹ Cfr. **PINTOR RAMOS, Antonio**, *Dios y el problema de la realidad en Zubiri*, en «Cuadernos de pensamiento» 1 (1987) 107-121.

⁸⁰ Cfr. HD, p. 230. Como explica Pintor Ramos: «del modo en que Dios se ha manifestado en tanto que poder último de lo real, surgirá que es una Persona concreta ‘absolutamente

tanto, y en algún sentido, se puede decir ya que Dios es también intramundano, aunque a la vez sea trascendente a él. Si Dios no estuviera presente de algún modo en el mundo no se le podría conocer racionalmente.

Ahora bien, pensar así, a Dios como presente en el mundo, supone hacer inválido e innecesario el argumento de la disyunción. En efecto, el problema de la disyunción transcendental sufre una peculiar resituación desde la trilogía sobre la inteligencia. El tema, sin embargo, no aparece explícitamente considerado. La disyunción del transcendental mundo dejó de ser necesaria en la filosofía de Zubiri, y, de hecho, no volvió a aparecer.

Sin embargo la idea de la disyunción le debió parecer fecunda, pues la aplicó más tarde a algunos de los transcendentales que en *Sobre la Esencia* calificó con «conjuntos». Allí el único transcendental «disyunto» era el mundo. Así, a la altura de 1975, pasarán a ser disyuntos, el *verum*, el *bonum*, y el *pulchrum*.

Hablando del *pulchrum*, por ejemplo, constata que «no toda realidad es bella, en el sentido de que puede haber cosas feas y horrendas. Pero sí tiene que ser forzosamente o bien bello o bien horrendo, y por consiguiente el carácter de *pulchrum* es un ámbito que de una manera disyunta pero transcendental, es inexorablemente pertinente a la realidad»⁸¹.

Como es notorio Zubiri utiliza la disyunción no siempre en el mismo sentido. Aquí no se trata del mundo como transcendental disyunto. El *pulchrum* es un transcendental disyunto respecto a lo feo. Lo es también el *verum* respecto a lo falso⁸² y el *bonum* respecto a lo malo⁸³. Y la razón que da para afirmar la existencia de transcendentales disyuntos es que la realidad en cuanto realidad es limitada. «Los transcendentales son disyuntos, precisa y formalmente porque lo son de una realidad transcendentalmente limitada en cuanto realidad; es la limitación transcendental de la realidad»⁸⁴.

Como se ha dicho, históricamente quien habló de transcendentales disyuntos fue Duns Escoto, aunque Zubiri considera que era en el contexto de otro problema completamente distinto, que nada tiene que ver con lo que él está diciendo⁸⁵. Sin embargo hay un aspecto común entre Escoto y Zubiri. Existe la disyunción porque existe la limitación⁸⁶, y entre los transcendentales disyuntos hay una jerarquización entre ellos. En este sentido Zubiri afirmaba que la dominancia de lo verdadero sobre

absoluta' y trascendente al contenido de cada cosa real concreta, pero trascendente **en** la realidad de las cosas mismas» PINTOR RAMOS, Antonio, *Dios y el problema de la realidad en Zubiri*, a.c., p. 113.

⁸¹ *Reflexiones filosóficas sobre lo estético*, en SSV, p. 381.

⁸² Cfr. *Reflexiones filosóficas sobre lo estético*, en SSV, pp. 382-383.

⁸³ Cfr. *El problema del mal*, SSV, p. 283.

⁸⁴ *Reflexiones filosóficas sobre lo estético*, en SSV, p. 384.

⁸⁵ *Reflexiones filosóficas sobre lo estético*, en SSV, p. 381. También lo afirma en SE, p. 430 donde dice que de Escoto toma únicamente la expresión, que aquel había forjado para otras propiedades.

⁸⁶ En efecto para Escoto, de las parejas de los transcendentales disyuntos, a partir del término inferior es posible demostrar el otro término, lo cual será el método preferido por Duns Escoto para establecer la existencia de Dios:

«si aliquod ens est finitum, ergo aliquod ens est infinitum, et si aliquod ens est contingens, ergo aliquod ens est necessarium; quia in talibus non posset enti particulariter inesse imperfec-

lo falso, y de la dominancia del bien sobre el mal. En efecto, afirma: «el mal ha de concebirse en función del bien»⁸⁷.

Bañón ha demostrado que el calificar algo como contingente o necesario proviene de interpretaciones metafísicas de la realidad, de lo cual concluye que desde la aprehensión primordial de realidad no se puede decir que se capte ni la contingencia ni la necesidad⁸⁸. Quizá de las nociones de suficiencia y limitación, que son muy similares, se pueda decir lo mismo. Aunque la disyunción de los transcendentales inicialmente no está en la misma línea de la disyunción del mundo, como ya se dijo, pero puesto que dicha disyunción se apoya en la limitación de lo real, que no es una experiencia originaria de la inteligencia, todo ello llevaría a concluir que desde la resituación que del orden transcendental se lleva a cabo en la trilogía tendría que desaparecer también esa otra disyunción⁸⁹.

Parece evidente que el orden transcendental en Zubiri no está perfilado. Se advierten contradicciones y una elaboración definitiva. Sin embargo no deja de tener interés que rescate la noción de transcendental disyunto, pues colocada en otro ámbito, puede servir para describir convenientemente algunas realidades, más allá del marco en el que Zubiri las utiliza⁹⁰.

4. LA FUNCIÓN TRANSCENDENTAL

Como se ha visto, en cada cosa real Zubiri distingue dos momentos, que se entienden como distintos en el momento de alteridad del acto de aprehensión primordial. Uno es el contenido y otro la formalidad de realidad. El contenido es el momento específico de la cosa real, mientras que la formalidad de realidad es inespecífica. Entre ambos se da una precisa articulación. El contenido está afectado por la formalidad de realidad y cobra así el carácter de «tal» contenido. En efecto, la formalidad de realidad incluye siempre el contenido y lo dota de su carácter de realidad. Es el momento de la talidad de la cosa. A su vez la talidad influye en el momento de realidad determinado, por así decir un modo de realidad. A esta influencia de la talidad en la realidad le llama Zubiri función transcendental.

tius extremum, nisi alicui enti inesset perfectius extremum a quo dependeret» *Op. Ox.* I, d. 39, a. 3, n. 13; t, I, p. 1214.

⁸⁷ *El problema del mal*, en SSV, p. 225. En este curso lo dice en muchos lugares. Cfr. también *El hombre, realidad moral*, en SH, pp. 395-399 y el curso *Sobre la voluntad* en SSV.

⁸⁸ **BAÑÓN, Juan**, *Reflexiones sobre la función transcendental en Zubiri*, a.c., p. 304.

⁸⁹ Aquí nos hemos propuesto estudiar la disyunción por la fecundidad que puede manifestar colocada a otro nivel. En efecto, no necesariamente toda realidad transcendental disyunta se ha de deber a una limitación. La disyunción puede servir también para conceptualizar la diferencia transcendental, una diferencia que no es signo de negatividad sino una manifestación de la riqueza de la realidad. Esta es la perspectiva que, como hipótesis plantea la autora, en la tesis reseñada al comienzo de este artículo.

⁹⁰ En este sentido y colocando la disyunción en el plano de la perfección, este concepto puede servir para elaborar metafísicamente algunas distinciones que aún no se han realizado en metafísica. Este es el caso de lo femenino y de lo masculino, que al abarcar todas las facetas del ser humano podrían ser calificadas como transcendentales disyuntos, en un sentido algo peculiar del término transcendental. Cfr. mi trabajo *Persona y modalización sexual*, en *Metafísica de la Familia*, Eunsa, 1995 (en prensa).

Sobre esos dos momentos de talidad y trascendentalidad se constituyen el orden talitativo y el orden trascendental que constituyen la estructuración básica de la metafísica zubiriana⁹¹. Y la función trascendental que los articula bien puede decirse que es la aportación más importante de la metafísica zubiriana, pues constituye la clave de la unidad metafísica, al permitir fundamentar el orden trascendental en el orden talitativo.

En la trilogía afirma Zubiri: «Función talificante y función trascendental no son dos funciones sino dos momentos constitutivos de la unidad de la impresión de realidad»⁹². Estas dos funciones determinan la forma y el modo de realidad.

Como ya se ha dicho, Zubiri distingue entre forma y modo. Por «forma» entiende la visión unitaria de la talidad y por «modo» la configuración del momento trascendental de cada cosa.

El momento de realidad es inespecífico, sin embargo, está ‘determinado’ por la talidad. Todo dato de realidad comporta la dualidad «realidad específica» y «realidad inespecífica», una dualidad constituida por las dimensiones talitativa y trascendental. Ninguna de estas dimensiones puede darse independientemente de la otra⁹³. En este sentido, por ejemplo, el Cosmos en función trascendental determina el mundo: «He aquí la ‘función’ trascendental del cosmos (talidad) en el orden de la realidad en cuanto tal: determinar un mundo»⁹⁴.

En virtud de la función trascendental, dependiendo de la categoría de las notas de una cosa, la realidad en cuanto realidad puede aumentar, por así decir, de categoría constitutiva. Puede ser más realidad, más ‘de suyo’. Como afirmaba Zubiri: «Porque ‘realidad’ es una carácter meramente trascendental, no sólo está implicado en todo momento talitativo, sino que, recíprocamente, la talidad ‘determina’ (digámoslo así) *in re* las propiedades de lo real en cuanto real; esto es, sus propiedades trascendentales»⁹⁵.

Eso quiere decir que, dependiendo de qué talidad tenga una cosa, transcendentamente tiene un **modo de realidad** u otro, hasta llegar a distinguirse entre los distintos modos diversos **tipos de realidad**⁹⁶.

⁹¹ No se va a hacer aquí un estudio acerca de cómo Zubiri concibió la función trascendental y de cómo fue perfilando progresivamente su papel en la metafísica, a medida que se depuró la formulación de la inteligencia sentiente en la trilogía. Hay autores que ya se han ocupado de ello. Cfr. BAÑÓN, Juan, *Reflexiones sobre la función trascendental en Zubiri*, en «Cuadernos salmantinos de Filosofía» 19 (1992) p. 287-312.

⁹² IS, p. 125.

⁹³ Esta dualidad de dimensiones del «dato de realidad» queda expresada claramente en lo que Zubiri denomina «impresión de realidad», pues esta impresión es siempre «impresión de verde o de rojo» —es decir, posee un contenido específico—, e «impresión de realidad inespecífica», es decir, posee una dimensión trascendental. Son los dos momentos dentro del momento de alteridad que forma parte, a su vez, del acto de aprehensión primordial de realidad de la inteligencia sentiente. Cfr. IS, pp. 54-67.

⁹⁴ SE, p. 428.

⁹⁵ SE, p. 425.

⁹⁶ Cfr. SE: ‘Esencia y tipicidad’, pp. 499-508. Cfr. también EDR, p. 184.

Definiendo la función transcendental con palabras de Zubiri: «es, pues, la función por la que una talidad constituye las propiedades transcendentales de la realidad»⁹⁷. La función transcendental de la talidad es, por tanto, clave, para poder llegar a conocer el plano transcendental. La realidad en cuanto realidad depende de las características de la talidad y está montada sobre ella. El plano transcendental, por tanto, no es algo abstracto y separado de los contenidos esenciales de las realidades sino algo que no se puede separar de la esencia de las realidades mismas y su densidad metafísica depende de ella.

5. MODOS Y TIPOS DE REALIDAD

El momento transcendental de realidad que tienen las cosas está conectado, por la función transcendental, con lo que las cosas son. Dependiendo de la calidad de la talidad de una realidad, así será su realidad misma. Esto supone que no todas las realidades tienen el mismo estatuto, o dicho con términos de Zubiri, el mismo 'tipo' de realidad. Por ello afirma Zubiri con convencimiento e incertidumbre al mismo tiempo: «Ser real en cuanto real es algo que pende de lo que son las cosas reales y, por tanto, algo abierto, porque no sabemos ni podemos saber si está fijado o no el elenco de tipos de cosas reales; es decir, de lo que es realidad en cuanto realidad»⁹⁸.

En efecto, en virtud de la función transcendental, el plano transcendental es modulado por el plano talitativo. Dependiendo de la esencia de una cosa así es su plano transcendental, es decir, su realidad en cuanto realidad. De este modo se llega a la conclusión de que no todas las realidades existentes tienen el mismo modo o el mismo tipo de realidad.

Zubiri desarrolla la cuestión de los tipos de realidad en *Sobre la esencia*, y en *Estructura dinámica de la realidad*. En esta última obra, al hablar de la evolución del cosmos, aparece en repetidas ocasiones. Como punto de partida citemos el siguiente texto: «Suele decirse que en la línea del ser no cabe evolución. Pero esto es falso si 'ser' significa 'realidad'. Tomada la talidad en función transcendental, y solamente tomándola así, puede y ha de decirse que cabe hablar de evolución en la realidad. La evolución de la realidad significa una evolución justamente del 'de suyo'. Y en este sentido hay *grados de realidad*. Naturalmente, no es que sea más real un hombre que un orangután, si por realidad se entiende que tenga existencia física; no se trata de esto. Se trata de tomar la cosa *in re*. Aquello que constituye el 'de suyo' propio del orangután es mucho menos de suyo que aquello que constituye el 'de suyo' propio de un hombre. Ni qué decir tiene del de un ángel. *A fortiori*, naturalmente, de Dios. Esto es una cosa completamente distinta»⁹⁹.

⁹⁷ SE, p. 425. Ultimando la cuestión, hay que decir que todas las notas encuentran su correlato en el orden transcendental gracias a esa función. Así hablando, por ejemplo, del carácter social del hombre, en dicho carácter también distingue Zubiri entre el aspecto talitativo y su dimensión transcendental: «La socialidad ejerce un tipo de influencia sobre mí que es justamente un poder. De esta manera se constituye el poder de eso que llamamos *nosotros*, desde el punto de vista talitativo. Ahora bien, en función transcendental esto significa que se constituye talitativamente una comunidad. ¿Una comunidad en qué? En la realidad. Es decir, en definitiva *en función transcendental nos encontramos aquí con que la realidad se ha hecho algo común*. La realidad, en tanto que común, es justamente el aspecto transcendental de la realidad *qua tale* en cuanto constituida en sociedad» EDR, pp. 256-257.

⁹⁸ IS, pp. 130-131.

⁹⁹ EDR, p. 156.

Se trata, por tanto, de un incremento del momento de realidad¹⁰⁰. Según cuál sea la talidad de una cosa su realidad, su momento transcendental puede tener más o menos plenitud. La función transcendental permite, por tanto, hablar de diferencias en el orden transcendental. Aunque el momento de realidad sea inespecífico está influido por la talidad y, por tanto, no es tan 'inespecífico' como parecía en principio.

Y hablando del incremento de la realidad en cuanto tal, se refiere Zubiri, en otra parte, a una especie de evolución que no es precisamente la científica:

«Al hablar en este punto de evolución no me refiero a la evolución en sentido estricto y científico, esto es, a la evolución de las cosas reales, sino que me estoy refiriendo a la evolución en un sentido más radical, que podría inclusive darse sin evolución científica: es que **los distintos modos de realidad en cuanto tal van apareciendo no sólo sucesivamente sino fundados transcendental y dinámicamente los unos en otros**. Y esto no es sólo un hecho científico, sino algo primario y radical. Es la transcendentalidad dinámica»¹⁰¹.

Cada talidad determina un modo de realidad; ese modo de realidad puede ser de mayor densidad ontológica. Es la función transcendental de la talidad. Las distintas formas de realidad constituyen a nivel transcendental diversos modos de realidad. Ahora bien, llega un momento en que del **modo** se pasa al **tipo** de realidad, es decir los modos de realidad cambian de categoría metafísica, por así decirlo. Como afirma en *Sobre la esencia*, aunque entre las cosas del universo haya diversos modos de realidad, sin embargo hay un salto radical entre las esencias cerradas y las esencias abiertas. Diversos modos de realidad pertenecen al mismo tipo: el de las esencias cerradas. Pero hay un tipo diverso: el de las esencias abiertas. Esto es lo que Zubiri denomina «tipicidad» transcendental: «Entre las esencias hay algunas cuya función transcendental consiste simplemente en instaurarlas como realidades y 'nada más'. Este 'nada más', aparentemente negativo, es un momento positivo de tipicidad transcendental. Es el tipo de esencia, que llamaría transcendentalmente 'cerrada'. (...) Hay esencias que en función transcendental no sólo son 'en sí', sino que son en sí tales que a su propio 'de suyo' pertenece en acto segundo comportarse no sólo según las notas que tiene, sino además en vista de su propio carácter de realidad. En acto primero

¹⁰⁰ Aunque dice Zubiri que se afirma que en el orden del ser no cabe evolución, es interesante constatar que esto no lo han dicho todos los autores. No habría evolución si por ser se entiende simplemente existencia, como constata Zubiri. Pero esa no es la significación que dan al ser todos los filósofos que han hablado sobre él. Según la interpretación que Fabro hace de Tomás de Aquino, entendiendo el ser como *actus essendi*, también en el orden del ser caben *grados de ser*: es lo que se ha llamado la **noción intensiva del acto de ser**. Es decir, el ser como acto, dependiendo de qué tipo de esencia actualice, él mismo es diferente, por así decir; el acto de ser se dice en parte igual y en parte diferente, si se trata del acto de ser de la realidad material o del hombre. Cfr. **GONZÁLEZ, Ángel Luis**, *Ser y participación. Estudio sobre la cuarta vía de Tomás de Aquino*, Eunsa, Pamplona, 1979, pp. 98ss. Así se afirma: «El acto intensivo de ser, perfección universal y última, que el entendimiento capta como inherente en los sujetos subsistentes que observamos en el universo, con su maravillosa variedad de géneros, especies, subespecies e individuos, les compete a cada uno de ellos en lo que propiamente son, es decir, en la respectiva manera de ser que la esencia proporciona; quiere decirse que el ser que poseen los sujetos subsistentes, lo poseen en diversos grados» p. 106. Cfr. también **FABRO, Cornelio**, *Tomismo e pensiero moderno*, Roma, 1969, pp. 144ss.

¹⁰¹ IS, p. 132.

esta estructura es lo que constituye la ‘esencia abierta’. Apertura es aquí un carácter de estructura transcendental. Estas esencias no son ‘en sí’ y ‘nada más’, sino que en su manera misma de ser en sí son abiertas a su carácter de realidad *qua* realidad, y por tanto son abiertas, en principio, a todo lo real en cuanto real»¹⁰².

Hay, pues, una clara diferencia entre esencia cerrada y esencia abierta. Entre ellas a nivel transcendental se constituye un ‘tipo’ diverso de realidad. En un caso la esencia funciona según sus propiedades talitativas únicamente: son las esencias cerradas. En la esencia abierta, la realidad también interviene en la actuación de esas esencias. A esa dimensión operativa corresponde una dimensión constitutiva. Se trata de esencias abiertas transcendentalmente. Este es el caso de las **personas**.

Llegados hasta aquí, se podrían resumir las distinciones abiertas al principio del artículo del siguiente modo: en la esencia de cada sustantividad se pueden distinguir dos momentos: uno constituido por el contenido de sus notas y otro constituido por su realidad en cuanto realidad. Sin embargo estos dos momentos no están aislados sino que se estructuran entre sí. La realidad influye en el contenido haciendo de él un momento talitativo, ésa es una realidad ‘tal’: es la función talificante que ejerce el momento de realidad sobre las notas de la sustantividad. Por otra parte, el momento talitativo influye en el momento de realidad en virtud de la función transcendental determinando un modo de realidad.

Cada realidad, por tanto, tiene su forma y modo de realidad. Su forma de realidad correspondería a su talidad —es decir el contenido modulado por el momento de realidad—, que le hace ser tal o cual cosa¹⁰³. Por su parte a cada forma de realidad le corresponde un modo de realidad. Diversas formas de realidad pueden tener un modo de realidad semejante, por ejemplo, los diversos materiales inertes, aunque son diversas formas tienen un modo de realidad similar. Pero hay también modos de realidad diversos entre sí, como corresponde al modo de realidad de la vida, que es distinto del modo de realidad de las cosas inertes. Ahora bien, los modos de realidad se dividen al menos en dos grandes tipos: los correspondientes a las esencias cerradas y las abiertas, que son las inteligentes. Puede haber distintos modos de realidad dentro de un mismo tipo de realidad. Así, por ejemplo, dentro de los modos de realidad pertenecientes a la vida: es distinto el modo de realidad de un chimpancé que el de una ameba, pero ambos modos pertenecen al tipo de esencias cerradas.

Por otra parte si se tiene en cuenta el tema de que sólo el cosmos tiene plenitud de sustantividad y, por tanto, de esencia¹⁰⁴, habría que concluir que solamente existe

¹⁰² SE, pp. 499-500.

¹⁰³ En este sentido afirma hablando del color verde Zubiri afirma: «La unidad intrínseca del ‘de suyo’ con el verde significa que lo que el momento de formalidad determina como siendo ‘de suyo’, consiste en que el contenido, el verde, sea una *forma de realidad*. Ser verde real es una forma de realidad: es realidad viridea como realidad» RR, p. 27.

¹⁰⁴ Esta afirmación es repetida en multitud de ocasiones por Zubiri. Lo dice claramente en *Sobre la esencia*, p. 171 y lo repite después muchas veces, sobre todo en su obra *Estructura dinámica de la realidad*: Cfr. entre otros lugares: pp. 50, 90-91 y 201. Y en otras obras como: *El problema del mal* en ZUBIRI, X., *Sobre el sentimiento y la volición*, Alianza Editorial, Madrid 1992, p. 232; en *Sobre el hombre*, o.c., p. 466; o en *Respectividad de lo real*, a.c., p. 34: donde afirma «en rigor no hay sino la sustantividad del Cosmos». De esta idea hemos

una esencia cerrada, que es la del cosmos, y luego esencias abiertas, que son las de cada persona. Aunque la esencia abierta y la esencia cerrada se diferencien en el plano talitativo, su principal diferencia se halla en el plano transcendental.

6. CARÁCTER TRANSCENDENTAL DE LA PERSONA

La consideración transcendental es más importante si cabe en el tema de la persona pues, como se verá, en cuanto a la realidad personal sólo se capta en su verdadera profundidad considerándola en el plano transcendental¹⁰⁵.

En efecto, entre las cosas y las personas hay un cambio de nivel transcendental que los griegos no lo vieron, pues calificaban todos los seres como «cosas». En palabras de Zubiri «Las cosas, en su propio carácter de realidad, se encuentran abiertas a formas distintas. Pensemos en el caso entero de la Filosofía griega. Cuando Aristóteles nos habla de la realidad en cuanto tal, ὅν ἦ ὄν, —él no habla de realidad, habla de ser, pero para el caso es igual—, no se le ocurría nunca apelar a la realidad en cuanto tal en su dimensión personal. Un griego no habría tropezado jamás con la dimensión personal de la realidad humana. Hizo falta probablemente el cristianismo para pensar en la persona»¹⁰⁶.

Como ha explicado Zubiri el pensamiento humano ha funcionado durante centurias con unos esquemas mentales, que eran una especie de ‘metro’ para medir la realidad. Y es difícil cambiar en esos esquemas. Así constata que durante siglos se ha pensado que las cosas eran siempre cuerpos: «Ha hecho falta la conmoción de la física cuántica —afirma—, para introducir muy dificultosamente, pero con éxito indiscutible, la idea de que lo real allende, no siempre es cuerpo. Las partículas elementales, en efecto no son corpúsculos sino que son otra clase de cosas materiales (...) La mensura de lo real se emprendió con un metro determinado: el metro era ‘cuerpo’. Ahora bien, la marcha hacia la realidad nos ha abierto a otras cosas reales materiales que no son cuerpos»¹⁰⁷.

sacado importantes consecuencias en la tesis doctoral que se señala al principio. Entre otras citas: «Realmente, cada cosa es un simple fragmento del Cosmos de suerte que ninguna tiene plena sustantividad. Las cosas no son estrictamente sustantivas; sólo son fragmentos cuasi-sustantivos, un primordio de sustantividad, mejor dicho un rudimento de sustantividad. Sustantividad estricta sólo la tiene el Cosmos. Esta sustantividad es un sistema, una unidad que no es un agregado, no tan siquiera ordenado, de cosas sustantivas, sino que las cosas son las notas en que se expone la unidad primigenia y formal del Cosmos» en *Sobre el hombre*, p. 466.

¹⁰⁵ Así lo expone Ellacuría: «Como es sabido, *Sobre la esencia* concluye con el tema ‘Esencia y realidad’, dentro de la cual la parte principal está dedicada a ‘Esencia y transcendentalidad’. Es la parte más ‘metafísica’ del pensamiento zubiriano, y es en ella donde Zubiri reflexiona sobre lo que es la esencia abierta y lo que es la persona. Es que sólo en la línea de lo transcendental, esto es, de la realidad en tanto que realidad, es comprensible lo que es la realidad humana y lo que es la persona como peculiar tipo de realidad. Las diferencias talitativas entre el animal humano y los demás animales son importantes y constatables, pero la diferencia fundamental sólo se percibe desde una consideración estrictamente transcendental. El hombre es, en efecto, otro *tipo de realidad*». **ELLACURÍA Ignacio**, *Introducción crítica a la antropología de Zubiri*, en «Realitas» II (1976), p. 117.

¹⁰⁶ SSV, p. 372.

¹⁰⁷ IR, p. 55-56.

Pero, más arraigadamente aún que las cosas son siempre cuerpos, ha existido otra convicción que hacía pensar que todas las realidades eran ‘cosas’. Y si no se sospechaba que las cosas pudieran ser de otro modo que cuerpos, más difícil aún era pensar que todo lo que existía no eran cosas, que existía otro tipo de realidad: las personas, que son algo muy distinto y no se pueden cosificar. «Hizo falta una intelección mucho más difícil que la de la física cuántica para inteligir que lo real puede ser real y sin embargo no ser cosa. Ser, por ejemplo, **persona**. Entonces no sólo se amplió el campo de las cosas reales, sino que se han ampliado eso que pudiéramos llamar **modos de realidad**. Ser cosa es tan sólo uno de esos modos; ser persona es otro. Así ha cambiado no sólo el elenco de las cosas reales, es decir no sólo se ha encontrado una realidad más allende lo campal, sino que **ha cambiado también el carácter de la realidad misma** como mensura, porque una persona es algo distinto de una piedra o de un árbol no solamente por sus propiedades, sino por su modo de realidad, **el modo de realidad de la persona es distinto** del modo de realidad de la piedra o del árbol: el metro de la realidad no es ser cosa»¹⁰⁸.

Por esta razón el mundo de las personas es un modo y tipo diferente de realidad, que transforma la metafísica al descubrir verdaderos niveles dentro del orden transcendental. La persona, esencia abierta, está abierta transcendentalmente: es un modo y un tipo de realidad determinada en función transcendental por las notas talitativas de la esencia. Entre las notas que tienen mayores consecuencias en cuanto a la función transcendental está la inteligencia¹⁰⁹. En efecto, la inteligencia determina a nivel transcendental no sólo un modo de realidad diferente a las cosas no intelectivas, también la ameba y el chimpancé tienen modos de realidad distintos, sin embargo al no ser ninguno de los dos intelectivos, están ambos dentro del mismo tipo de realidad transcendental. La línea de división entre estas dos tipicidades es precisamente la inteligencia: «**La inteligencia**, que es una nota esencial, tiene **una función transcendental exclusiva de ella**. Por esto, la diferencia entre lo intelectivo y lo no intelectivo, es un diferencia transcendental y no sólo talitativa. Abierto y cerrado son dos tipicidades transcendentales»¹¹⁰.

La tipicidad de la esencia, es decir, la diferencia en el nivel transcendental, es una clara convicción zubiriana, derivada de la función transcendental, pieza clave de su metafísica, que repite incansablemente en todas sus obras. La diferencia mayor entre el animal (la ‘cosa’ más cercana al hombre) y la persona está, pues, a nivel transcendental, donde se da un salto de nivel al constituirse otro «tipo» de realidad¹¹¹.

La apertura de la inteligencia no apunta tanto al término hacia el que está abierto: la realidad *qua* realidad, sino a «la estructura de la esencia intelectiva en cuanto algo

¹⁰⁸ IR, pp. 56-57.

¹⁰⁹ Cfr. EDR, p. 208.

¹¹⁰ SE, p. 501.

¹¹¹ «Talitativamente esta esencia (la del ser humano) tiene una nota que efectivamente no tienen los animales: es la inteligencia. Sí. Por consiguiente, parecería que entre la esencia humana y las demás esencias no hay mas que una diferencia meramente talitativa. No es así. Porque toda esencia talitativamente considerada tiene una función transcendental, es decir: por el mero hecho de ser la esencia que es, determina un *modo de realidad*, un *tipo de realidad*. Determinar un tipo de realidad por su talidad es propio de toda esencia. En una o en otra medida es una función transcendental. Pero en el caso de la inteligencia esto tiene una com-

‘de suyo’»¹¹², «su apertura pertenece constitutiva y formalmente a su propia realidad en sí. La esencia intelectual es de suyo ‘abierta en sí misma’»¹¹³. «La apertura ‘modifica’, ‘tipifica’ lo que la inteligencia es como realidad de suyo ‘en sí’»¹¹⁴. «Sólo porque la esencia intelectual es real en sí misma puede estar abierta a la realidad misma en cuanto tal»¹¹⁵.

Las esencias abiertas por definición son personas. La persona significa **una peculiar autopropiedad**: «en el orden constitutivo transcendental, una esencia abierta no sólo se pertenece a sí misma, sino que se pertenece a sí misma de un modo peculiar»¹¹⁶. La esencia cerrada es sólo «materialmente» suya. Aún teniendo en cuenta las diferencias entre la realidad inanimada y un ser vivo en cuanto a la pertenencia a sí mismo, «estas diferencias no son propiamente transcendentales sino más bien talitativas»¹¹⁷. «En cambio, la esencia estrictamente abierta es suya ‘formal y reduplicativamente’ como he solido decir; no sólo se *pertenece* a sí misma, sino que tiene ese modo peculiar de pertenecerse que es *poseerse* en su propio y formal carácter de realidad, en su propio ‘ser-suyo’. Es su realidad en cuanto tal lo que es ‘suya’. (...) Tomado el *poseerse* como un carácter del acto primero, este modo de ser suyo es justo lo que constituye **la persona**»¹¹⁸.

Esto, como decíamos, permite hablar de niveles diversos en el orden transcendental. Uno es el nivel del Cosmos y otro el nivel de las personas.

7. TRANSCENDENTALES ANTROPOLÓGICOS

Hasta aquí la descripción de cómo entiende Zubiri el orden transcendental. Ahora sería el momento de sacar conclusiones¹¹⁹. Ya se ha dicho que quizá la función transcendental tal y como la concibe es lo más original y la pieza clave de su metafísica, porque permite enclavar el orden transcendental en el talitativo, que es el que con más facilidad capta el entendimiento humano. Gracias a ello el orden transcendental no

plicación. Efectivamente el hombre, en virtud de la inteligencia, es un *modo* de realidad, evidentemente, como puede serlo un orangután o un chimpancé. En virtud de una nota que es suya, la inteligencia, se constituye un *tipo* de realidad. Como esencia en sí, la esencia humana en función transcendental determina un *tipo* de realidad, la realidad propia de la esencia intelectual. Sí. Pero lo peculiar está en que el *tipo* de realidad no es sólo la realidad propia de la inteligencia sino la realidad de todo en cuanto tal. Porque **la inteligencia al estar abierta a su propia realidad**, por eso es por lo que está abierta a la realidad en cuanto tal. La función transcendental de la inteligencia abarca toda la realidad *qua tale*. En función transcendental nos encontramos, pues, con que la esencia abierta es justamente un tipo de realidad: aquel tipo en que la realidad *simpliciter* y *qua tale* entra realmente en sí misma o se abre a sí misma» EDR, pp. 220-221.

¹¹² SE, p. 501.

¹¹³ SE, p. 502.

¹¹⁴ *Ibídem*.

¹¹⁵ SE, p. 503.

¹¹⁶ SE, p. 503.

¹¹⁷ SE, p. 504.

¹¹⁸ SE, p. 504.

¹¹⁹ Todas las conclusiones que se sugerirán están tratadas con más extensión en la tesis doctoral de la autora que se señala al principio del artículo.

queda separado y como aparte de la consideración típica del entendimiento, es decir, la que concibe lo que las cosas son en cuanto a sus contenidos.

Por otra parte, es de una enorme importancia la diferencia que establece Zubiri entre tipos de realidad. La realidad en cuanto realidad no es algo siempre igual, como se podría derivar de una metafísica de la existencia, donde el hecho de existir tiene la misma estructura para todos los seres. No. La consideración de la realidad en cuanto realidad tiene sus matices diferenciales según sea la categoría de las notas que constituyen el orden talitativo de una esencia. En este sentido se ha visto que la persona se diferencia radicalmente de las cosas.

Vista la diferencia de tipos de realidad desde la perspectiva de la persona, se puede observar que la consideración del orden trascendental llevada a cabo por Zubiri da un paso más de aquella realizada por los filósofos de la subsistencia, donde simplemente se afirmaba que subsistencia de la persona era de mayor categoría y dignidad que la subsistencia propia del resto de los supuestos. Esto es así porque Zubiri describe la persona, como se ha visto, como aquella realidad que tiene su realidad en propiedad. Por tanto, no sólo dice que es diferente la subsistencia sino que señala en qué consiste tal diferenciación.

Por otra parte su convicción claramente señalada en multitud de lugares de que el trascendental **mundo** es la función trascendental del **cosmos**, y su convicción de que el cosmos en todo su conjunto forma una sola sustantividad mientras que cada persona es sustantiva, hace plantearse si el mundo de las personas es un mundo diferente del mundo cosmológico. Es decir, el mundo cosmológico está signado por una unidad radical, porque es la función trascendental de una sola sustantividad. Sin embargo el mundo de las personas está sellado por una radical pluralidad ya que es la función trascendental de realidades plurales por definición. En este sentido se podría preguntar si se puede hablar de una sola respectividad, considerada como apertura de la realidad en cuanto realidad. En efecto, una sería la apertura del trascendental mundo perteneciente al cosmos, que podría ser calificado como momento inespecífico, en el sentido que anteriormente se ha señalado. Y otro sería la respectividad que englobaría pluralidad de realidades diferentes porque cada una se pertenecen en propiedad. En este sentido la mundanidad de la que habla Zubiri, que es constitutiva de cada cosa, no sería nunca de una cosa única, sino que desde sí misma pediría pluralidad de realidades que se abren en respectividad.

Sin embargo, de todas las consecuencias que se podrían derivar de la consideración del orden trascendental zubiriano, aquí nos queremos referir brevemente a una, que se refiere a la posibilidad de hablar de transcendentales antropológicos. En efecto, habiendo considerado que la persona es un 'tipo' trascendental de realidad diversa de las realidades cosmológicas, habría que estudiar si el resto de las propiedades transcendentales pueden también distinguirse según el nivel trascendental que se trate.

Recordemos el papel de la función trascendental de la talidad según la cual: «la talidad 'determina' (digámoslo así) *in re* las propiedades de lo real en cuanto real; esto es, sus propiedades transcendentales»¹²⁰. En este momento la lógica del discurso nos

¹²⁰ SE, p. 425.

pide que nos detengamos en considerar cuáles son las propiedades transcendentales de la persona, teniendo en cuenta que su talidad ha determinado un cambio a nivel transcendental de enorme importancia. La realidad de la persona es muy diversa de la realidad de lo que llamamos cosas. Por esto, y según la concepción de Zubiri, se podría decir que la persona tiene unas propiedades transcendentales que no tienen las cosas. A esas propiedades se les podría llamar: transcendentales antropológicos.

En efecto, la realidad considerada en general, tiene una serie de propiedades transcendentales que están en toda realidad por el hecho de serlo. Así la verdad, el bien, la belleza, son en cierto modo convertibles con el transcendental radical, que en el caso de Zubiri es la realidad. Pues bien, se trataría de ver si la persona tiene una serie de características o propiedades que sólo se encuentran en ella, pero que suponen una apertura a toda la realidad desde la realidad personal.

Es importante resaltar las consecuencias metafísicas, y en concreto transcendentales, que tiene la distinción zubiriana de diversos tipos de realidad, cuando la realidad en cuanto realidad adquiere unas características diferentes de otro nivel transcendental. Repasando los textos de Zubiri, hay ciertos aspectos del ser humano que en cierto modo son convertibles con la radicalidad de su realidad personal. Uno es el ser-con o mejor la realidad-con, que en este estudio no da tiempo a desarrollar. La realidad humana está esencial y transcendentalmente abierta a las cosas y, sobre todo, a otras personas. Y esto es así por otras características que son estructuralmente la persona y constituyen otros modos o nombres de la persona: esto ocurre así, al menos, con la inteligencia, la libertad, el amor.

En primer lugar, ya se ha visto la importancia que Zubiri da a la nota humana de la inteligencia: «la inteligencia es la estructura radical que el hombre posee»¹²¹. Lo transcendental es constitutivamente apertura¹²². Y la apertura transcendental humana está íntimamente relacionada con la inteligencia.

Como ya se explicó anteriormente la persona se define como la autoposición reduplicativa, o autopropiedad. Pues bien, esto es posible gracias a la inteligencia. Zubiri afirma que no existen subsistentes que no sean personales, y se subsiste gracias a la inteligencia¹²³. En este sentido es muy difícil distinguir entre realidad personal y realidad inteligente, pues «no puede existir una realidad dotada de inteligencia que no sea persona»¹²⁴. Persona e inteligencia son dos modos de decir lo mismo.

La inteligencia al inteligir puede serlo todo. En efecto, que la inteligencia tiene carácter transcendental lo descubrió ya Aristóteles. «El único sentido del acto que para Aristóteles tiene alcance transcendental es el entender» recoge Garay¹²⁵. Sin embargo no es un transcendental que se pueda aplicar a toda realidad sino sólo a la realidad inteligente. En ese sentido se puede decir que es un transcendental antropológico.

Por todo lo dicho y aunque la inteligencia es una nota talitativa de la sustantividad humana, al tener una función transcendental tan peculiar, se puede decir que forma

¹²¹ *La persona como forma de realidad*, en SH, p. 118.

¹²² Cfr. IL, p. 335, hablando de la apertura en el ámbito de la verdad.

¹²³ Cfr. *La persona como forma de realidad*, en SH, p. 117-118.

¹²⁴ *La persona como forma de realidad*, en SH, p. 118.

¹²⁵ **J. DE GARAY**, *Los sentidos de la forma en Aristóteles*, Eunsa, Pamplona, 1987, p. 342.

parte de las propiedades transcendentales de la persona y podría ser llamada un transcendental antropológico¹²⁶.

Otra de las características peculiares de la persona humana que le diferencia del resto de las cosas del universo es la libertad. Por el modo de estar constituida la sustantividad humana la libertad, está exigida por la propia estructura biológica del hombre. La libertad es exigida por la inconclusión de lo natural para poder subsistir, incluso en tanto que natural¹²⁷. La libertad no flota en el vacío, sino que es el último rasgo modal que va configurando el último aspecto de la intimidad personal, en que el hombre va desplegando y construyendo su propia personalidad.

Zubiri afirma que «la libertad puede entenderse en muchos sentidos»¹²⁸. Distingue tres sentidos de la libertad. Lo que llama: el uso de la libertad, de la libertad como liberación y de la libertad como constitución. Y entre ellos tanto el *uso de la libertad*, como la *liberación* emergen «de la radical *constitución* de un ente cuyo ser es libertad. El hombre está implantado en el ser. Y esta implantación que le constituye en ser le constituye en ser *libre*»¹²⁹.

A los aspectos de la libertad Zubiri los distingue con preposiciones. Así habla de: ‘libertad de’, ‘libertad para’¹³⁰ y ‘libertad en’. Pues bien, la **libertad en**, es lo mismo que la persona, es decir, podríamos decir nosotros, un transcendental antropológico: «La libertad en este sentido es o puede ser idéntica a la persona. No lo es en los dos primeros, pero sí lo es radical y eminentemente en este tercero. Es *ser libre*»¹³¹.

¹²⁶ Un ejemplo que puede explicar que persona e inteligencia coinciden en su radicalidad está expresada en las siguientes palabras de Simonpietri, donde la consideración de la inteligencia recuerda al **entendimiento agente** de Aristóteles: «A la inteligencia se le pone la realidad para que entienda. La inteligencia siempre de por sí está en acto, está activa. La inteligencia no consiste en ponerse en acto porque ella siempre está en acto. Lo que necesita es lo que ella ha de entender; que se lo pongan o se lo presenten. La inteligencia es igual que el fuego: éste no necesita que lo pongan a quemar, el fuego quema por sí sólo. Pues así mismo la inteligencia por sí misma entiende. Entonces al fuego lo que hay que echarle es leña o papeles. Al igual que al fuego hay que echarle la cosa que ha de ser quemada, así la inteligencia lo que necesita es que se le dé aquello que pueda ser entendido», **SIMONPIETRI MONFELDT, Fannie, A.**, *El acceso del hombre a la realidad según Xavier Zubiri*, en «Anuario Filosófico» 22 (1989/2) p. 124.

¹²⁷ Cfr. *La personalidad como modo de ser*, en SH, p. 145.

¹²⁸ *En torno al problema de Dios*, en NHD, p. 445.

¹²⁹ *En torno al problema de Dios*, en NHD, p. 446. Como ya es sabido más adelante Zubiri cambiará la terminología y en vez de ‘ser’ hablará de ‘realidad’. Sin embargo el sentido de lo que quiere afirmar no cambia.

¹³⁰ Otros autores también distinguen la libertad ‘de’, de la libertad ‘para’. Así por ejemplo: «Esta libertad —la independencia específica de los objetos en el orden intencional, la capacidad de elegir entre ellos, de decidir sobre ellos— no elimina el hecho de que el hombre está condicionado, en el sentido más amplio, por el mundo de los objetos, en especial por el dominio de los valores. Su libertad no es libertad ‘de’ los objetos o valores, sino libertad ‘para’ los objetos y valores. Descubrimos este significado de la libertad no sólo en la misma esencia del ‘quiero’ humano, sino también en cada una de sus formas. Querer es aspirar a algo, y, por tanto, lleva dentro de sí mismo una forma de dependencia de los objetos, que, sin embargo, no elimina en absoluto ni destruye la independencia que encontramos expresada en cada volición sencilla, y todavía más en cada elección (independencia que en uno y otro caso se debe al hecho de la decisión» **WOJTYLA, K.**, *Persona y acción*, o.c., p. 155.

¹³¹ HD, p. 330.

Con esta declaración tenemos que tanto persona, como inteligencia, como libertad son elementos constitutivos de la realidad humana que están a nivel trascendental. Aunque se distinguen nominalmente hay un plano donde son difícilmente distinguibles porque forman una unidad en la que una de ellas hace posible a la otra. Libertad, inteligencia, persona, son diversos nombres que designan la estructura ontológica y constitutiva, trascendental del ser humano.

Pero aún hay más. Hay, al menos, un tercer aspecto de la persona que también es exclusivo suyo, y que puede tener el carácter de propiedad trascendental humana. Se trata del amor. En efecto, el amar es una actividad exclusivamente personal. Zubiri recoge cómo los padres griegos entendieron que el amor en Dios no era una vaga metáfora, ni un atributo moral, sino una caracterización metafísica del ser divino. Es decir la *ágape* es una dimensión metafísica de la realidad, que afecta al ser por sí mismo, anteriormente a toda especificación en facultades.

Para designar el amor en la filosofía griega se utilizó el vocablo *éros*, distinto de *ágape*, aunque dentro de la misma línea: la estructura ontológica de la realidad¹³². Refiriéndose a la diferencia *éros-ágape* afirma Zubiri: «El *éros* saca al amante fuera de sí para *desear* algo de que carece. Al lograrlo obtiene la perfección última de sí mismo. En rigor, en el *éros* el amante se busca a sí mismo. En la *ágape*, en cambio, el amante va también fuera de sí, pero no sacado, sino liberalmente donado; es una *donación* de sí mismo; (...) Mientras que en el *éros* el amante se busca a sí mismo, en la *ágape* se va al amado en cuanto tal»¹³³.

La *ágape*, en concreto, es el amor personal en que el amante, la persona se otorga por liberalidad. Esta noción es de interés para ver cuál puede ser la relación entre la persona y el amor considerado como *ágape*. Por una parte, es algo ontológico como la persona, constitutivo del ser humano. También el *éros*. En la medida en que naturaleza y persona son dos dimensiones metafísicas de la realidad, el amor, tanto el natural como el personal, es algo ontológico y metafísico.

Por otra parte, el amor personal, la *ágape*, además de ser una dimensión ontológica del amante, al ser pura efusión desde la persona, coincide prácticamente con ella. En consecuencia se podría afirmar, que de un modo similar a como hay un sentido del término inteligencia y del término libertad, que coinciden con la persona, del mismo modo podríamos decir que el amor, ontológicamente considerado, en el sentido de *ágape*, es otro nombre con el que se designa la misma realidad personal.

En definitiva, y como conclusión, se puede decir que en Zubiri la diferencia entre las cosas y las personas se halla fundamentalmente en el nivel trascendental. Y, aunque no lo dice expresamente, de sus textos se puede deducir que al ser diferente el momento de realidad personal del momento de realidad de las cosas, en la persona se puede hablar de unos transcendentales característicos sólo de ella, como son al menos, la inteligencia, la libertad y el amor.

¹³² Cfr. *El ser sobrenatural: Dios y la deificación en la teología paulina*, en NHD, p. 464. Como se advierte en esta obra, de su primera producción, Zubiri no distingue todavía técnicamente entre realidad y ser, sino que los emplea estos vocablos indistintamente.

¹³³ *El ser sobrenatural: Dios y la deificación en la teología paulina*, en NHD, p. 464.

DOS MUJERES PROTAGONISTAS EN LA HISTORIA

DR. JESÚS MARTÍNEZ-FALERO Y MARTÍNEZ

La vida emocional de estas dos mujeres de la Historia, sus avatares amorosos, la inadaptación sexual en sus primeras parejas las llevó a padecer situaciones muy críticas que vamos a comentar, teniendo en cuenta la significación histórica común a las dos y el específico de cada una de ellas: rango político religioso por su ascendencia, de Lucrecia Borgia, y la realeza indiscutible, aunque llena de sinsabores de María Estuardo.

Estas dos mujeres, tienen muchos aspectos paralelos en su vida sentimental y es posible encuadrarlos dentro de unas mismas o parecidas coordenadas, para poder enjuiciar la inestabilidad emocional que tuvieron en el comienzo de su vida amorosa, o en el fracaso de sus dos primeros matrimonios y así poder valorar las reacciones de su conducta.

Veamos el perfil psicobiológico de cada una de ellas, siguiendo el orden cronológico de su existencia.

* * *



Julio Quesada.

Lucrecia Borgia era hija del cardenal Rodrigo Borgia, español, de Játiva, que después fue el Papa Alejandro VI, y de Juana Catanei «La Vanozza», madona italiana.

Lucrecia nació en Roma el 18 de abril de 1480.

La herencia de sus progenitores, de fuerte contenido sensual y el ambiente de relajación de la época, iban a determinar la personalidad y el comportamiento.

Vamos a enjuiciar la vida emocional de Lucrecia Borgia, a través del resultado de sus tres matrimonios, que por motivos políticos, más que sentimentales, organizará su padre, el Papa Alejandro VI.

El primero, cuando tenía Lucrecia trece años, con Juan Sforza, de veintiocho, sobrino del cardenal Ascanio Sforza y de Ludovico el moro, ambos dispuestos a apoyar las campañas del Papa, para sus conquistas.

Se estipuló que pasaría un año para la consumación del matrimonio, dada la poca edad de Lucrecia.

Pasaron cuatro años y tal vez por impotencia del marido, se anuló el matrimonio, posiblemente sin consumarse.

Lucrecia está libre; el Papa la emplearía, una vez más, al servicio del poder y se elige a Alfonso de Aragón duque de Bisceglia, hijo natural del rey de Nápoles. Ambos cónyuges eran hijos naturales, pero esto no extraña en la Edad Media, que está llena de bastardos.

Fruto del matrimonio, un hijo, que satisfacía el afán de maternidad.

La felicidad duró poco. A los dos años de la boda, el duque de Bisceglia, apareció muerto, estrangulado en su habitación. ¿Quiénes fueron los culpables? ¿Los Orsinis, enemigos de los Borgia? ¿Su cuñado César Borgia? No se supo.

La historia sigue. Lucrecia es la mujer de la familia Borgia que tiene que servir para penetrar en ámbitos políticos convenientes al Papa.

Se proyecta el tercer matrimonio, con Alfonso de Este, duque de Ferrara, con el que había de convivir durante diecisiete años, época de mayor estabilidad en la vida de Lucrecia y en la que el Papa consiguió en parte lo que había soñado: reunir a todos los estados de Italia, bajo el mando de su tiara pontificia.

Los últimos años de la existencia de Lucrecia fueron reposados. Pasó de la vida mundana y frívola, lleva de veleidades, a otra serena y plácida, de recogimiento, entregada al cuidado de sus hijos.

Es sabido que Lucrecia tenía una especial capacidad para producir encanto y amor a los hombres que la trataban.

Así sucedió con Pietro Bembo, figura eminente de las letras, poeta, historiador y filósofo, de treinta y tres años. La historia comenta relaciones epistolares encendidas y hechos que se narran así:

Pietro Bembo era invitado por el duque de Ferrara en algunas ocasiones y las damas venecianas se disputaban sus versos y su amistad, pero el poeta sólo tenía los ojos puestos en Lucrecia.

Un día Strozzi, amigo de Bembo, concertó una entrevista y Lucrecia, con su natural gracia y donaire cautivó a Pietro; se estableció una feliz amistad, que valió para que Lucrecia lo invitara a Ferrara.

Bembo, deslumbrado y enamorado, acudió. El duque preparó selectos conciertos en su honor y al final se recitaban versos, para terminar la velada.

Durante un viaje de Alfonso, al tener Lucrecia mayor libertad, y para llenar horas de asueto, inició un intercambio de cartas con Bembo, con encendidos párrafos, en las que ambos contaban su amor; escarceos literarios más que amatorios.

Llegó un momento en el que por enfermedad del poeta, quedó suspendida la correspondencia. Lucrecia pensó, que ella, con su presencia aliviaría a Bembo. Con su suegro y esposo ausentes, Lucrecia acompañada por dos damas visitó al poeta. Unas horas de charla y la duquesa volvió a sus aposentos. El poeta mejoró y ya sano se marcha a Ostellato y desde allí envía una carta de agradecimiento por la visita en la que la llamaba «dulcísima vida mía».

Posteriormente Bembo, representando a Venecia, tuvo que trasladarse a Roma, para discutir con Julio segundo la posesión de unas ciudades conquistadas por César Borgia.

Con motivo de esta embajada pasó por Ferrara, en abril y junio de 1505, en viaje de ida y vuelta y en la última entrevista se escribió «que aquello había terminado». El aquello era el fin de una situación erótica que no se consumó.

Cada uno siguió su camino; Lucrecia recto itinerario en Ferrara; Bembo fue nombrado por el Papa León X, secretario particular, y le concedió sustanciosos beneficios que le permitieron llevar una vida de lujo y boato.

Pudo ocurrir, que después algunas cartas fueran sustraídas y frases amorosas, sacadas del contexto, sirvieran a los calumniadores, para significar relaciones amorosas íntimas que no están probado que existieran.

En la biblioteca ambrosiana de Milán se conservan nueve epístolas, consideradas escritas por Lucrecia; siete en italiano y dos en español y el joyel o rizo de pelo color oro luminoso, que se supone perteneció a su rubia cabellera.

Pudo suceder, como en la pareja de Petrarca y Laura, que se tratara de un amor platónico.

Lucrecia murió en junio de 1519, después de un parto distócico, seguido de infección puerperal, cuando tenía treinta y nueve años.

El duque de Ferrara murió quince años después.

Hemos hecho un repaso de los aspectos más señeros de la vida de Lucrecia Borgia, una de las mujeres más discutidas y más calumniadas de la Historia.

Los juicios de los autores que se han ocupado de su biografía son del todo contradictorios.

En el orden moral, unos la ponen como arquetipo de vicios y relaciones sexuales incestuosas; otros como modelo de honorabilidad, de virtudes piadosas y con cilicios debajo de sus vestiduras.

En el aspecto social y político, mientras hay quien la define como mujer dominante, eje de las maquinaciones para suprimir a sus rivales, la «reina de los venenos», hay otros que la juzgan como una mujer débil de carácter, sin voluntad, instrumento político de las ambiciones de la familia Borgia.

Personalmente pensamos que no se puede encuadrar en ninguno de estos extremos.

Para enjuiciarla tendremos que recurrir a las interpretaciones psicobiológicas que a lo largo de su vida sentimental van definiendo su conducta.

Los que se han ocupado de su vida, a través de la novela, han tenido que recurrir a resaltar e incluso hipertrofiar los aspectos de intriga, perversidad y erotismo para poder tejer episodios fáciles de describir cuando se esmaltan con amor ardiente y pasión desenfrenada.

Si esto es necesario para el éxito editorial, también es verdad que no corresponde a la realidad en su total dimensión.

Para estudiar su figura hay que valorar, de un lado, la carga genética de los progenitores: su padre el cardenal Rodrigo, después Papa, y su madre, «La Vanozza», ilustre cortesana de Roma, y de otro hay que tener en cuenta el entorno donde se desarrolló Lucrecia en el seno de la familia Borgia, acostumbrada al dominio religioso, a intrigas políticas, a fuertes campañas guerreras y a desenfrenos pasionales, circunstancias que la configuran como una familia que mantuvo una hegemonía social, política y religiosa que duró muchos años.

Parece natural que una mujer joven que se ha considerado inteligente, culta, guapa, opulenta, hija de una familia prevalente en todos los órdenes, desarrollada en un medio sensual, debía dar una imagen con todos los atributos para que su conducta se pudiera desviar hacia unos límites que por otra parte no desentonaban de lo que en aquella época era costumbre de la alta sociedad.

Es por esto que en el comienzo de su juventud, durante el primer y segundo matrimonio, que fueron rotundos fracasos amorosos y sentimentales, existieran algunas conductas livianas.

Pero a partir del tercer matrimonio con el duque de Ferrara, Lucrecia Borgia es seguro que se comportaría con el decoro que exigía la dignidad de la corte que ostentaba.

Es posible, eso sí, que la asaltaran tentaciones, porque aún era una mujer joven y bonita, acostumbrada al halago y galanteo de los hombres.

La conducta de Lucrecia en los últimos años en Ferrara, hasta su muerte, fue ejemplar.

Se puede suponer que pensara, a veces, en su alegría juvenil, en la frivolidad mundana en que vivió sus primeros años, rodeada de erotismo y que pudo ser el torbellino que la acercara al abismo del sexo, pero que realmente sólo fue una manera de descargar su exaltada pasión.

No creemos que la figura de Lucrecia Borgia, que hemos analizado, fuera protagonista de orgías y bacanales, como con frecuencia y ligereza se la describe.

Tendría deslices de mujer apasionada, pero en general hay que admitir que pasados los años de juvenil efervescencia, fue una mujer que llevó con dignidad la estirpe española de su herencia y el elevado rango de la casa ducal de Ferrara.

* * *



Hulton Deutsch.

María Estuardo, hija de Jacobo V, rey de Escocia y de María Guisa, nació en el año 1542. A los seis días de su existencia, murió su padre. Ya es reina de Escocia, María Estuardo. En la cuna comienza el reinado de esta mujer, que habría de llevar una vida sentimental azarosa, inestable y que al final culminó en la tragedia, víctima del antagonismo en la política y en la realeza, con su prima Isabel I, reina de Inglaterra.

Veamos la trayectoria de María Estuardo, mujer de clara inteligencia.

Cuando tenía seis años es llevada a Francia, donde se promete en matrimonio al delfín, el hijo de Enrique II, rey de Francia.

La joven María madura precozmente, dejando translucir la intensa fuerza de la pasión que encierra su espíritu, que contrasta con la debilidad del prometido, joven de catorce años, achacoso y de rostro abotargado.

La política es impaciente, aún más que la biología y la boda urge ante la quebrantada salud del heredero del trono.

Con ella los Valois aseguran la posesión de la corona en Escocia, pero arrancan a María Estuardo, aún no consciente de su responsabilidad, un documento secreto por el que se obliga a transmitir los derechos hereditarios de la corona de Escocia y de Inglaterra, a la de Francia, en caso de que muera sin sucesión.

He aquí el primer error político de la vida inquieta de María Estuardo.

El matrimonio con Francisco II dura poco. El monarca débil no despierta la pasión de María Estuardo. Las relaciones son de dos buenos camaradas, dos tiernos amigos y muy efímera, sólo duró dos años, pues el rey murió en 1560.

María Estuardo vuelve a Escocia, país pobre y esquilado por las guerras. Acostumbrada al lujo y esplendor de la corte francesa, se encuentra triste. Para alegrarse durante tres años sólo piensa en la diversión.

Su habitual desenvoltura arrastraba a los hombres con su amor sensual y por ello tuvo varias aventuras, motivadas por su inflamada pasión, que llevaron al cadalso a los protagonistas masculinos.

El gobierno piensa en el matrimonio de María para arreglar esta situación.

Entre varios candidatos se escoge a Henri Darnley, mozo de diecinueve años, elegante con gracia infantil que despierta la sexualidad dormida de María Estuardo que, apasionada, aparta su realeza y pone en primer plano su conducta de mujer enamorada.

Una vez sosegada la furia la reina, que es inteligente, se da cuenta de la escasa valía del mancebo, tonto, fatuo y poco competente para el gobierno y lo desprecia.

No hay nada más cruel para una mujer altiva y orgullosa que advertir que el hombre al que se ha entregado sin reservas, es indigno de su amor y de su corona.

Darnley, humillado, separado de la reina, sin poder contener su derrota, se refugia en la bebida y se torna bravucón.

En este tiempo surge en la vida de María Estuardo, Bothwell, hombre sensual, con poder militar y fama de seductor, una especie de don Juan escocés.

La reina le prodigó sus favores y empieza a comentarse que es su amante.

Bothwell, hombre de acción, es cada vez más estimado por la reina. Llega a ser su consejero, dictador militar y el que retorna la paz a Escocia.

María Estuardo con su pasión despertada, por el joven Darnley, encuentra en Bothwell la medida de su satisfacción.

El orgullo de María Estuardo la transforma en salvaje mujer. Para deshacerse de Darnley y de los conjurados finge una treta. Como está embarazada de cinco meses simula dolores con lo que logra oportunidad para enviar mensajes a Bothwell, el

hombre fuerte que prepara la huida al castillo de Dunbar, que es la fortaleza más segura del país, allí nace en junio de 1566 un hijo varón.

Su furioso ardor lo lleva al abismo y las relaciones amorosas se hacen públicas a través de las célebres «cartas de la arquilla» con versos que delatan su morbosa pasión y que se encontraron en poder de su amante.

Para paliar el adulterio se prepara el asesinato de Darnley. El clamor del pueblo hace culpable a Bothwell, que por todos los medios trata de probar su inocencia. A cambio de esto, exige el matrimonio con María Estuardo. El escándalo es singular: la reina se casa con el asesino de su marido.

Lo que en «Hamlet» de Shakespeare parece exagerada y patética representación, se convertirá aquí en realidad. Una reina «antes de que estén gastados los zapatos con que marchó detrás del cadáver de su esposo....» subirá al altar para contraer matrimonio con el asesino de éste.

Igualmente en «Macbeth» se respira la tragedia de María Estuardo, lo que en la obra poética se sitúa en el castillo de Dunsinan, había ocurrido realmente en Holyrood. Un rey es asesinado por el amante de su mujer. Lady Macbeth «es una mujer amante, ardiente, enérgica, llena de orgullo y de voluntad. Sólo quiere el engrandecimiento de su amado esposo».

Parece como si su mano hubiera escrito una de las estrofas de los versos encontrados en las «cartas de la arquilla»: «Para él quiero buscar la grandeza...».

Hay que pensar, en el descargo de María Estuardo, que necesariamente tuvo que padecer una penetrante distorsión psíquica, que estaría producida por desenfrenados actos pasionales y sobre todo por las desgraciadas consecuencias que éstos le ocasionaron.

La conducta de la reina antes y después del asesinato de su marido, sólo se puede explicar de esta manera.

A partir de entonces cambió su psicología y sus relaciones. La reina intrépida y valerosa ahora siente miedo y quiere con toda velocidad salvar el abismo que se vislumbra. María Estuardo busca la protección del honor de su hijo. La boda con Bothwell se celebra el 15 de mayo de 1567, antes de cumplirse los tres meses de la muerte de su esposo.

La luna de miel es breve. Después horror, lágrimas, deshonor y huida al castillo de Borthwick, donde se convoca a la nobleza, que no acude al llamamiento.

Bothwell se defiende y antes de que lo atrapen, con la reina vestida de hombre, marchan a Dunbar, lo que consideran «su dulce y sensual prisión».

Allí se organizan sus tropas mercenarias reclutadas entre los aldeanos para dar batalla a los lores.

El pueblo insulta a la reina con procaces vocablos alusivos a su conducta: el consejo le propone el divorcio de Bothwell, que ella rechaza altivamente.

A partir de entonces empieza el cautiverio de María Estuardo. Los lores la trasladan al castillo de Lochleven. Después llega a territorio inglés donde desea ser recibida

por Isabel I de Inglaterra, pero esta reina, con astucias y mentiras, trama una red política en la que quedaría atrapada María Estuardo y de la que nunca saldrá.

Se inicia su proceso: se decreta la prisión de María Estuardo, que durará quince años, de castillo en castillo y después de ser declarada culpable de graves acusaciones contra la reina Isabel, es decapitada el 8 de febrero de 1587, cuando tiene cuarenta y cinco años.

El final trágico de María Estuardo la hizo ingresar con todos los honores en los legatos importantes de la Historia Universal.

Si no hubiera sido por su muerte y sus románticas circunstancias, su nombre sería citado por la historia, con escasa fortuna, con el honor degradado, como el de una reina que se casó con el asesino de su marido.

Pero de todo este destino oscuro, saltó a la plataforma luminosa y desde allí entró a formar en las filas de los escogidos, gracias a la injusticia de la reina Isabel, que la redimió. Este hecho elevó a María Estuardo hasta transformarla en legendaria figura.

La edad media fue cruel y violenta, pero tenía su alma y también conciencia de su rudeza. Víctimas como María Estuardo pueden servir para humanizar su necesario desarrollo histórico.

* * *

Hemos analizado la vida sentimental de estas dos mujeres de la historia.

Naturalmente que este análisis es difícil y peligroso. Contemplar estas reacciones con una óptica, a cuatro o cinco siglos de distancia, nos puede dar una imagen deformada. Pero si nos fijamos con serenidad podremos intuir, aún admitiendo un margen de error, como fueron estas mujeres.

En las dos hay un denominador común; su inestabilidad sentimental y amorosa, que posiblemente sirvió de base en su comportamiento.

En ambas hay muchos rasgos que se pueden interpretar en el área de lo ginepsicológico. Un médico humanista y conocedor de la fisiología de las hormonas femeninas, corroborará este aserto.

Sus actitudes como mujeres protagonistas de destinos más o menos paralelos, dejaron huellas en su esfera psicoemocional, que las hizo en el momento de su existencia, y aún después en el desarrollo histórico, muy óptimas para ser heroínas de tragedias que se han llevado al teatro, a la ópera, al cine y a la novela, traspasando así los umbrales de la leyenda.

Para terminar, resaltaremos que en sus vidas de corta duración, alrededor de cuarenta años, existió el amor y el sufrimiento y desde este atisbo, histórico emocional de su existencia, las recordaremos en un puesto elevado, donde como dice Marañón «amar y sufrir es a la larga, la única forma de vivir con dignidad».

ACTUALIDAD BIOGRÁFICA DE TIRSO DE MOLINA Y SU OBRA *

LUIS VÁZQUEZ, O. DE M.

1. PREÁMBULO

Quiero comenzar esta presentación sobre algo poco destacado: Tirso está, quizá hoy más que nunca, «de moda», de candente actualidad. Los variados Congresos a él consagrados: Washington, Copenhague, Salerno, Pamplona, Parma, Madrid —en los que he participado— son un claro indicio de este aserto.

Además, hace unos cinco años se ha creado el «Instituto de Estudios Tirsonianos» (IET), con la finalidad de editar toda su *Obra completa* —Teatro, prosa, poesía, historia— superando las ediciones, parciales y bastante acríicas, de Hartzenbusch, Cotarelo, doña Blanca de los Ríos. Este IET es co-creación de la Universidad de Navarra, sección de Filología —con Ignacio Arellano, Blanca Oteiza y Miguel Zugasti, de una parte— y la Orden de la Merced, —a través de un servidor, como Director, hace un cuarto de siglo, de la revista de investigación y alta divulgación, «Estudios», por otra parte—, con un Consejo asesor internacional. ¿Resultado? Ya se editaron 12 volúmenes.

Dicho esto, quiero asimismo comenzar diciendo que la brevedad del tiempo no me va a permitir más que esbozar, muy sucintamente, la rica personalidad de vida y obra tirsianas, con mis últimas «aportaciones documentales», que vienen a situar y esclarecer su personalidad en el tiempo y espacio de toda una vida. Pretendo únicamente abrirles el apetito, para posibles sucesivas conferencias, en las que pueda analizar, con detalle, problemas textuales, por ejemplo, de «*El burlador de Sevilla y convidado de piedra*», «*El condenado por desconfiado*», «*La trilogía de los Pizarro*», «*La celosa de sí misma*», «*El amor médico*», «*La villana de Vallecas*», o *La poesía de «Cigarrales de Toledo»*, y la de «*Deleytar aprovechando*», por ejemplo.

Soy también consciente de un par de afirmaciones célebres: a) Dice Dámaso Alonso, refiriéndose a Góngora —de quien sabía tanto, y lo supo explicar magistralmente—, y lo asumo referente a Tirso también: «Si no fuera un mentiroso, cualquier biógrafo debería empezar por decir que de su biografiado lo ignora todo: que tiene en las manos unas pequeñas vislumbres, y que su empeño loco es, con esos escasísimos retazos, reconstruir la larga cinta cinematográfica de una vida («*Algunas novedades*

* Conferencia pronunciada en la Real Academia de Doctores el 27 de febrero de 2002.

para la biografía de Góngora»). Y b) Recuerdo siempre lo que un antiguo profesor mío, con mucho humor, me decía, hace años: «Con lo que tú ignoras se podía hacer una buena biblioteca». «Y el caso es que eso vale también para usted, querido profesor», le repliqué. Quiero decir que, si estoy en condiciones de ofrecer ciertas novedades biográficas sobre fray Gabriel Téllez, sigo siendo muy consciente de lo insuficiente que son mis conocimientos para biografiar a Tirso.

Pero es indiscutible que la investigación, de más de dos décadas, dio sus resultados, deshaciendo «entuetos» de falsas afirmaciones que vienen repitiéndose desde Durán, Cotarelo y Hartzenbusch (siglo XIX), Blanca de los Ríos, Ruth Lee Kennedy, Guastavino Gallent, Margaret Wilson, Gerard Wade, Hesse, Antonio Prieto, varios autores españoles, como el mismo mercedario Manuel Penedo Rey, Manuel Juan Diana, Manuel Fernández Álvarez, Francesc-Luís Cardona, Alfredo Rodríguez, J. Asensio, (siglo XX), y un gran etcétera¹.

En varios trabajos, que andan «perdidos» por *Actas de Congresos*, he ido desmintiendo falsas afirmaciones, que recogen eximios autores, incluso en obras de historia de la Literatura del Siglo de Oro. (Voy eximirles a ustedes de esta sarta de errores, reiterados). Entremos, pues, ya en materia.

2. MIS PRINCIPALES HALLAZGOS TIRSIANOS

2.1. Partida bautismal de Gabriel Téllez

Cuando en 1980 intenté dedicarle a Tirso un grueso volumen (que resultó de 799 páginas), con ocasión de su *nacimiento*, impreciso entonces, no conocíamos ninguna «Partida de bautismo» válida, descartada la «fantaseosa» de Blanca de los Ríos, de San Ginés, en la que no hay ningún Téllez, sino un simple **Gabriel, hijo de padre incógnito y de Gracia Juliana**. Las fechas que se manejaron eran tan desconcertantes, que iban desde el año 1570 (Álvarez de Baena y Agustín Durán), hasta la de Ramón Mesoneros y Antonio Gil de Zárate (1585); ¡15 años de diferencia! Pasando, claro está, por Emilio Cotarelo y Karl Vossler (1571), Menéndez y Pelayo (1572), Guillermo Guastavino y Gerald Wade (1580), Manuel Penedo Rey y Joaquín de Emtrambasaguas (1581), Américo Castro (1583-declaración del Archivo de Indias), Blanca de los Ríos y seguidores suyos (1584).

Pues bien, como fruto de una programada investigación en los Archivos bautismales de las Parroquias madrileñas, descubrí, en el archivo de San Sebastián de Madrid —donde se enterró Lope de Vega— la que hoy está siendo aceptada por todos. He aquí la partida, frente a la cual existe un antiguo «sello» orientador (un párroco de antaño lo fue poniendo ante los autores de renombre) «**En xxix de março 1579 baptiço Alonso de la Puebla a Grabiel «Josepe», hijo de Andrés Lopez y jna Tellez su**

¹ Véase L. Vázquez, *Tirso de Molina: «Del enigma biográfico» a la biografía documentada*, Congreso de Pamplona, separata revista «Estudios» (1995), ns. 189-190, pp.345-365. Antes, ya había estado ofreciendo: «Gabriel Téllez nació en 1579», en *Homenaje a Tirso*, Madrid, revista «Estudios», 1981, pp. 19-36; «Apuntes para una nueva biografía de Tirso», *Tirso de Molina: Vida y obra*, Madrid, 1987, pp.9-50; y en la «Introducción» a *Cigarrales de Toledo*, Clásicos Castalia, Madrid, 1996, pp.9-71.

muger. Fueron sus padrinos El capitán Greg^o de tapia y doña franca. de aguilar. Testigos P^o de Salca. Y P^o de çisneros. – Alonso de la puebla» (firmado y rubricado)². Hago constar que del padrino sólo encontré un documento: Era, en efecto, Capitán, y acude al Rey Felipe II para solicitarle personal, afirmando que ya no se alistan de buena gana, si no se les paga debidamente (*Archivo Histórico Nacional*). La madrina está casada con don Ascensio López, portugués –«Coutiño» era su segundo apellido, que no usa en la Corte. Fundó el «Colegio de Abogados de Madrid»³. Su hijo era Francisco L. de Aguilar, amigo íntimo de Lope, jurista y escritor, a quien el «monstruo de naturaleza»(que le dijo Cervantes) le dedicará versos en su *Laurel de Apolo* y en las *Rimas del Licenciado Tomé de Burguillos*., Este soneto es obra de Góngora contra Lope, que salpica al propio Francisco de Aguilar:

«Das en decir, Francisco, y yo lo niego,
que nadie sabe griego en toda España,
pues cuantos Helicón poetas baña
todos escriben, en España, en griego.
Para entender al Venusino ciego
querrás decir, por imposible hazaña,
si a las lenguas la ciencia no acompaña,
lo mismo es saber griego que gallego.
Cierta poeta de mayor esfera,
cuyo discipulado dificulto,
de los libros de Italia fama espera,
mas, porque no conozcan por insulto
los hurtos de Stillani y del Chiabrera,
escribe en griego, disfrazado en culto.

(Quiero, ya desde ahora, dejar afirmado que jamás aparece en esta lucha de Lope y Quevedo contra Góngora, y viceversa, nuestro Tirso de Molina).

Lo que sí me importa señalar es que uno de los indicios que tengo, para sospechar que la familia Téllez es de origen portugués, se basa en el hecho de que «amadrine» al bebé Gabriel la esposa de un célebre portugués. Además de que la «lusofilia tirsiana» es evidente en más de una docena de comedias, donde llega a versificar y a hacer juegos verbales en portugués. Y la última obra conocida de teatro de Tirso se titula *Las Quinas de Portugal*, copia conservada en la «Biblioteca Nacional», que viene a ser un canto a la primera independencia de Portugal, cuando estaba fraguándose —antes de la guerra con Cataluña (1640)— la que sería ruptura definitiva con Castilla y España dicho año.

2.2. Tirso, hijo legal de familia humilde, pero cuyo padre era criado del Señor de Molina de Herrera

Negada, pues, toda relación con los Téllez Girón, Duques de Osuna —como pretendía Blanca de los Ríos; y, naturalmente, no era ningún «hijo natural», como también

² *Libro 2º de Bautizos* de la Parroquia de San Sebastián de Madrid, marzo de 1579, fol. 14.

³ Véase Juan A. de Zulueta, *El Doctor Ascensio López*, Madrid, 1980, 348 pp.

ella afirmó reiterativamente, sin pruebas documentales. ¡Si Tirso mismo afirma en sus *Cigarrales de Toledo*(1624): a) Es humilde; b) pastor de Manzanares, madrileño; y c) tenía una hermana, en su patria, «parecida a él en ingenio y desdichas»!

Que es madrileño lo afirma él mismo en la «*Vida de Doña María de Cervellón*», cuando dice ser «hijo de Madrid y su coronada villa». Lo reiteran sus amigos: Montalbán, Lope y demás comediógrafos. No podía ser «hijo natural», pues hubiera necesitado *dispensa canónica* para profesar de solemnes en la Merced, ordenarse de presbítero y desempeñar cargos, así como en la Bula Papal en la que se le confirma el grado de Maestro. ¡Y ninguna dispensa aparece! Además, toda la argumentación estaba basada en la partida bautismal de San Ginés, que no es de Tirso. No hay «Téllez» por ninguna parte: Es de un Gabriel, hijo de padre desconocido y Gracia Juliana.

Por ser de familia humilde deja, en sus personajes del pueblo, huellas claras de un lenguaje «rural», sayagués. Por ser hijo de un criado de la nobleza, conoce a perfección vida y costumbres de la gente noble.

¿Dónde cursó sus estudios primarios y de Artes? Al parecer, como Quevedo — contemporáneo suyo— en los Jesuitas de Madrid. No hay pruebas documentales, pues se quemaron los papeles de inscripciones de la época. De todos modos, estaba mandado por Zumel —Maestro General y Catedrático de Salamanca— que «nadie ingresara en la Merced de Castilla sin poseer conocimientos serios de la lengua latina». Pudo ser aceptado a dicho Colegio gratis, pues los jesuitas recibían así a un cierto número de alumnos; o, quizá, le haya pagado sus estudios el patrón de su padre, don Pedro Mexía de Tovar, como hicieron los dominicos de Granada con fray Luis de Sarria (Lugo), convertido luego en fray Luis de Granada.

2.3. Origen posible de su seudónimo: «El Maestro Tirso de Molina»

Éste es, en realidad su «seudónimo» completo: *Maestro*, porque enseñaba deleitando; *Tirso*, por llevar, como pastor, la vara enramada de la mitología; y también por asumir el nombre de «san Tirso», que, poco antes de su llegada a Toledo (1603), sus habitantes habían encontrado en unas excavaciones un San Tirso, y lo «prohijaron» como toledano (cuando sabemos hoy que, de los tres san Tirso, todos son orientales, y ninguno español). Pero tuvo una primitiva capilla en Toledo. *De Molina*, acaso por ser criados del Señor —*luego Conde— de Molina de Herrera de la Mancha*.

¿Motivación del uso del seudónimo? Está claro que para ocultar su condición de fraile mercedario. Se comprende si pensamos que, cuando él escribe teatro, se predicaba, desde los púlpitos, contra las representaciones y publicaciones de las comedias; y los «arbitristas» intentaron forzar a su Majestad Felipe IV a suprimir las comedias; o, al menos, a reformarlas⁴. El mismo fray Marcos Salmerón (1588-1648) —con quien

⁴ Piénsese en el *Diálogo de las comedias*, por mí editado de un ms. del Archivo de Simancas, Madrid, 1990, donde se llama a Lope «lobo carnicero de las almas». Y en el «Dictamen contra Tirso» de la *Junta de Reformación de costumbres del Conde Duque de Olivares* (6 de marzo de 1625), cuando se intentó «desterrar» a Tirso y prohibirle escribir más comedias y versos profanos», bajo pena de excomunión mayor «*latae sententiae*». Como el Rey y la Reina, en cuya antesala se habían representado, no hacía mucho, 4 comedias de Tirso,

fray Gabriel Téllez estuvo un trienio de «Definidor Provincial» (1632-1635)— escribe contra las comedias, en sus obras —*El Príncipe escondido*, por ejemplo—, y haciendo de «Visitador» del convento de Madrid, en nombre del General de la Orden —que no podía abandonar Barcelona, por causa de la guerra catalana—, expulsó a Tirso a Cuenca⁵. ¿Razones? No nos constan. Pero se deduce de las decisiones de su visita: «Que no tengan los frailes, en sus bibliotecas, libros profanos, ni escriban *letras satíricas*, ni en prosa ni en verso, *contra gente del Gobierno*». Tirso, siempre decidido y valiente, acude al Nuncio, y exige que se le digan las razones de su confinamiento, o se castigue severamente al Maestro Salmerón, «a quien yo tengo —dice— por mi enemigo capital» (Cuenca, 17-octubre-1640). No sabemos el tiempo que estuvo en Cuenca. Debíó de ser breve. Por lo demás, también un Carmelita descalzo es desterrado a Cuenca: ¡Se ve que era lugar de destierro, visto desde la Corte madrileña!

Surge otra cuestión: ¿Quién acusó a Tirso ante la *Junta de Reформación*? No nos consta. Pudo ser la «envidia» de algún compañero en el arte de hacer comedias, representadas en los corrales madrileños. Pero no es improbable haya sido, sencillamente, una de las «beatas» que acudían al templo de la Merced —en la actual Plaza de Tirso— y que se enteraron que el fraile que confesaba, que predicaba, que rezaba en el coro, era nada menos que el mismo que estrenaba comedias, con éxito popular, en el teatro del Príncipe. Y comedias tales como «Don Gil de las calzas verdes», «El burlador de Sevilla», «La venganza de Tamar», «La celosa de sí misma», etc. En todo caso se supo que «Tirso» era «fray Gabriel Téllez». ¡Y escandalizó a los «fariseos» de siempre, hasta acusarlo! E —ironías de la vida— el Conde Duque crea la «Junta de reформación de costumbres! *Él, tan necesitado de reformarse en su interior*, que había tan mal educado a Felipe IV cuando era joven Príncipe heredero, llevándolo, de noche, a casas de dudosa reputación..., para que no saliese «piadoso» como Felipe III.

2.4. La hermana de Tirso, Catalina Téllez, y la muerte de su madre

Teníamos noticia de dicha hermana por *Cigarrales*. Pero la Monja «en» la Magdalena de Madrid, que le dedica una décima, junto a Lope y Castillo Solórzano, Doña María de San Ambrosio y Piña, no podía serlo, aunque haya habido quienes lo afirmaron. ¿Cómo una «Piña» iba a ser una «Téllez»? Además, investigué en las actuales Agustinas, fundadas por el Beato Orozco, hoy santo, que las fundó, en la calle madrileña de la Magdalena, y actualmente están cerca de la calle de Juan XXIII: Recuperaron del «Rastro de Madrid» su antiguo *Libro de Profesiones*. En él aparece Doña Catalina de San José —nombre de religiosa—, que profesa el 21 de agosto de 1588, ante la Priora doña Francisca de Salazar. Era mayor que Gabriel. Cuando llega a Priora ella, en el trienio 1616-1618, coincide, justamente, cuando fray Gabriel Téllez está en Santo Domingo. Y el amanuense escribe el verdadero nombre **doña Catalina Téllez**. Es la misma que en el Parroquia de San Sebastián, al fallecer su madre, Juana

amaban demasiado el Teatro, y como de cuyos impuestos vivían los «Hospitales de Madrid —el de La Latina, Antón Martín, etc.— no se llevó a cabo. Simplemente se dice: «comunicóse». Tirso, con todo, sale de la Corte a Sevilla, donde vive varios meses con los mercedarios andaluces (separados de Castilla en 1580). Nos lo cuenta San Cecilio, Recolecto descalzo de la Merced, amigo suyo.

⁵ Véase sobre Salmerón, no sin ciertos reparos a sus afirmaciones, Fr. Gumersindo Placer, *Biografía del Ilmo. Fr. Marcos Salmerón*, Madrid, 1948.

Téllez, dice el acta de defunción: « Juana Tellez viuda, calle de la Magdalena, murió en 20 de febrero de 1620 años. Recibió los santos sacramentos de mano del licenciado Corbalan. No testó, era pobre. Enterrola Catalina de San Joseph, su hija, monja en de la Magdalena, en su convento – U 000 rs.»

Viene el sacerdote sumando de atrás «mil», más los reales que se sumen. En este caso son «cero reales». Está bien claro que una viuda, que no hace testamento, «porque era pobre», que no tenía ni bienes muebles ni inmuebles para testar, y es enterrada de gracia por su propia hija monja en su monasterio, supone que padre y madre de Gabriel Téllez no poseían bienes, y, por lo tanto, no heredaron nada. Ellos mismos, al profesar, tampoco hacen «renuncia de bienes». Tirso debía hacerla, ante notario, en Guadalajara, en 1601, cuando profesa. Pero nunca encontramos en los notarios de dicha ciudad tal renuncia. Este argumento negativo se convierte en una nueva prueba de la humildad de origen. ¡Tanto Catalina como Gabriel optaron, a la hora de firmar, por el apellido materno! Era opcional entonces. Ejemplos: Góngora era el apellido materno; Zumel, mercedario, usó sólo el apellido materno. Además, en la hipótesis de que la familia de Tirso fuese de origen portugués, es bien sabido que, todavía hoy, firman con el apellido de la madre antes del paterno. (Usaban —no sé si siguen haciéndolo— «cuatro apellidos», el de la madre, el del padre, el de la abuela y el del abuelo).

El Libro de Profesiones de Catalina Téllez o de San José —en cuyo convento de la Magdalena, muy cerca del de la Merced, profesa— viene a confirmar los documentos parroquiales de San Sebastián. Tanto el convento fundado por el beato Orozco, como el de la Merced, estaban todavía en construcción, cuando ingresan ambos hermanos, primero ella, luego Gabriel. Vivían en la calle de la Magdalena, donde fallece su madre.

Estos datos eran ignorados hasta mi investigación de 1981. Hoy son aceptados por la unanimidad de tirsistas. Precisamente, lo que más se ignoraba eran los datos de Tirso antes de ingresar en la Merced: Nueva prueba de la pobreza de su familia. ¡Sólo las de raigambre aparecen en los libros de protocolos, por hacer contratos notariales!

2.5. El fallecimiento y enterramiento del padre

No apareció en la parroquia de San Sebastián, sino en la de la Santa Cruz, más antigua y cercana, que guarda el archivo primigenio, aunque hoy está situada más externa al barrio de lo que estaba en el siglo XVI.

Dice así: «Andrés Lopez. En 24 de agosto de 618 falleció Andres Lopez criado de Don Pº Mexia de Tobar. Recibió los santos Sacramentos de mano de Don Xpoval Dolmos Teniente de Cura de la dicha yglesia. No hizo testamento, que no tenía de que. Enterrole de limosna el dicho don Pº. Dio de la fabrica quinze reales.- 15»⁶.

Tanto el padre como la madre de Tirso eran pobres, y no testaron. Pero ¿acaso no lo eran los de Cervantes, Lope y demás ingenios? No tenían casa propia, ni tierras, ni

⁶ *Libro adonde se an de asentar y tomar razon de los Testamentos y entierros desta Iglesia de Santa Cruz, que comiença a doze de septiembre de 1611 años: Difuntos 1611 asta 1619*, L D, 4, fol. 282v.

otros bienes. Tirso y Catalina no tendrán que hacer «renuncia de bienes» cuando profesen de religiosos, según dije antes.

3. OTROS AMIGOS DE TIRSO, HASTA AHORA IGNORADOS, O APENAS DESTACADOS

Señalaré a los que están en relación más íntima con él. Lope, por ser amigo de Juan de Piña —esposo de doña Estefanía de Ordás, y padre de doña Antonia de los Ángeles, profesa en la Magdalena, bajo la Priora doña Catalina Téllez, el 22 de enero de 1618—, notario de Madrid, poeta y novelista: Publica «*Doce novelas ejemplares*», a imitación de Cervantes, y le dedica a Lope sus mejores versos. Será, con el hijo de la madrina de Tirso, uno de los que acompañen a Lope a la hora de su muerte. Pérez de Montalbán lo confirma: «...asistían a sus últimas congojas...don Francisco de Aguilar..., el Secretario Juan de Piña»⁷.

Otro de los amigos íntimos es Matías de los Reyes, que dedica a Tirso su mejor comedia, *El agravio agradecido* (1622), precedida de un prólogo, que es una especie de «carta abierta», en la que afirma ser amigo de Téllez desde la más tierna infancia, pues fueron juntos a la escuela. Tiene admiración por el dramaturgo mercedario, a quien considera «un sol», comparándose él mismo como «luna», de quien depende. Confiesa haber estado el año pasado —dice— en la celda de fray Gabriel, en el convento de Madrid, y le aconsejó se viniese a vivir a Madrid —cosa que no puede, pues es «cobrador de alcabalas» de la Orden de Alcántara en Extremadura, en Villanueva de la Serena—; agradece le animase a publicar sus comedias de juventud, pocas pero buenas. Lo hace ahora, de mayor, para que no se pierdan⁸. Matías de los Reyes nos dejó versiones de obras de astrología, y el manuscrito de sus comedias.

No podríamos olvidar a Juan Fernández, Regidor de Madrid, y Ministro de los Millones. Estuvo casado en primeras nupcias con doña María de Olalde. Tiene un hermano agustino, fray Agustín Fernández. Poseía casas en la calle de la Merced, y en el barrio donde vivió Tirso de joven. Creo, pues, que las relaciones de Tirso con Juan Fernández datan de mucho antes de dedicarle la famosa comedia *La huerta de Juan Fernández*, representada en la huerta que tenía frente a la actual Cibeles, en Los Recolectos. Sobre este personaje investigué, y publiqué parte de los documentos originales⁹.

4. DON PEDRO MEXÍA DE TOVAR, SEÑOR/CONDE DE MOLINA

Eran los Mexía de Tovar de origen lejano de Galicia. Entonces escribían su nombre «Messía». Parece que eran de una antigua familia judía. Ahora —finales del XVI— residen en Villacastín (Segovia), en cuya iglesia parroquial están enterrados, y en cuya villa funda don Pedro un monasterio de Monjas Clarisas, que conservan manuscritos

⁷ Joaquín de Emtrambasaguas, *Vivir y crear de Lope de Vega*, CSIC, Madrid 1946, p.554.

⁸ Véase L. Vázquez, «*Tres documentos inéditos de Matías de los Reyes, el amigo de infancia de Tirso de Molina*», en «Estudios», Madrid, 142 (1983), pp. 407-420.

⁹ Pueden verse en la revista «Estudios», al menos, un par de trabajos: En el n° 168, año 1990, pp. 85-125; y en el n° siguiente del mismo año, las pp. 73-123.

suyos. Estuve investigando allí hace algunos años. Su hijo vive y fallece en Sevilla, según el *Libro de Protocolos*, pero manda ser enterrado en Villacastín. Tenía dehesas en el Jarama. Tirso, en las décimas y octavas reales, que envía a la canonización de san Isidro, y Lope no le premia —cosa que debió de dolerle: recordemos que Lope responde menos a la amistad de Tirso, que el mercedario, que todavía en *Cigarrales* (1624) hace el mayor elogio de él y su teatro; y es posible que haya escrito el «Quixote de Avellaneda» en defensa suya y de Lope¹⁰—, tenía versos de calidad, aunque «al estilo gongorino», y Lope había sentenciado: «Quien no escribiere en lengua puramente castellana, no se admite». En las octavas tiene un par de versos que revelan su calidad:

«¡Qué fieros deben ser para quien ama
celos que se apacientan en Jarama!».

Lope, más tarde, tiene remordimientos, y le publica los versos, en décimas y en octavas reales, que Tirso había enviado a las «Justas literarias», en su obra *Justa poética y alabanzas justas*, Madrid, 1622.

En 1627 salen a luz las comedias de su *Primera parte*, en Sevilla, con dedicatoria a don Alonso de Paz, Regidor de Salamanca. Era familiar de don Pedro Mexía de Tovar, por parte de su esposa, doña Clara Elvira de Paz, que llevaba el apellido del Regidor, que nunca pisó Salamanca, pues delegó en un tío suyo, residente en dicha ciudad, después de haber comprado el título. Cotarelo creyó que Tirso le había conocido en Salamanca. Y se equivocó: ¡Tirso nunca estuvo allí, y el Regidor vivió siempre en la Corte! Además, Tirso tampoco estudió —como se viene diciendo— en ninguna Universidad, ni en Alcalá, ni en Salamanca. Sus títulos eran dados por la Orden Mercedaria: Lector, Presentado y Maestro. Condición: Haber puesto clases de Teología y tener actos teológicos en Capítulos Generales, además de sus publicaciones. Por el contrario, conozco un caso opuesto: El P. Serafín de Freitas, portugués, vocación tardía, que es Doctor en Derecho por Coimbra, y al ingresar, vive en Valladolid, cuya Universidad regenta, hasta su jubilación. Solicita el grado de Maestro, y se le niega, «porque no puso clases en convento alguno de la Orden». En honor a sus canas, se le otorga el puesto inmediato, en el coro y comedor, después de los Maestros¹¹.

5. CARGOS QUE DESEMPEÑÓ TIRSO EN LA MERCED

Pudiera creerse que fray Gabriel Téllez se pasó la vida escribiendo sus «400 comedias», que afirma haber escrito, además de su par de «obras misceláneas», *Cigarrales de Toledo* y *Deleytar aprovechando*. En 1639 finaliza su *Historia de la Orden de Ntra. Señora de las Mercedes (sic)*¹². Tampoco es cierto lo que se afirmó,

¹⁰ Véase L. Vázquez, «Tirso de Molina, probable autor del «Quijote de Avellaneda», en *Actas del V Congreso de la «Asociación Internacional del Siglo de Oro» (AISO)*, Münster, 1999, editadas por Christoph Strosetzki, pp. 1296-1305.

¹¹ Serafín de Freitas se hizo famoso publicando su obra, contra el holandés Grocio, *De justo imperio lusitanorum*. En ella refutaba, uno a uno, los capítulos del holandés, defendiendo el derecho a la navegación de los portugueses, negándoselo a los de Holanda. Es un libro de Derecho internacional sobre los mares. Existe edición moderna en latín y portugués.

¹² Hoy conservamos unas 85 comedias, y su «Historia» ha sido publicada paleográficamente en 1973/4.

sin fundamento: «Que Tirso había sido un casquivano». Si esto hubiera tenido fundamento, jamás hubiera desempeñado los cargos que tuvo en la Merced: «Vicario local» en Soria, recién ordenado (1608); seleccionado para ir a reforzar, cultural y culturalmente, la nueva Provincia de Santo Domingo, la Española (1616); «Definidor General» (1616-1620); «Lector-Presentado-Maestro» (1616-1620-1636); «Comendador de Trujillo-Cáceres» (1626-1629); «Definidor Provincial por Castilla», con mayoría de votos: un total de 48 de 65 votantes (1632-1636); «Cronista General», sucediendo a Alonso Remón (1632); Presenta la «Tercera parte de la Historia» en el Capítulo de Murcia, y es aceptada (1636); confirmación del Papa Urbano VI de su grado de Maestro (24-1-1637), después del nombramiento por el General Dalmacio Sierra (1636); declarante ante la Inquisición, a favor del jesuita dominicano, P. Vallecillo (25-1-1638), donde declara su edad, con ese «poco más o menos», normal en el siglo XVII, y que viene a coincidir con la partida bautismal de San Sebastián de Madrid; redacción de toda la Historia de la Orden (1637-1639); asistencia a los Capítulos Generales como «Maestro» (a perpetuidad); elegido, en el Capítulo de Guadalajara, «para registrar el *Libro de Redenciones* de Segovia (1642); nombramiento de Comendador del convento mercedario de Soria (1645-1647); y, finalmente, elección, al final de su vida, de Definidor Provincial de Castilla, «extra Capitulum» (1648), según testimonia el primer bio-bibliógrafo mercedario Hardá. Camino de Madrid, fallece en Almazán (Soria), a orillas del Duero, ese mismo año de la Paz de Westfalia, final de la «Guerra de los 30 años», cuyo recuerdo quedó plasmado en varios cuadros, con Felipe IV de España, en el Salón Magno del Ayuntamiento de Münster, según pude constatar hace un par de años, con ocasión del congreso señalado.

Lo extraño de fray Gabriel /Tirso de Molina, en unidad indestructible, fraile de cuerpo entero y creador de comedias que se representaban en los teatros de España, es «su misterio». Extraña, además, que una Orden como la Merced fuera capaz de acoger y defender a un Tirso de Molina, cuando los jesuitas, por ejemplo, despiden de la Compañía a Gracián por publicar una obra sin el «visto bueno» de su Orden, y a nombre de su hermano.

6. VISIÓN SINTÉTICA DE SU OBRA CREADORA

Tengo que terminar esta exposición. Lo haré muy pronto. Hay que afirmar en Tirso cuatro facetas creadoras, que, magistralmente, supo conjugar: Es un máximo *dramaturgo* (lo más destacable, sin duda); un excelente *poeta* (menos conocido como tal; pero ahí están los poemas de «Cigarrales» y de «Deleytar aprovechando», además de los versos a sus amigos literarios, y el poema, recientemente descubierto en la BN, y editado en la colección de «Obras completas» del IET, con el título de *Panegírico a la Casa de Sástago (Poema inédito)*, edición, estudio y notas de Luis Vázquez, Madrid/Pamplona, 1998. Consta de 775 versos, y está firmado por «el M^o fray Gabriel Téllez»; un novelista original; y un historiador extraordinario. Estas cuatro facetas de su creación forman una unidad cimera en la diversidad de géneros. Citaré, para acabar, su obras más representativas:

Resulta extraño que use el plural «Mercedes», pues la Orden siempre se llamó «de la Merced». Y en catalán el nombre femenino sigue siendo «Mercè». Acaso sea influencia andaluza y de Santo Domingo, donde residió entre 1616-1618.

1) *Dos obras de resonancia universal*: «El burlador de Sevilla y convidado de piedra» (creación de un «pre-mito», o *mito originario de la modernidad*, el Don Juan); «El condenado por desconfiado» (Problema teológico, en el que se trata de lo más candente del momento, llevado a las tablas; a la vez, oposición a las «revelaciones privadas», como hizo, antes, san Juan de la Cruz).

2) *Teatro bíblico*: «La venganza de Tamar» (problema del incesto), «La mujer que manda en casa», «la mejor espigadera», «Tanto es lo de más como lo de menos» (Fusión de dos parábolas, la del *Hijo pródigo* y la del *Rico epulón*); etc.

3) *Autos sacramentales*: «El colmenero divino», «Los hermanos parecidos», «No le arriero la ganancia», «El laberinto de Creta», «La madrina del cielo», «La ninfa del cielo».

4) *Teatro hagiográfico*: «La Dama del Olivar», «La Peña de Francia», «San Homobono», «Santo y Sastre», «Los lagos de San Vicente», etc.

5) *Teatro palatino y de intriga*: «El vergonzoso en Palacio», «Don Gil de las calzas verdes», «La villana de la Sagra», «La villana de Vallecas», «La mujer por fuerza», «Don Gil de las calzas verdes», «La celosa de sí misma», «Por el sótano y el torno», «Los balcones de Madrid», «La huerta de Juan Fernández», «La fingida Arcadia», «Mari-Hernández la gallega», «Marta la piadosa», etc.

Habría que citar todas sus obras. Él publicó, además de las «sueltas», cinco tomos de 12 comedias. Las clasificaciones, por lo demás, son relativas. En Tirso se da siempre, en unidad, el universo religioso y el profano unificados. No hay «dualismos». Las comedias de santos son, a la vez, muy humanas, con sus pasiones. Hay un par de «claves» que parece ser permanente en él, y vale para interpretar su obra toda, de algún modo: El «topos» del *Mundo al revés*, y el *trasfondo feminista de su obra*. «*La prudencia en la mujer*» se refiere a María de Molina, esposa, madre y regente. Pero ella, la mujer, es la protagonista. También lo es, como modelo feminista popular, muy dispar, «*Antona García*», en la que se repite un estribillo «crítico»: «*Más valéis vos, Antona/ que la Corte toda*». Como en el «Burlador» se dice nada menos que esta expresión: «*La desvergüenza en España / se ha hecho Caballería*». Al situar la comedia en tiempos pasados, quedaba a salvo de los rigores del poder establecido del momento. Pero el público *entendía* perfectamente las alusiones.

Yo diré que Tirso es de los más críticos y valientes autores de nuestro teatro áureo, por ser «fraile» precisamente; es decir, por no depender ni del Duque de Sessa (como Lope), ni del Conde-Duque de Olivares (como Quevedo, mientras no cayó en «desgracia»), por citar un par de casos bien conocidos. Él tenía la mesa puesta, sin tener que doblegarse a la adulación de los poderosos...

Para finalizar ya, citaré unos versos suyos sobre *el modo humorístico*, en límites inauditos, de un concepto profundamente teológico. Se trata nada menos que del misterio de la Trinidad, que, en «Santo y sastre», en labios del gracioso, se extrema:

«Y tanto lustre le dan
los libros —citarlos quiero—
que Dios fue el sastre primero

*que vistió a Eva y a Adán.
Dios se llama alfa y omega,
y el sastre es, por más quilate,
en Portugal, alfayate,
con que el alfa se le pega.
Y, siendo Dios uno y trino,
que este oficio comenzó
el nombre de tres le dio
cuando al sastre a nombrar vino;
aunque corrupto después,
pues por ser tan singular
los sastres quiso llamar
no sastres, sino san tres;
porque el santo tres y uno
cortó a nuestros padres fieles
vestidos de aquellas pieles
cuando quebrantó el ayuno [...]
y así chitón y a estimar
los sastres, que son San tres»¹³.*

Sin duda que esto no es, ni mucho menos, todo Tirso; pero también esto es Tirso, *en su vena humorística ingeniosa*.

¹³ Tirso, *Santo y sastre*.

SOBRE EL ESTABLECIMIENTO DE INDICADORES ECONÓMICOS Y SOCIALES EN RELACIÓN CON LAS GRANDES INFRAESTRUCTURAS*

JOSÉ GONZÁLEZ PAZ

OBJETIVO

El presente Documento trata de establecer una primera aproximación a un tema de investigación que, a nuestro entender, se orienta hacia una defensa, razonada y objetiva, del papel que juegan las **grandes infraestructuras** en orden a la consecución de mayores cotas de bienestar económico y social.

Para que sea **razonada**, será preciso profundizar, en primer lugar, en los aspectos teóricos de enlace entre la disponibilidad de **grandes infraestructuras** con las variables que integran la **economía del bienestar**, así como con los parámetros definitorios de la **sociedad del bienestar**.

Para que sea **objetiva**, tales relaciones deben conducir a la obtención, en **términos cuantitativos**, de unos concretos **indicadores económicos**, alcanzables mediante la aplicación de una **metodología** correcta desde el punto de vista científico.

JUSTIFICACIÓN

La experiencia de los últimos decenios resulta significativa en relación al papel que las **grandes infraestructuras** han desempeñado, según las distintas épocas, en la gestación de la **acción política** encaminada a construir grandes infraestructuras, a financiarlas con dinero público, o a facilitar que las mismas pudieran ser abordadas por la iniciativa privada. Para adquirir conciencia de los aspectos fundamentales de tal experiencia, se van a esbozar, a continuación, un conjunto de consideraciones que, centradas prácticamente en la segunda mitad del siglo XX, pueden ser de utilidad al respecto.

Las mismas deben ser extraídas de la realidad con la **mayor objetividad posible** y deben entenderse fuera de cualquier área de **crítica política** concreta; lo que resulta particularmente difícil, porque **cada realidad se corresponde, obviamente, con un periodo político determinado**.

* Conferencia pronunciada en la Real Academia de Doctores el 17 de abril de 2002.

Procuraremos, igualmente, llevar la objetividad hasta el extremo de no desechar aquellas experiencias que puedan, en principio, ir en contra de una defensa absoluta de las **grandes infraestructuras**, basada en posturas preconcebidas del estilo de las actualmente adoptadas (con signo contrario) por tantos grupos y grupúsculos de «ecologistas en acción», que tratan de conformar una **opinión pública** contraria a la construcción de nuevos equipamientos de tal tipo. No haremos nuestra, por tanto, la postura de Keynes, que no tuvo el menor empacho en afirmar que **cuando un ejemplo no servía para la defensa de una teoría lo que habría que hacer era cambiar de ejemplo**.

Hechas estas salvedades pasaremos, ya, a exponer (aunque sea desordenadamente desde los puntos de vista doctrinal y temporal) algunas de tales **consideraciones**, sin poner mayor interés en adscribirlas a periodos históricos concretos, pero sin suplantarlo tampoco el marco general de una **economía de mercado** por los postulados de un **socialismo de Estado**.

1. Aun cuando en el campo de la empresa privada resulta axiomático que todo proceso de crecimiento a largo plazo entraña, necesariamente, la realización de nuevas inversiones en equipo, a efectos de aumentar su capacidad productiva, no todos opinan lo mismo respecto a la **inversión pública en grandes infraestructuras**. Las **razones técnicas** de tal divergencia suelen encontrarse en la consideración de que las **grandes infraestructuras** proporcionan (según algunos) más **facilidades**, que **utilidades** directas, quedando éstas últimas para las **inversiones privadas** (aunque hayan sido estimuladas o hechas posibles, precisamente, por la existencia de las **grandes infraestructuras**). Las **razones políticas** tratan de reducir, muchas veces, **el papel creador de las instituciones públicas**, limitándolas a su **función normativa** de creación, conservación y mejora del marco en que deben desenvolverse las actividades privadas.

2. Las **limitaciones financieras**, que constriñen permanentemente la **actividad pública**, hacen que, en la práctica, las inversiones en **grandes infraestructuras** sean, en muchas ocasiones, la «cenicienta» en el conjunto de los **presupuestos públicos**.

Varias son las razones que cabe aducir al respecto:

- Prioridad otorgada a los **gastos militares** y de **defensa** (interior y exterior) en situaciones políticas concretas, o en función de una determinada **filosofía política** dominante.
- Preferencia por los denominados **gastos sociales**, en su aspecto más restrictivo de simple **redistribución de la renta**, a causa de fuertes **presiones sociales**, de la prevalencia de un **pensamiento político** favorable, o de las ventajas que quienes ostentan el poder esperan sacar (y sacan) de la fidelidad de su **clientelismo político**.
- Peso excesivo de los **gastos corrientes**, originados por la hipertrofia de las instituciones y organizaciones que reciben financiación de la **Hacienda pública**.

3. La superación de tales circunstancias se ha buscado (de haber decisión política al respecto) no siempre en incrementar la **presión fiscal** y/o reestructurar los **gastos fiscales**, sino mediante políticas tales como:

- Abandono del **principio de equilibrio fiscal**, incurriendo en grandes y crecientes **déficits** para financiar planes y programas de creación de grandes infraestructuras; lo que ha llevado a **procesos de inflación**, a veces gravísimos (caso de Brasil, por ejemplo), o cuando menos (en nuestro caso) de carácter permanente.
- Establecimiento de un **Presupuesto B**, para la inversión pública, presupuesto financiado por el ahorro privado (emisión de Deuda pública), que aparte de detraer fondos (no siempre ociosos) a la inversión privada, ha supuesto un **impulso inflacionista** difícilmente controlable (En general a través del incremento de la **masa monetaria**, producida por la **pignoración de la Deuda**).
- Recurso a los **Fondos Europeos** (estructurales y de cohesión) que, en muchos casos, no han supuesto una **financiación exterior complementaria** del **ahorro público interno**, sino que le han suplido al contabilizarse como **ingresos presupuestarios**. Tales **Fondos**, previstos en principio para operaciones importantes difícilmente asequibles sin su complementación, han «degenerado», al amparar proyectos públicos de todo tipo, con muy escasa repercusión en la creación de riqueza.
- Utilización de **créditos internacionales** que plantean una serie de problemas colaterales, tanto de **carácter económico** (créditos condicionados a determinadas importaciones como contrapartida) como de carácter político (de muy diverso tipo).

4. La realización de **grandes infraestructuras** aparece como más necesaria, en el caso de España, por cuanto su función de **corregir la base natural** se revaloriza al considerar que dicha **base** no resulta demasiado favorable, en orden al sostenimiento y acrecentamiento progresivo de nuestro **nivel de vida** y de nuestra **calidad de vida**. Para ello, es preciso corregir la **base natural** con las operaciones de «cirugía territorial» que suponen infraestructuras tales como:

- Modificación del régimen natural de nuestras **aguas continentales** con actuaciones en regulación, corrección de desequilibrios intercuenas, creación de zonas regables, grandes abastecimientos, encauzamientos y defensas, etc. (Incluidas la mejora y conservación de la calidad de las aguas).
- Facilitación de la **conectividad territorial**, con actuaciones en las redes de ferrocarriles (en especial líneas de alta velocidad y ancho europeo), de autopistas, autovías y carreteras, de oleoductos y gasoductos, de redes de distribución de energía eléctrica, etc.
- Reestructuración de los espacios costeros, con actuaciones en la mejora y ampliación de puertos comerciales, sistema general de puertos deportivos, defensa de costas y playas, instalaciones desaladoras de agua del mar, etc.
- Integración en el espacio exterior, con actuaciones en la red de aeropuertos (a los tres niveles clásicos), de aerovías y sistemas de ayuda en la navegación aérea, satélites de comunicación, etc.

5. Es preciso sentar las bases para asegurar o ampliar el **consenso** sobre aspectos tales como:

- La no identificación de las **grandes obras públicas** con un **periodo histórico** del pasado, ni con unos determinados **principios políticos o doctrinales**. Es absurdo plantear (como se hizo en su momento) una contraposición entre las **grandes infraestructuras** y los **pequeños equipamientos**. La afirmación de que lo **pequeño es hermoso** («the small is beautiful») tiene la misma precisión e importancia que la de que **la arruga es bella**. Pero, sin embargo, supuso un freno, (a Dios gracias sólo temporal) en el campo de las obras públicas.
- La superación del error profundo que se encierra en la afirmación gratuita de que **la naturaleza es buena y sabia, en tanto que el hombre es torpe cuando no perverso**. Sin negar la importancia de los impactos ambientales producidos o derivados de las **grandes infraestructuras**, es erróneo contabilizar los mismos bajo el falso supuesto de que toda modificación introducida o inducida sobre el medio ambiente tiene sólo **connotaciones negativas**. Lo es, aún más, la consideración de que la valoración de sus efectos negativos (aunque fuera correctamente establecida) no admite posible compensación con la de los **efectos positivos**, ni, «a priori», con la valoración de las **ventajas económicas** (mayores beneficios, menores costes, etc.), o con las **ventajas sociales** (calidad de vida, defensa del hábitat humano, etc.).
- La reconsideración, de forma racional y científica, de que la afectación negativa a un **nicho ecológico** concreto no constituye siempre una catástrofe irreparable; juicio, este último, que no toma en consideración el grado de singularidad de tal **nicho**, ni las posibilidades de adaptación de las especies animales y vegetales, que le caracterizan, al nuevo **medio** o a **entornos alternativos**. Todo embalse, por ejemplo, puede destruir un determinado **bosque de galería**, pero éste suele ser de la misma calidad que los existentes en otros tramos próximos del mismo río, que no resultan afectados. Los animales que ocupan un determinado hábitat que desaparece, raramente constituyen un **endemismo** absolutamente singular y, salvo raras excepciones, se adaptan fácilmente a medios próximos no perturbados.
- La revisión objetiva de dos creencias antagónicas, de raíz básicamente subjetiva. De una parte, el pensamiento de que **cambio es sinónimo de progreso**; de otra el de que **toda afectación al medio natural es rechazable, en cuanto se superen ciertos niveles establecidos apriorísticamente sobre consideraciones subjetivas**. El primero es típico del progresismo del siglo XIX; el segundo es tópico de la segunda mitad del siglo XX. La tarea que, a nuestro entender nos espera en el siglo XXI, con referencia a las grandes infraestructuras, es objetivizar el logro de un equilibrio entre los efectos económicos y los ecológicos, incluyendo entre estos últimos los referentes al **medio ambiente social**.

ANTECEDENTES METODOLÓGICOS

Tal como hemos apuntado hasta aquí, el futuro de las **grandes infraestructuras**, como instrumento técnico al servicio de la sociedad y como distintivo consustancial de las grandes civilizaciones en cualquier época histórica, se enfrenta a la incertidumbre de un nuevo estilo en cuanto a la decisión primaria sobre su construcción o no (en el caso de que tal opción se plantee) y a las decisiones permanentes sobre su mejor forma de explotación.

Cabe asegurar, en la hora presente, que aunque finalmente toda **decisión** al respecto se ejercita por el **poder político**, tal ejercicio dista mucho de la forma tradicional con la que aparecía en los **viejos imperios**, e incluso de la que pudiera corresponder a un sistema racionalista de **despotismo ilustrado**. En una sociedad democrática, en que la **expresión popular** es «vehiculada», pero también «conformada», no sólo por los **partidos políticos** sino por **organizaciones intermedias** y por **grupos de presión**, la decisión sobre **construcción de grandes infraestructuras** (no entramos, ahora en los problemas de su explotación) se halla sujeta a una triple consideración formal:

- a) **Viabilidad técnica**, de acuerdo con el actual **estado del arte**, en cuanto se refiere a: **condicionamientos naturales** (clima, geología, geomorfología... etc.); **materiales disponibles** (calidad, adecuación, resistencia, perdurabilidad... etc.); **procedimientos de cálculo** (complejidad, seguridad, fiabilidad... etc.); **procedimientos de construcción** (dificultad, versatilidad, especialización... etc.).
- b) **Evaluación económica**; mediante la aplicación de metodologías contrastadas, que permiten obtener **índices de rentabilidad** deducidos de **evaluaciones ex ante**, útiles, sobre todo, para fijar prelación entre inversiones sectorialmente afines; es decir, entre infraestructuras del mismo tipo o, a lo sumo, capaces de satisfacer la misma necesidad (**inversiones alternativas**). Dicha evaluación económica se establece, generalmente, en régimen de **equilibrio parcial**, salvo agregación de ciertas **externalidades**.
- c) **Evaluación de impacto ambiental**; utilizando **metodologías escasamente consolidadas**, tanto por su relativa novedad como por el exceso de las **consideraciones subjetivas** frente a la **estimación cuantitativa** de los efectos, y el trato preferencial dado a los de carácter negativo (a veces simplemente modificativos) frente a los positivos (que también existen). El signo fijado para los distintos efectos suele ser de carácter **apriorístico**; responde a una **casuística** siempre discutible.

Podemos afirmar que, en la práctica actual, la metodología apuntada ofrece el carácter de un **triple filtro**, y está estructurada como etapas o pasos sucesivos, previos a la toma de decisión final, que mantienen entre sí reducidas relaciones de retroalimentación («feed back»).

Suelen ser relativamente mayores entre las etapas a) y b), tanto porque el **proyec-tista** no suele estar despegado de la realidad económica que imponen los costes de construcción (y específicamente los económicos), y que forman parte de su «background» tecnológico, como porque puede desarrollar **variantes constructivas**, aconsejadas por su mejor aproximación a objetivos de **optimización económica**.

Son nulas, de momento entre las etapas b) y c) por la falta de una unidad de cómputo común entre las valoraciones económica y ambiental, al no expresarse esta última en términos monetarios y al no entrar la primera en el conjunto de **externalidades** que, afectando al **medio natural**, pudieran impedir, finalmente, un **desarrollo económico sostenible**. (Recuérdese que la evaluación económica se realiza en régimen de equilibrio parcial).

La relación entre las etapas a) y c) se reducen, en la práctica, a la **imposición** de una decisión de **no construcción**, o a la búsqueda (muchas veces forzada) de una alternativa reductora del previsible impacto, sin consideración a los efectos de los, generalmente, mayores costos, y en perjuicio de la rentabilidad económica.

En la práctica existe, sin embargo, una falta de conexión adecuada entre las tres etapas, cada una de las cuales ha desarrollado sus propios especialistas, con sus singulares «deformaciones profesionales» perfectamente diferenciadas. El **proyectista** corre el peligro de pretender «encajar» estereotipos o soluciones preconcebidas, que no siempre son técnicamente las más adecuadas (por ejemplo, una presa bóveda cuando resulta desaconsejable por la geología de las laderas). El **evaluador económico** no está inmune a situaciones anímicas de optimismo o de pesimismo en la estimación de los costes o los beneficios (aparte de la toma en consideración o no de determinadas **externalidades** o beneficios indirectos). El **evaluador ambiental** puede sentirse tentado por su presunta tarea de «ángel guardián de la naturaleza» que le erige prácticamente en decisor final, puesto que un proyecto difícilmente se llevará a cabo sin su «placet» previo (generalmente condicionado a la aplicación de medidas correctoras).

PROPUESTA DE SOLUCIÓN

Cuantos **expertos** han abordado estos temas no lo han hecho, en general, de forma sistemática, sino que suelen haberse limitado a exponer la conveniencia de contar con equipos multidisciplinarios para el logro de una más fluida interconexión entre las etapas a) y b), de forma que los aspectos económicos (a evaluar finalmente) se tomen ya en consideración en el proceso de tanteo previo de soluciones técnicas. Lo mismo cabe decir sobre la interrelación entre las etapas a) y c) introduciendo las posibles **limitaciones ambientales** entre los **condicionantes naturales** previos.

Sin embargo, la «conexión recíproca» entre las etapas b) y c) difícilmente ha sido objeto de atención, pese a que la categoría de **costes y beneficios intangibles**, en el elenco de una **evaluación económica**, abría la vía lógica de aproximación entre **economía y ecología**. Pero la misma ha sido escasamente transitada, porque no basta con disponer de **equipos multidisciplinarios** si éstos están formados por «especialistas puros» en el campo de la técnica, en el de la economía o en el del medioambiente. Se precisa de los que denominaríamos **equipos pluridisciplinarios**, en los que un cierto número de «especialistas» dominen suficientemente los aspectos básicos de aquellas otras áreas que no se identifican con las específicas de su propia «formación académica». Y contar, desde luego, con algún **generalista** experto en los tres campos y en algunos otros más afines a los mismos.

Al nivel actual de nuestras sociedades avanzadas, no es en los aspectos referentes a la **viabilidad técnica** de un proyecto donde cabe esperar que se presenten las mayores incertidumbres respecto a su justificación. Pero, dado que es axiomático y generalmente admitido el principio de que **la técnica actúa de forma subordinada a la economía**, es preciso rechazar el pensamiento de que, en la satisfacción de una necesidad concreta, **todo lo que pueda ser hecho debe hacerse**; tal como se enarbola, en ocasiones, como «bandera de progreso» por los más apasionados defensores de las **grandes infraestructuras**, y como «banderín de enganche» para lograr la adhesión popular en base a una esperanza.

Se expresa, al respecto, una confianza, no siempre razonable, en el «poder de arrastre» de las **grandes infraestructuras** sobre el desarrollo económico y la evolución social de áreas geográficas más o menos extensas y pobladas; debido sobre todo a la amplitud y profundidad de sus efectos indirectos o inducidos.

Al más alto nivel responden las tituladas como «operaciones de desenclave» en la terminología del geógrafo francés Jean Labasse. Sus ejemplos paradigmáticos los tenemos, entre otros, en la presa de Assuan en Egipto, en la de las Tres Gargantas en China o en el titulado «enlace fijo sobre el estrecho de Gibraltar». La primera se construyó, sobre todo, por razones de prestigio político, pese al juicio desfavorable (aunque discutible) del Banco Mundial sobre su rentabilidad económica. La segunda se está construyendo pese a la enorme magnitud de su **impacto ambiental**, no sólo sobre la naturaleza, sino ante todo sobre las sociedades humanas afectadas. La última de las **muy grandes infraestructuras** mencionadas se mantiene en la etapa de **estudios previos** y puede ser un proyecto a madurar a lo largo de todo el siglo XXI (de acuerdo con la experiencia deducible del túnel bajo el Canal de La Mancha).

Por su parte, las metodologías de **evaluación económica de proyectos** están suficientemente contrastadas y experimentadas, tanto en términos de **rentabilidad financiera** (privada) como de **rentabilidad económica** (social), salvo para la **evaluación económica** de aquellas **grandes infraestructuras** cuyo impacto sobre el **escenario macroeconómico** hace poco ajustado al análisis en términos de **equilibrio parcial**. Para mejorar las actuales metodologías se precisa (a nuestro entender) avanzar más en las técnicas de **post-evaluación**, introduciendo adecuadamente la valoración de los efectos indirectos e inducidos (régimen de **equilibrio general**).

Finalmente las **evaluaciones medioambientales** han de restituir al hombre su consideración propia como especie tan digna al menos de «protección» como el resto de las especies y los ambientes posiblemente afectados. Es preciso superar, cuanto antes, la concepción estática de los **escenarios naturales** y de los **escenarios sociales** sobre los que actúa el **impacto ambiental**. Unos y otros son esencialmente **dinámicos** y, por lo tanto, **evolutivos** y como tal deben ser tratados.

No es ésta una labor que pueda ser abordada en toda su complejidad en los estrechos límites de este **Documento**, pero sí cabe apuntar las primeras tareas de estudio en el análisis de los impactos de las **grandes infraestructuras** sobre los **conjuntos sociales afectados**; positiva y negativamente, (no sólo estos últimos).

A nuestro entender, la primera de todas estas tareas es poner de relieve la importancia cuantitativa y la singularidad de tales conjuntos, de forma análoga a la metodología básica de las **evaluaciones ambientales** referidas al **medio natural**, que se halla ya suficientemente consolidada. Ello permitiría facilitar una mejora sustancial en la **formación de la opinión pública**, que hoy se halla muy sesgada por su falta de consideración del hombre como la primera y principal de las «especies protegibles». Quedaría para más adelante perfeccionar el engarce costes-beneficios entre las áreas económica y ambiental.

Esta última es tarea mucho más difícil de abordar en sociedades (como la nuestra) en que los «fervores ecologistas» tienden a expresarse en «categorías absolutas», carentes del necesario «relativismo» en consideración a los efectos económicos y sociales

contrapuestos. Resulta más fácil en sociedades, como las sajonas, en que existe una tendencia generalizada a evaluar cualquier efecto (natural, económico o social) en **términos cuantitativos monetarios**, en cuanto sea mínimamente posible; utilizando, en su caso, sofisticadas técnicas de estimación aproximada para todas aquellas variables que no cabe regular a través de los **precios de mercado**.

Por todo ello, en cuanto sigue, vamos a exponer unas primeras propuestas referentes al establecimiento como «herramientas de trabajo» de unos primeros **indicadores**, de posible contraposición a los que pueden hacer referencia a los **efectos ambientales** al uso. La idea de tal «contraposición» es, en primer lugar, facilitar un equilibrio más centrado en esa pugna entre **desarrollo y medio ambiente** que condujo, en su día, a la «fórmula nihilista» reflejada en la propuesta de **crecimiento cero**, contenida en el primer Informe del **Club de Roma**.

Entendemos que no se debe caer en un **reduccionismo irreal**, limitando al hombre a su pura vertiente de **sujeto económico**, sino que es, ante todo un **ser social** y como tal debe ser introducido en una correcta concepción de las **evaluaciones medioambientales**. No deberá haber, por ello, ningún empacho en tratar diferencialmente distintos tipos de **indicadores** al respecto. Unos podrán computarse en **términos monetarios**, otros sólo podrán serlo en **términos cuantitativos**; otros, finalmente, ni siquiera serán cuantificables y por ello a lo sumo, en este **Documento**, sólo apuntaremos algunas posibilidades sobre la forma de su presentación explícita. Porque, en contra de la conocida expresión de Lord Kelvin de que **sólo es cierto lo que puede ser medido**, debemos optar por el principio de que **el previo conocimiento condiciona la medición de los fenómenos, pero ésta es posterior e inferior al primero**.

INDICADORES ECONÓMICOS Y SOCIALES

Como ya se ha expuesto anteriormente, las **grandes infraestructuras** (únicas a las que nos referiremos en el discurso subsiguiente) introducen una **modificación sustancial de la base natural**, al incorporar al territorio unas «facilidades» anteriormente inexistentes. Se entiende, naturalmente, que la creación de tales infraestructuras mejora el medio natural en orden a la consecución de unos determinados objetivos, fijados para elevar el nivel y la calidad de vida de unas concretas o genéricas colectividades humanas, sin perjuicio de que se produzcan efectos adversos sobre ciertos aspectos que, en general se referirán más a la **calidad de vida** o a la **sostenibilidad** del crecimiento económico y del nivel de vida.

Resulta, por tanto, conveniente profundizar en el **efecto primario** de las grandes infraestructuras a través de la identificación, en términos cuantitativos, de los conjuntos directamente afectados, tanto desde el punto de vista territorial como, sobre todo desde el poblacional. Se trata de establecer, en primer lugar, un método de análisis semejante al de la etapa preliminar de las conocidas **evaluaciones de impacto ambiental**, en cuanto a la identificación de territorios y grupos humanos afectados, que facilite, en su día, su conveniente integración en el seno de unas **evaluaciones medioambientales que no excluyan al hombre y a su entorno vital**.

Resulta tópico afirmar que los grupos humanos forman parte integrante de todo **hábitat**, incluso en los que puedan calificarse de **espacios desiertos**; y, por tanto, no

pueden tener un tratamiento disimétrico respecto al que se concede al resto de los seres vivos del **hábitat** (animales y plantas) o a los **aspectos escénicos** del mismo (morfolo- gía, paisaje, microclima... etc.). En cualquier caso, no cabe olvidar que el hombre será, en general, el primer «agente modificador» del hábitat, tanto en el corto, como en el medio y largo plazo. Más aún; es en el corto plazo cuando la acción del hombre se hace más ostensible al introducir cambios y aun verdaderas mutaciones, que la naturaleza, por sí misma, sólo alcanza a largo plazo (salvo el caso de las grandes catástrofes naturales).

Pero, al igual que los análisis medioambientales tratan de identificar **nichos eco- lógicos singulares**, los **indicadores**, cuyo uso aquí propugnamos, deberán tomar tam- bién en consideración la afectación a espacios en los que se asienta la **población humana**, y al territorio que tales asentamientos **articulan como escenario de activi- dades de producción o de ocio**.

Dado el carácter preliminar del presente **Documento**, no podemos pretender lograr un «listado completo» de indicadores a tomar en consideración, lo que es tarea difícil y prolija. Nos limitaremos, por el momento, a apuntar algunos indicadores convenientes, de posible obtención a un nivel de máxima simplificación, para algunos tipos de **grandes infraestructuras** y a título de ejemplo.

a) **Grandes embalses**

Las **evaluaciones económicas** al uso se limitan (con mayor o menor finura en su tratamiento) al análisis de su **aportación directa a la creación de renta**, y su com- paración con los correspondientes **costes de inversión**. Las **evaluaciones ambientales** se centran en los impactos sobre los terrenos anegados (fauna, flora, asentamientos humanos, recursos culturales, etc...) y los atribuibles a la modificación del régimen fluvial en el vaso del embalse.

Las **evaluaciones económicas** suelen centrarse en la consideración simple del aprovechamiento principal previsto (abastecimiento, regadío, hidroelectricidad) tratan- do, a lo sumo, a los demás aprovechamientos como «subproductos» del principal y olvidando, en general, los efectos difusos o genéricos de la regulación de caudales, pese a la existencia de alguna **propuesta metodológica** disponible para la evaluación de inversiones en protección de avenidas.

Con el enfoque que aquí se propone, podemos cuantificar aspectos tales como:

Superficies de agua disponibles para uso turístico-deportivo (sobre todo navega- ción de recreo), como valores medios en periodos del años característicos, así como las correspondientes longitudes de ribera (para la pesca deportiva).

Longitud del cauce aguas abajo, mejorado por la garantía de un mínimo de caudal ecológico superior al ofrecido por las condiciones naturales del río.

Áreas protegidos de avenidas e inundaciones para distintos periodos de recurrencia y **superficies protegidas** (cuantificando la dedicadas a usos productivos y las pobla- ciones asentadas en tales áreas).

Poblaciones a desplazar por su asentamiento actual en el área anegada por el embalse, y su comparación con la directamente favorecida por su aprovechamiento (regadíos del Esla y embalse de Riaño, por ejemplo).

Área territorial favorecida por tales aprovechamientos, en la que éstos tienen una participación significativa en la generación de renta, o en la disminución de tensiones estructurales ya existentes, o previsibles a un futuro, por razones tales como minifundismo, dispersión y reducida entidad en los asentamientos poblacionales.

Área territorial y población concernida por la explotación del embalse, en cuanto ésta garantiza unas mayores dotaciones o integra nuevos espacios con mayores o menores equipamientos.

Por lo tanto, en un **gran embalse**, la afectación social no puede tratarse simplemente bajo la consideración de que se incurre necesariamente en los costes económicos y humanos inherentes a la pérdida de una riqueza que desaparece y que hay que indemnizar (campos de cultivo, viviendas, instalaciones industriales, infraestructuras y equipamientos, etc.) o reponer (comunicaciones, líneas eléctricas, etc.). Deben quedar explícitos los aspectos referentes a la población y a los territorios favorecidos, como forma objetiva de clarificación de **los pros y los contra** a considerar previamente a la toma de decisiones.

b) **Trasvases intercuenas**

Las posturas extremas que se mantienen al respecto son: de una parte, **defensores** de los mismos, que se justifican en la búsqueda de una mayor **rentabilidad del agua**, en la línea que ya apuntara Lorenzo Pardo, para los regadíos levantinos, en el Plan de Obras Hidráulicas de 1933; de otra los **detractores**, mucho más viscerales que los primeros, que van desde el posicionamiento irracional contenido en el aforismo de «el agua para el que llueve» (acuñado hace años por el sociólogo y publicista Mario Gaviria), a la postura más lógica y defendible de buscar una **optimización en el uso del agua**, que no considera tan solo los **efectos económicos directos**.

Terciar en la agria polémica, que hoy divide **defensores y detractores** (incluso a los menos radicales), requiere grandes dosis de paciencia y múltiples ejercicios previos de **objetivización**, que pueden fundamentarse en la consideración de **indicadores** que no respondan simplemente, por un lado, a una estimación en términos de creación de renta y, por otro, a un temor (expreso o tácito), a posibles cambios medioambientales (algunos tan curiosos como los de emigración de especies de unas a otras cuencas).

Múltiples son los **indicadores** que pueden utilizarse, entre los que (y como siempre a título de ejemplo) recogemos los siguientes:

Productividad agrícola del m³ del agua empleada en los mejores regadíos previsibles (con criterios realistas, para una y otra cuenca, teniendo en cuenta también las distintas posibilidades de reemplazo de las escorrentías y filtraciones).

Territorios y población involucrados en transferencia de recursos hidráulicos y diferentes papeles que el agua puede representar. Desde favorecer la sostenibilidad de

una adecuada densidad poblacional, de unas formas de vida o de una evolución correctas (en términos relativos) del nivel de renta, hasta la realidad de que el agua ha llegado a ser un bien tan escaso, que no es tan sólo un **factor retardatario** en el contexto económico y social, sino un verdadero **factor de estrangulamiento**.

Dotaciones de agua disponibles en unos y otros territorios y para unos y otros usos y **precios unitarios** correspondientes, como índices expresivos de déficit de oferta y de nivel de **solvencia económica** de las respectivas demandas.

c) **Grandes zonas regables**

Bajo este título se identifican aquellas **grandes infraestructuras** precisas para la transformación en regadío de superficies con entidad suficiente para que se produzcan apreciables efectos socioeconómicos a nivel comarcal, e incluso subregional. Tales efectos son consecuencia de una modificación sustancial de la base productiva territorial y, sobre todo, las importantes inversiones precisas tienen el carácter de **inversiones de impulsión**, desencadenantes de un proceso autosostenido de crecimiento económico y de transformación de las estructuras, tanto económicas como sociales.

De todas formas, conviene distinguir entre la simple puesta en riego como **cambio técnico** en los cultivos y las **operaciones de colonización**, que pueden ser tanto o más importantes; sobre todo para el logro de determinados objetivos sociales. Los indicadores a seleccionar deben conjugar éstos adecuadamente con los de carácter económico.

En principio, serían indicadores del tipo de los siguientes:

Productividad agrícola del suelo por unidad de superficie y su comparación con la correspondiente a cultivos de secano.

Extensión territorial del área directamente afectada por los efectos de transformación y población radicada en la misma, así como situación de los movimientos migratorios de época inmediatamente anterior (hay que tener en cuenta el papel de los regadíos en la fijación de la población al mejorar su base económica).

Cultivos preferenciales y situación de los mismos en el contexto del comercio internacional (a efectos de competitividad).

Niveles de equipamiento (sanitario, educativo, cultural, etc.) del área afectada y su comparación con los correspondientes estándares.

Niveles de concentración y desagregación de la propiedad y de las explotaciones agrarias (estructuras de la propiedad, de las explotaciones y de las formas de explotación).

Niveles de equipamiento en industrias de transformación agraria.

d) **Grandes abastecimientos**

En principio los **grandes abastecimientos** para servicio de las demandas urbanas de agua (usos domésticos, industriales y ambientales) tienen como objetivo asegurar unas dotaciones más elevadas (y correctas), disponibles con mayor garantía. Suele tratarse de servir a una población creciente, muchas veces afectada por la necesidad de establecer restricciones al consumo en épocas de sequía más o menos prolongada.

Recientemente (y el caso del Canal de Isabel II en Madrid, es paradigmático a este respecto) los **grandes abastecimientos** se plantean bajo un enfoque comarcal, lo que permite reducir la congestión de las «ciudades centrales», al anular las tradicionales desventajas de los «núcleos menores», tanto en calidad del agua como en dotación y garantía de servicio. Ello permite, por ejemplo, reducir los efectos de la «focalidad» sobre la distribución territorial de la población en las áreas metropolitanas, mejorando su calidad de vida.

Los indicadores a establecer serían, en principio, del tipo de:

Área territorial a servir y su estructuración como **sistema de ciudades**.

Población total a servir, dotación correspondiente, garantía de suministro en relación a la situación a la situación previa mejoras en la calidad de las aguas urbanas (medida en población beneficiada).

Regulación introducida en el sistema hidrográfico y su repercusión productiva y medio ambiental, así como en la calidad de las aguas derivada de su tratamiento previo y de su posterior depuración.

e) **Encauzamientos y defensas**

Aunque en España puede parecer más normal el carácter localizado de estas obras y difícil de encajar en el tipo de **grandes infraestructuras**, no faltan casos (Valencia, Murcia, Sevilla, etc.) en que sí cabe tal consideración. Los indicadores a tener en cuenta serían del tenor de los siguientes:

Superficie territorial protegida y estructuras productivas radicadas en la misma, para distintos niveles de garantía.

Población protegida correspondiente a las áreas anteriormente definidas.

Riqueza protegida correspondiente.

Infraestructuras generales protegidas, y su importancia a niveles comarcal, regional y nacional.

f) **Ferrocarriles de alta velocidad, autopista y autovías**

Se trata, en este caso, de **grandes infraestructuras** que suponen una mejor **vertebración de los espacios geográficos** en condiciones de **espacio y tiempo**. Favore-

cen, ante todo, las relaciones entre los «polos socioeconómicos» que suponen las grandes aglomeraciones urbanas, y la mayor difusión territorial de la población (en el caso de las autopistas y autovías) en la «coronas metropolitanas»,

De todas formas tienen en común su carácter de **estructuras lineales** (aunque se integran en una red más o menos tupida) y la limitación del acceso a las mismas por puntos predeterminados (acceso controlado). Son también poco permeables a las relaciones transversales del territorio atravesado, aunque tales relaciones se facilitan (hasta cierto punto) con el establecimiento de vías de servicio.

Los indicadores principales a considerar serían del tipo de los siguientes:

Población directamente servida, por radicar en los correspondientes «nudos» o puntos de acceso.

Población localizada en áreas limítrofes cuyos tráficos de relación utilizarían la correspondiente «vía rápida» por razones de economía de tiempo a igualdad de coste económico con otras vías alternativas.

Importancia de las áreas de acceso restringido.

g) **Grandes Puertos**

Se trata de **grandes infraestructuras** de carácter puntual, desde el punto de vista de la organización del espacio geográfico; naturalmente localizadas, en nuestro caso, en la línea del litoral marítimo. Los efectos a tomar en consideración se materializan especialmente en el entorno que constituye el **hinterland** portuario, cuya forma y extensión serán función, en cada caso, de la estructura de las vías de comunicación entre el puerto y el interior, en relación a otros posibles puertos competidores.

Dado el actual protagonismo del **tráfico de mercancías** entre las distintas funciones portuarias, son, sin duda, los factores de coste de transporte interior los principales determinantes para el establecimiento de las «fronteras» entre los hinterlands de puertos próximos, de características comparables en cuanto a la **captación de tráfico**. Esta dependerá, sobre todo, de las **facilidades portuarias** (infraestructurales y de organización), de las tarifas y tasas aplicables, en uno y otro puerto, y de sus ventajas o desventajas desde el punto de vista de las redes de comercialización de las mercancías.

En una primera aproximación, las «fronteras» se determinarán por los puntos de equidistancia, por la red interior, a puertos alternativos. Con mayor precisión habrían de considerarse los costes **generalizados de transporte**, e incluso las variaciones introducidas por consideraciones comerciales para determinados tipos de mercancías (gas natural, por ejemplo).

Establecidos los **hinterlands** a considerar, los indicadores posibles serían, del tipo de:

Superficies servidas por el puerto en cuestión (o por la prevista **gran infraestructura portuaria**).

Población radicada en el hinterland y su correspondiente **nivel de renta** (índice expresivo de su poder de demanda de productos de consumo final).

Volúmenes previsibles de bienes importados y exportados por el hinterland como bienes de producción del propio puerto (de instalación prevista) y del hinterland correspondiente.

CONSIDERACIONES GENERALES

El presente Documento trata de ser, tan sólo, una primera aproximación a dos tareas que juzgamos importantes.

- **Superar** la frialdad de las **evaluaciones económicas** al uso, centradas en la obtención de un índice cuantitativo, al que se llega mediante profundas simplificaciones de variables y parámetros, que no siempre se explicitan suficientemente.
- **Equilibrar** la profusión de información subjetiva y discursiva de las **declaraciones de impacto ambiental** (tal como hoy se realizan), mediante la necesaria consideración de los efectos de las **grandes infraestructuras** sobre el **medio ambiente social** y no sólo sobre **medio ambiente físico**.

A este respecto, en nuestra propuesta, se trata de dar un paso más, cuantificando objetivamente los impactos sobre el **medio económico** y sobre el **medio social**, a efectos de facilitar comparaciones con los resultantes sobre el **medio natural**, en cuanto estos últimos se expresen en términos cuantitativos y sean más objetivos.

No importa que bastantes de los **indicadores económicos** que puedan establecerse tengan una traducción directa en la, ya tradicional, **evaluación económica del proyecto**, puesto que tales indicadores (en general expresados en valores relacionados con la cuantía de la inversión y en valores «per capita») deben favorecer también una decisión global sobre la inversión propuesta, al facilitar comparaciones medioambientales en las que el hombre no figure necesariamente como espectador extraño e imprudente. Para ello, es bueno expresarse en un lenguaje semejante, fuera del fetichismo de una sola cifra final única

Naturalmente, el siguiente paso a dar para establecer una metodología comparable con la contenida en los **Manuales de impacto ambiental** hoy existentes, no puede plantearse sobre una consideración general para cualquier tipo de **grandes infraestructuras**. Sin perjuicio de que, finalmente, se pueda, concluir con una «sistematización multiuso», es preciso pasar por una etapa previa de carácter analítico sobre cada uno de los tipos principales a considerar. Es en esta etapa donde corresponde analizar la forma correcta de establecer y cuantificar los distintos indicadores que se juzguen suficientemente representativos.

Esta tarea rebasa, por completo los límites del presente **Documento**, centrado más en exponer la conveniencia, la necesidad y la posibilidad de disponer de unos indicadores económicos y sociales, que puedan fortalecer la objetividad en la toma de decisión sobre las inversiones en **grandes infraestructuras** que, en general, suelen ser fuertemente controvertidas.

Como apunte final, podemos adelantar que la metodología basada en los **indicadores**, puede diferenciar, entre los grupos sociales, los ámbitos políticos o demográficos que resultan favorecidos por la **gran inversión** y aquellos otros que quedarán finalmente desfavorecidos.

El **disfavor** puede ser meramente temporal o coyuntural, en cuanto el principal factor para otorgar **prelación a un determinado proyecto sobre otro** sea el de su mayor rentabilidad económica; lo que resulta racional puesto que siempre son limitados los medios financieros disponibles. Pero resultará lógicamente permanente, cuando la limitación básica es de carácter real, como es el caso de aprovechamiento, en uno u otro proyecto concreto, de unos correspondientes recursos naturales escasos.

En España no es preciso demostrar que el **agua es un recurso escaso** en la mayor parte de nuestra geografía. El **método de los indicadores** permite no sólo diferenciar entre **favorecidos y desfavorecidos**, sino que ofrece una base objetiva para plantear la valoración de la compensación a establecer entre unos y otros grupos, como si existiera realmente un **mercado de agua**, o al menos de **derechos sobre el agua**, parangonable con el titulado como **derechos de contaminación**.

Este es uno de los problemas a abordar en momento y ocasión apropiados.

EUROPA Y ESPAÑA: LIBERTAD RELIGIOSA Y LIBERTAD DE ENSEÑANZA. PRINCIPIOS, LEGISLACIÓN, JURISPRUDENCIA *

JESÚS LÓPEZ MEDEL

1. INTERRELACIÓN DE LIBERTADES.

Libertad religiosa y de conciencia ante la Justicia o el Derecho, tienen, a su vez, una serie de aspectos concretos, específicos, en los cuales, frecuentemente, se miden —de verdad— las transgresiones, interpretaciones, o infracciones ante el hecho religioso y de conciencia. Unas veces se dan en los planteamientos más generales que emanan del Derecho Estatal y del Derecho Eclesiástico, en el más amplio sentido; otros, en el tratamiento jurídico-legal respecto a la persona individual, o a las colectividades; en ocasiones, puede afectar al Derecho de Familia —como comunidad de vida, también espiritual, como ocurre especialmente en los países islámicos e israelitas, y todavía en bastantes de la órbita del mundo occidental. Y finalmente —por no ser exhaustivo—, hay otra fuente de penetración, importante, que es el área de la Educación, la Enseñanza y la Formación. El tema —nos atrevemos a anticipar— no es nuevo, e incluso se había estudiado para problemas específicos, como los que magistralmente desarrolló AMADEO DE FUENMAYOR¹.

Queremos una reflexión que sea como una toma de conciencia, una llamada de atención dentro de aquella cuestión general. Es decir, que lo religioso, referido a una justicia o al marco constitucional, con frecuencia, tiene matices trascendentales e incluso una estrecha relación con lo educativo, en determinados momentos. JUAN PABLO II, hace años, ya subrayó de una manera expresa, aquella interconexión del hecho educativo y social, con su dimensión constitucional —en cuanto lo pueda enmarcar—, y el hecho religioso —en que le ayude a recrear. El texto merece la pena transcribirlo en este momento:

«Enseñar no significa sólo transmitir los conocimientos que poseéis, sino revelar lo que sois, viviendo lo que la fe os inspira. Dar a los jóvenes y partir

* Desarrollo de la Conferencia pronunciada en la Real Academia de Doctores el 25 de octubre de 2001.

¹ «El Convenio entre la Santa Sede y España sobre Universidad de Estudios Civiles», Capítulot III, págs 196 y ss., Pamplona, 1966.

de ellos mismos significa ser capaces de leer las condiciones de esta sociedad, teniendo en cuenta su justo punto de vista, y expresa la incomodidad por el hecho de que se hayan generado una cultura y una sociedad que en vez de acogerles se concentra en intereses materiales».

2. ANTECEDENTES Y PROCESO HISTÓRICO: LA ESCUELA

Explicar esto en un plano histórico, referido al papel de la Iglesia y de las Iglesias, y los Estados modernos, en materia religiosa y de educación, nos llevaría lejos².

En otro lugar hacíamos una reflexión histórica sobre la creación de la «escuela» propiamente dicha. Aludíamos al cristianismo que es religión, no de mera adoración, sino de amor a Dios, que es revelado, y al cual el hombre —como hijo de Dios— es creado a su imagen y semejanza. Por lo cual, el conocer y saber más de Dios, es conocerle, y amarle mejor. La «popularización», no ya de la catequesis, sino de la enseñanza, a través de los monasterios o conventos, como núcleos no solo de Fe, pero también de Cultura, Arte, Ciencia, Filosofía, Técnica, etc, tiene un brote colateral con el protestantismo inicial de LUTERO –CALVINO será otra cosa, como lo demostró con su posición frente a Miguel SERVET, que hemos abordado en el discurso de ingreso en la Academia Aragonesa de Jurisprudencia, «Miguel Servet en el Derecho Natural Cristiano de la Reforma», Zaragoza, 1998. Los Príncipes alemanes lo aprovecharon una vez liberados de Roma –para asumir el papel de «educadores del pueblo», aunque lo fueran sustancialmente, para reforzar su poder civil; o el propio HEGEL³.

El invento de la «escuela», con una generalización más amplia lo haría —en el mismo siglo XVI— el teólogo y filósofo JOSÉ DE CALASANZ, (n.1556) que, en el Trastevere romano, creó en la parroquia de Santa Dorotea, la «primera escuela» para todos, como reducto, estilo, método, con sacerdotes dedicados con un cuarto voto, acceso, gratuidad, y proyección total. Es decir, ofreciendo el latín y el ábaco (matemáticas), que habilitaban el acceso para estudios superiores⁴. Finalidad distinta, en sus medios y fines, de todo aquello que puede reflejar una praxis educativa marxista⁵.

3. EL IMPACTO DE LA REVOLUCIÓN FRANCESA Y LA DECLARACION DE DERECHOS HUMANOS – 1948

Podríamos decir, que en las grandes Revoluciones —la que provocó la caída del SHA DE PERSIA, por ejemplo, y mucho antes la Revolución Francesa—, o en las

² «Hacia un Derecho a la Educación, Principios filosófico-jurídicos y comunitarios en la Política Educativa de la Unión Europea» (Discurso de Ingreso en la Real Academia de Doctores.1995. Contestación del Académico FRAGA IRIBARNE. Dykinson.Madrid- 1995).

³ «La Constitución de Alemania»- Edición española, 1972, se ocupa en el Capítulo VI, de «La Religión».

⁴ Nos remitimos —como documentación— a la del III «Forum Calasanz de pensamiento educativo» (Noviembre 1997) con el tema marco «La herencia de las Escuelas Pías: los valores sociales», en el que fueron ponentes JUAN CARLOS TEDESCO, EUGENIO NASSARRE Y JULIAN MARIAS.

⁵ V. en n.ob. «Constitución, democracia y enseñanza religiosa» –Madrid 1994, el capítulo VI «Causas y efectos devastadores», «Ideología y Praxis marxista sobre la escuela»

distorsiones —más sectarias que políticas— en la II República Española, el hecho religioso y el hecho educativo han estado interrelacionados o cuestionados. Tras la II Guerra Mundial, en el frontispicio de la Declaración Universal de Derechos Humanos de 1948, va a figurar —y luego el texto se repetirá en los Pactos Internacionales de 1966 que la desarrollaron— un texto, formalmente laicizado (por eso el PAPA PÍO XII, se apresuró ese año o declarar a CALASANZ, «*Patrono Universal de la Escuela Popular Cristiana*») que dice así y está vigente:

«Considerando que la Libertad, la Justicia y la Paz en el mundo tienen por base el reconocimiento de la dignidad de la persona humana.. la Asamblea General (de Naciones) proclama la siguiente Declaración, como ideal común, por el que todos los pueblos y naciones deben esforzarse, a fin de que tanto los individuos como las instituciones, inspirándose constantemente en ella, promuevan, MEDIANTE LA ENSEÑANZA Y LA EDUCACIÓN, el respeto a esos derechos y libertades».

El artículo 26 de dicha Declaración Universal generaliza el derecho a la educación, que, según el punto 1, se le otorga a «toda persona» (por tanto cualquiera que sea su clase, situación, raza o religión); desarrolla la finalidad y objeto de la Educación (punto 2), en el pleno desarrollo de la persona humana... favorecer la comprensión, la tolerancia y la amistad entre todas las naciones y todos los grupos étnicos y religiosos. Y por último (punto 3), atribuye a los «padres» el «derecho preferente para escoger el tipo de educación que habrá de darse a sus hijos». Tal artículo 26, se desarrolla en el 13-3º de los Pactos Internacionales y Derechos Sociales y Culturales (Resolución 2200 de la Asamblea de Naciones Unidas de 16 de Diciembre de 1966), donde la relación de los hechos religiosos y escolar, se percibe de nuevo:

«Los Estados... se comprometen a respetar la libertad de los padres... para escoger para sus hijos... escuelas distintas de las creadas por las autoridades públicas... y hacer que sus hijos o pupilos reciban la educación religiosa y moral que esté de acuerdo con sus propias convicciones».

En el punto 13.4º, aún se concreta más:

«Ninguna restricción para la libertad de los particulares y entidades para dirigir instituciones de enseñanza». (Entre esas instituciones, están, por tanto, la Iglesia Católica o Iglesias y las entidades religiosas».

4. SITUACIÓN CONSTITUCIONAL COMPARADA

Las Constituciones de los países democráticos en la posguerra mundial —un claro ejemplo, es la Ley Federal de Bonn— quieren asumir ese contrapunto de libertad religiosa y libertad de enseñanza. Aunque, como en la italiana, en virtud de compromisos históricos de su propia posguerra la limitación de medios a la enseñanza no estatal, impidiera una auténtica libertad de enseñanza. Menciono estos supuestos que —con otros muchos— están minuciosamente estudiados por nosotros⁶. En ambos países

⁶ «*La Enseñanza de la Religión en una Sociedad democrática*». Colección TAU-Avila-1989, y de manera especial en «*Constitución*», ob.cit. Idem. 1994. V. asimismo el trabajo

se han dado apelaciones, remisiones y recursos a los Tribunales y Consejos Constitucionales, sobre ambas cuestiones, unas veces aisladas o separadas entre sí, y en otras, interconexionadas.

De otro lado, y en la propia Europa, sin embargo, en las áreas anglosajona y escandinava, los Estados siguen siendo confesionales, como Inglaterra o Noruega, y la libertad religiosa, aun aceptada como hecho individual, tropieza con dificultades para la libertad de enseñanza confesional, y para la iniciativa creadora de centros y escuelas, produciéndose de hecho una cierta discriminación en los medios y ayudas. En los últimos años, Suecia ha girado muchos grados hacia la enseñanza privada, la libertad de la sociedad para crear centros, sin variar el marco constitucional por las perspectivas ante la Unión Europea.

De otro lado, ya a comienzos de siglo, el PSO de Holanda, para evitar la fuga de votos, y las apelaciones a los Tribunales por parte de los padres de familia, propusieron en su Congreso de Gröninguen de 1903, modificar el artículo 3 de la Constitución, suprimiendo el adjetivo «pública», y quedó así: «*La enseñanza (pública) será objeto de atención preferente por el Estado*».. La Ley del Pacto Escolar en Bélgica en 1959, supuso el fin de apelaciones al Tribunal Constitucional, o a los ordinarios, cuando se pretendía la defensa de derechos por parte de las familias, fuesen valonas o flamencas, protestantes o católicas, de izquierdas o de derechas.

La propia Francia es un reflejo de esta interrelación. En la etapa de DE GAULLE, y siendo primer Ministro POMPIDOU, se aprobó la Ley DEBRÉ —1955— denominada «Ley de relaciones del Estado con la Escuela Privada», para evitar —se decía— «la lucha entre el cura y el maestro», secuela del slogan y mito, de una «*escuela laica, única y obligatoria*». El Consejo de Estado francés intervino en más de una ocasión, para ver la posible erosión constitucional sobre la cuestión, al igual que en los últimos tiempos, ante los proyectos de autogestión del socialismo francés, también el Consejo de Estado francés haya tenido que resolver. Aunque aquí —en apariencia— las motivaciones religiosas no estaban en la primera línea de fuego. La enseñanza de la religión encuentra dificultades normativas, aunque no faltan fórmulas prácticas, como las «capellanías» anexas.

Después del Concilio Vaticano II, y de la Constitución pastoral «*Gaudium et spes*», desde el momento en que la libertad religiosa y la libertad de enseñanza no se plantean, ab initio, como privilegio, sino que se apela al capítulo de la libertad civil, y a los derechos de la persona y su dignidad, se ha podido cerrar —en buena parte— ese capítulo de luchas religiosas y luchas escolares, cuyas batallas se han dado en los Parlamentos y en los Tribunales de Justicia⁷.

«*Estructuras políticas en materia de educación*», de MANUEL LOPEZ-MEDEL, en su obra «*Derechos y libertades en la Europa Comunitaria*», Madrid, 1992, pág. 142 y ss.

⁷ (V. «*Estado, Educación y Sociedad. El mundo de la Escuela Libre*», en colaboración con GIOVANNI GOZZER, Madrid, 1985. En dicho trabajo se ha estudiado el régimen normativo escolar, en Francia, España, Australia, Inglaterra, EE.UU. Italia, Holanda, Bélgica, Suiza, Alemania, Canadá, Malta, Finlandia, sobre la «*Escuela Católica*». En el II Congreso sobre «*Católicos y Vida Pública*», Madrid, año 2000, la presidenta del Parlamento Europeo, NICOLE FONTAINE dictó una lección de clausura sobre el tema «*Educación y libertad en la Unión Europea*», calificando a la libertad de enseñanza —que está en todas las Constituciones euro-

En la órbita Americana, una parte de los Estados hispanoamericanos siguen con el antecedente de nuestras Constituciones del siglo XIX, en cuanto a mantener la confesionalidad religiosa del Estado, en unos casos, y en otros con una amplitud abierta de libertad de conciencia y religiosa. Con las variantes revolucionarias y cambios, más o menos extremos (Méjico, hasta hace poco era beligerante frente al hecho religioso; Chile, en la actualidad, pese al «cambio», mantiene en su Constitución, y en su legislación un sentido cristiano, que refuerza su pasado glorioso de corte liberal, y con un gran margen para la libertad de enseñanza, y atención a la educación y a la Universidad no estatal. En todo caso —como en Colombia, Ecuador, Costa Rica, o Perú—, hay una apreciación del populismo ejemplar de las escuelas católicas que gozan de gran prestigio). En Estados Unidos, la situación es muy variada dado el mosaico de «Estados», y su policromía religiosa y racial. No puede hablarse de ingerencia del Estado en la Escuela. Y por tanto, en principio, el hecho religioso no está en conexión con el hecho educativo. En la obra de TOMÁS MACAROY, «*La gran crisis en la historia católica de América*», se presagiaban ciertos riesgos de una formal naturalidad. El impacto del Concilio Vaticano II reavivó —allí quizá más que en otros países— el tema de lo religioso en lo que respecta a la enseñanza. Y en algunos Estados, como el de Nueva York se llega a una «oración» común y pública...» *Dios Omnipotente, nos consideramos hijos tuyos... bendice a nuestros padres, a nuestros profesores, a nuestro país*. En la época de KENNEDY, el T.S. anuló lo que se había hecho casi una obligatoriedad. Y REAGAN, en 1984, presentó una enmienda constitucional, que se perdió en el Senado por 63 votos contra 56. Cualquiera fuese el resultado en la apelación al Tribunal Supremo, y los propósitos fallidos —en un sentido u otro— de enmiendas y apelaciones, son ejemplos específicos de aquella confrontación. Tampoco se «inventa» nada singular. Después del 11-S en EEUU el tribunal Federal ha tendido a restringir la apelación a Dios en las alusiones patrióticas, pero no en las escuelas.

5. LA EDUCACION, UN «CONTENCIOSO NORMATIVO Y CONSTITUCIONAL» EN ESPAÑA

Esta problemática, que ha sido habitual o posible, —especialmente en situaciones históricas anteriores— ha tenido también su reflejo en España. Ya a comienzos del siglo XIX, el Cardenal SPÍNOLA —luego beatificado en el siglo XX— se distinguió en el Senado, por la defensa de la libertad de enseñanza, partiendo de la libertad religiosa. Estábamos en una fase de auge del liberalismo decimonónico, que coincidía —al final— con los objetivos del intervencionismo del socialismo marxista, respecto a la estatificación de la enseñanza, por las huellas de la Revolución Francesa. Ya más cerca en el tiempo, la II República Española, volvió a mezclar, en la praxis, la libertad de enseñanza, con la supresión de toda la actividad docente a las instituciones y congregaciones religiosas. Y de nuevo la expulsión de los jesuitas, lo que había ya ocurrido en el XVIII con nuestro Rey CARLOS III.

Con la Ley General de Educación de VILLAR PALASÍ, del año 1970, que siguió los senderos europeos más avanzados⁸, también fue entendido, por sectores estatales

peas— como la «primera de las libertades, a partir de la cual surgen los derechos de los padres como dadores de la vida de sus hijos, de escoger libremente el tipo de educación».

⁸ JOSÉ LUIS GARRIDO los ha expuesto en «*Sistemas educativos de hoy*» -1984. En nuestro primer trabajo citado al comienzo de este artículo, aludo a sentencias de la Audiencia Nacional de 4 agosto de 1984 y 31 de julio sobre becas y vacaciones escolares en el ámbito

y eclesiales que se estaba dando, en el fondo, una batalla, si no de principios, sí con facetas anticlericales autoritarias. Algunos mecanismos reglamentarios —sobre los centros escolares, para poner a los no estatales en forma ante una situación «concertada»— dieron lugar a adversas interpretaciones de alto calado eclesial y estatal. ANTONIO MARÍA ORIOL DE URQUIJO, Ministro —entonces— de Justicia, nos hizo llegar sus preocupaciones al respecto, basadas en las informaciones que ANTONIO GARRIGUES, Embajador ante la Santa Sede, había hecho llegar a LÓPEZ RODÓ y a CARRERO BLANCO. Hasta el punto que se constituyó una comisión interministerial, presidida por MEILÁN GIL, en la Presidencia del Gobierno, con representación de los diversos sectores, tanto de la Administración, como de los agentes sociales. Su objeto era situar los problemas educativos en un plano que no erosionase, o que malinterpretase el hecho religioso, que ya a partir de la Ley de Libertad Religiosa — Conferencia en 1969— había de tener su propio cauce en el Ministerio de Justicia. Es verdad, pues, que en el «Antiguo Régimen» hubo recursos de contrafuero —que se aproximarían a una revisión constitucional—, pero las interrelaciones o confrontaciones de la libertad religiosa y educativa existieron⁹.

Después de la Constitución de 1978, pasando a un Estado no confesional con un margen de colaboración con la Iglesia Católica, (art. 16 sobre libertad religiosa, y la mención especial en el punto 3), el marco jurídico (artículo 27) es fundamental. Hay un reconocimiento expreso a los derechos de los padres sobre la educación moral de sus hijos. (En el Senado, se introduciría el párrafo 2 al artículo 10 sobre la incidencia en España, de la doctrina y tratados internacionales al respecto). El pacto se encuentra en el Acuerdo de Iglesia-Estado, de 1979, cuyo artículo 1 lo dice todo:

«A la luz del principio de libertad religiosa, la acción educativa respetará el derecho fundamental de los padres sobre la educación moral y religiosa de sus hijos en el ámbito escolar. En todo caso, la educación que se imparta en los centros públicos será respetuosa con los valores de la ética cristiana».

Además de este marco normativo constitucional sobre libertad religiosa de Educación, entre Iglesia-Estado, se plantearon enseguida algunas cuestiones colaterales, a la vista de la ambigüedad del artículo citado 27, como ya anotábamos en la citada obra *«Un proceso educativo. El artículo 27 de la Constitución y sus circunstancias»*. En su desarrollo, dentro del «centrismo» español, nace la Ley Orgánica de Centros Escolares, que es llevada al Tribunal Constitucional por el grupo socialista. La guerra escolar-

de la esfera privada. Tales sentencias fueron revisadas por el T.S., Sala de lo Contencioso Administrativo, en sentencia de 4 de octubre 1984, que anuló la de la Audiencia Nacional en materia de becas, y de 3 de octubre, de la misma Sala, confirmando la que había favorable a la tesis de la FERE en materia de vacaciones. En dicha obra, se citan los componentes que formaron las Salas y Secciones y se hace un análisis de esta doctrina jurisprudencial de 1984 cuando empieza el rodaje de la LODE, en una versión «singular» del art. 27 de la Constitución.

⁹ V. ATILINA GARCÍA MELLID, *«La Constitución Cristiana de los Estados y Concordato español»* Madrid-1995, y n. tr. *«Fray José López Ortíz en la Política Educativa de la España contemporánea»*, Colegio Universitario Reina Cristina, San Lorenzo de El Escorial-Anuario 1992-1993. (V. nuestros estudios críticos del período normativo 1970-1980, *«Meditación sobre la reforma educativa»*. Ed. Fragua, Madrid, 1974; *«La educación como empresa social»*. Idem. 1974; *«Un diagnóstico sobre la enseñanza»*; *«Un proceso educativo. El artículo, 27 de la Constitución y sus circunstancias»*, ICCE, Madrid, 1980).

religiosa aparecía, descaradamente. Tuve ocasión de seguir sus debates en el Senado, y ver las «amenazas» al Ministro OTERO NOVAS, para su derogación, caso de alcanzar el poder¹⁰.

La LODE de 1984¹¹ fue interpretada como un ataque a la libertad de enseñanza, y aunque la «Iglesia» no encabezó las manifestaciones —como así ocurrió con el proyecto SAVARY en Francia—. La Comisión Episcopal, en pleno, y los obispos se ocuparon del tema. Y de nuevo, frente a la LODE, existió una revisión constitucional, que limitó en algunos extremos el flagrante intervencionismo. El efecto, en todo caso, fue un progresivo cierre de aulas o de centros escolares, especialmente religiosos, desequilibrando la participación de la iniciativa social en el sistema educativo.

6. ANTE LOS TRIBUNALES DE JUSTICIA

La LOGSE de 1990, al desarrollar por Real Decreto del año 1994 las Areas de Enseñanza Mínimas, pone en entredicho la enseñanza de la religión, cuestión que interrelaciona, conflictivamente, la libertad religiosa y la libertad de enseñanza. No fue la Iglesia, como tal, la que acudió a los Tribunales. Sí entidades profesionales —educadores de Religión, o la CONCAPA, padres católicos asociados. No fueron al Tribunal Constitucional, sino al procedimiento contencioso-administrativo —Sección Tercera— del Tribunal Supremo. Fruto de esta confrontación, fueron cuatro sentencias de 21.9.94 en las que, tomando como normas jurídicas, las constitucionales, y el Acuerdo con la Santa Sede de 1979, establecieron —al margen de un final de reconocimiento de la enseñanza de la religión como asignatura académica, normal y valuable— una interpretación incisiva sobre aquellos textos fundamentales¹². La vigencia y sentido de aplicación de la Constitución y Acuerdo de 1979, se traslucen con claridad en el plano jurisprudencial, aunque también se advierte la prudencia del T.C. ante el temor de convertirse o pronunciarse sobre el cómo, cuánto, y quién... enseñan Religión.

Continúa la problemática. La Iglesia sigue sin decidir por plantear la cuestión al T.C. al menos en los niveles no universitarios. Lo que como sujeto de derecho podría hacer, y opta —sin embargo— por la «negociación» o el «diálogo». Mientras, una nueva sentencia del T.S. de la Sala de lo Contencioso Administrativo, procedimiento especial, Sección Séptima, 30 de enero de 1997. (Ponente el Magistrado, Ramón Trillo Torres), vuelve a distorsionar la cuestión. Porque, aunque cita las sentencias mencionadas del propio Tribunal de 1994, de otra Sección, la III, entiende que en el procedimiento especial de «protección de derechos fundamentales», no cabe entrar en cuestiones más amplias o comunes de lo que sería un proceso ordinario. Los recurrentes,

¹⁰ V. Sentencia del Tribunal Constitucional de 13.2.1981.

¹¹ V. n. ob. «*Libertad de Enseñanza, Derecho a la Educación y Autogestión*». Las tres ediciones de estas obras, dentro del mismo año, 1984, son un seguimiento preciso, incluso de orden jurisprudencial, a una óptica distinta, de signo confesadamente socialista, del art. 27 de la C.E.

¹² (V. el amplio estudio que al respecto hemos dedicado en la »*Revista del Poder Judicial*» junio 1995, con el expresivo título «*El Contencioso normativo y jurisprudencial Iglesia- Estado sobre la regulación de la enseñanza en España*». A ese documento hacemos referencia bibliográfica, para no reiterar el minucioso análisis que allí hicimos. El Consejo de Estado envió Dictamen el 13.12.1994, sobre el que nos pronunciamos igualmente en aquel estudio.

frente al R.D. 2438/1994, de 16 de Diciembre, art. 3, 5.3 y 6.3 de la LOGSE, eran entidades de ámbito menor, como la «Asociación Juvenil de Encuentro», «Asociación de Padres de Alumnos del Colegio de San Ignacio de Loyola» y doña Visitación García Giménez. Como coadyuvantes de la Administración, se presentaron «La Comisión Islámica de España», y la Federación de entidades religiosas evangélicas de España», quienes solicitaron la desestimación del recurso. Es interesante subrayar que los planteamientos adicionales —libertad de conciencia, libertad religiosa y libertad y derecho de los padres a la educación religiosa de los hijos, planteados en la Sección 7ª, y no en la Sección III de la Sala de lo Contencioso-Administrativo del Tribunal Supremo, pudiera predisponer a no entrar en ese aspecto concreto. O acaso que lo viera como más propio del T.C. como de hecho así ha ocurrido. No se alude —por último— a que en las Constituciones modernas se acentúa una protección a la familia (v. art. 39.1. C.E), respecto a sus derechos y deberes en la formación religiosa y moral de sus hijos¹³.

7. TRIBUNAL CONSTITUCIONAL: LA SENTENCIA 155/1997, DE 29 DE SEPTIEMBRE.

Nuestra historia política y educativa¹⁴ ha tenido muchos momentos difíciles, y aun con consecuencias más allá del ámbito de su configuración formal. Por eso no es bueno que la criteriología del Tribunal Supremo, de alguna manera repetitiva —aunque con cualificaciones entre las Secciones III y VII, por la índole de sus procedimientos— se vea contrastada con la doctrina del Tribunal Constitucional, como mero tribunal de apelación, como lo ha sido por la sentencia de su Sala Primera 155/1997, de 29 de septiembre de 1997: se trata de la desestimación de un recurso de amparo ante el Tribunal Constitucional —vía previa, como «pretendida apelación»— promovido por la Universidad Autónoma de Madrid, contra determinada Sentencia de la Sala III del T.S., la cual había rechazado el recurso de la Sala de lo Contencioso del TS (Ley 62/78), planteado por aquella Universidad en cuanto a resoluciones referentes a los Planes de Estudios de la Diplomatura de Maestro. La cuestión central estaba en la presunta colisión entre autonomía universitaria y la inclusión específica de la asignatura de Religión en los Planes de Estudios de la Facultad, al efecto.

En todos ellos, se incluía la asignatura de «Teología y Pedagogía de la Religión y Moral Católica», como materia optativa. Aquel carácter «optativo» y la cuantía de los créditos concedidos fijada por la Universidad Autónoma, es lo que provocó el recurso (defendido por el letrado NICOLÁS PÉREZ SERRANO) del Arzobispado de Madrid —ya como sujeto y protagonista del conflicto, y no una «Asociación» cualquiera— y que fue resuelto por la Sección Novena de la Sala de lo Contencioso-Administrativo del Tribunal Superior de Justicia de Madrid, en sentencia de 20.10.1993 (recurso 277/93). En tal sentencia se anulaban aquellas resoluciones administrativo-universitarias en

¹³ (V. n. tr. «Naturaleza y sentido jurídico de los Derechos del Niño» R.C.E.-I.C.C.E. Diciembre 1979), que enmarca derechos fundamentales básicos y contenido legal, más definido y concreto, que es lo que se analizará en la sentencia del T.C. de 29 de Septiembre de 1997, en la que se es contundente ante la reserva todavía de un fundamentalismo laicista institucional que, respetable en el lado personal, no debiera trascender a la confrontación legal.

¹⁴ (V. entre otros, SAMANIEGO BONEU, MERCEDES. «La política educativa de la Segunda República».

cuanto afectan a la materia de Religión Católica, por vulnerar los artículos 16 y 27.1 y 3 de la Constitución. Y en síntesis:

«La sentencia razonó que el Acuerdo entre el Estado Español y la Santa Sede de 3 de enero de 1979 obliga a que en las Escuelas Universitarias de Formación del Profesorado se incluya la asignatura de Religión en los Planes de Estudio en condiciones equiparables a las demás disciplinas fundamentales... Sólo si se cumple lo acordado puede entenderse satisfecho el derecho que asiste a los padres para que sus hijos reciban la formación religiosa y moral que esté de acuerdo con sus propias convicciones. Al apreciar una clara desproporción de créditos respecto a la Religión, que recibe un número notoriamente inferior con relación a las disciplinas fundamentales, e incluso a otras que son solo optativas, impidiendo que los futuros alumnos puedan obtener una correcta formación religiosa de la doctrina católica, la Sala anuló ese extremo del Plan de Estudios».

Frente a aquella sentencia del TSJM, la Universidad Autónoma de Madrid interpuso recurso de casación núm. 2538/94 —Sección Séptima— Sala III del Tribunal Supremo, declarando ésta —por sentencia de 26 de junio de 1995— no haber lugar a dicho recurso. La tesis fue:

«Para el T.S.J.M., la autonomía universitaria es un derecho de configuración legal, siendo así que la equiparación de la asignatura de Religión Católica constituye una obligación derivada de un Tratado Internacional válidamente celebrado, y que respeta el contenido esencial de aquel derecho fundamental (artículo 149.1.30 de la Constitución y STC 187/1991)».

La Universidad Autónoma interpuso recurso de amparo ante el T.C. contra aquellas dos sentencias instando su nulidad y su suspensión (esto último fue rechazado por Auto de 24.9.1996), basándose en una violación de la autonomía universitaria, la equiparabilidad de condiciones, y la insuficiencia de créditos.

El Arzobispado de Madrid, a su vez, inició su escrito de 18 de septiembre de 1996 centrandó el tema de la autonomía universitaria como derecho fundamental con signo de configuración legal.

«La falta de equiparación entre Religión y otras materias conlleva la infracción del derecho de los padres y alumnos a recibir una formación religiosa, y tal derecho se convertiría en una mera declaración programática por falta de capacidad del docente encargado de impartir la enseñanza de Religión. Partiendo de la competencia exclusiva de la Iglesia para la determinación de contenidos y curriculum, queda fuera del debate procesal lo que la actora pretende sea el núcleo de su recurso, esto es, si el número de créditos es o no suficiente... solo a la Jerarquía eclesiástica corresponde determinar si es o no suficiente la carga lectiva a la materia, o de común acuerdo con las académicas.. lo que no se ha dado.. corresponde al Ordinario Diocesano la autorización para impartir la asignatura... mal podrá concurrir dicha autorización en los Profesores que la hayan estudiado insuficientemente (con un número de créditos inferior al necesario)».

Por su parte, el Ministerio Fiscal, en su escrito de 27 de septiembre de 1996, situó la cuestión trayendo o recordando la causa, en cierto sentido, de otros procesos judiciales que dieron lugar a la tantas veces citada sentencia del T.C. 187/1991 en cuanto había existido —incluso— una omisión plena de la asignatura «*Doctrina y Moral Católicas y su Pedagogía*», en la propia Universidad. Estudia los aspectos fácticos de los «créditos», aludidos en la sentencia, ahora recurrida en amparo ante el T.C., subrayando la conexión de los apartados 1 y 3 del art. 27 de la Constitución y recuerda «la conexión de la libertad ideológica y religiosa con el derecho a expresar y difundir libremente las ideas y opiniones... el cual debe ser puesto en relación con el derecho de los padres a la educación de los hijos». Con el análisis riguroso de preceptos constitucionales, la tesis del Ministerio Fiscal, podría resumirse así:

«Los derechos fundamentales a la libertad y educación religiosas, como derechos personalísimos que son, carecen, en sí mismo considerados de limitaciones y el Estado, aunque no confesional, no se limita a tolerar la actividad religiosa, sino que la Constitución le impone un deber de colaboración con las distintas confesiones. Frente a ello, la autonomía universitaria es un derecho fundamental de configuración legal que se traduce en que su contenido puede venir delimitado, incluso negativamente, sin que ello suponga infracción de aquel derecho, por la asunción por el Estado de determinadas obligaciones o responsabilidades.. para proteger un derecho fundamental, que, al tiempo, tiene carácter personalísimo: de este modo la Iglesia Católica puede pretender el cumplimiento de lo establecido en los Acuerdos... como instrumento de protección del derecho a la educación religiosa, del que a su vez es medio de adecuada formación religiosa del profesorado que así lo quiera... lo que ha ocurrido es que se ha procedido —sin infracción— a la delimitación del contenido de aquel derecho en un aspecto concreto».

En el «FALLO» del Tribunal Constitucional: «Se desestima el recurso de amparo, por tanto se está en el cumplimiento de las sentencias del TSJM y del T.S. recurridas por vía de amparo».

8. PERSPECTIVAS SOCIOPOLÍTICAS Y JURISPRUDENCIALES

Aunque el fallo es escueto, la doctrina del Tribunal Constitucional ha dado un paso importante, sobre todo en la interpretación constitucional. Se ha producido un estudio, más preciso, y resulta más rica la doctrina jurisprudencial, que va más allá o que tiene ya un contenido más amplio —al menos en sus antecedentes o fundamentos, que todo aquel «rosario» de sentencias— incluso de Juzgados y Salas laborales. Por ejemplo, en materia de equiparación de salarios de los Profesores de Religión, o sobre la necesidad de un estatuto jurídico para tal profesorado.

Sin embargo, se mantiene entre nosotros, una politización o ideologización del hecho educativo, frente a la contemplación de la calidad de enseñanza —allí donde esté— como precisa el artículo 126 del Tratado de Maastricht, que también es norma de obligado cumplimiento en virtud del artículo 10 de la Constitución, aunque este punto no haya sido comentado por ninguna de las partes contendientes en el recurso de amparo ante el T.C.

Pudiéramos anotar que hasta los grandes estadistas europeos tienden o se ven precisados a manifestar como lo hiciera el Canciller KOHL ante el Sínodo de la Iglesia Evangélica de Alemania¹⁵: *La enseñanza religiosa, lejos de ser un privilegio anticuado de las Iglesias, es un deber del Estado laico*.

Parecidas preocupaciones se manifiestan en el Presidente norteamericano CLINTON, a su preocupación por la calidad de la enseñanza en EE.UU., cada vez mermada de valores y de respuestas éticas, como está sucediendo al Presidente BUSH.

Nuestro panorama sigue siendo controvertido y sesgado. Lo prueba el reconocimiento —por ejemplo— de las Universidades Católicas de Murcia, y de Avila. Para la primera ha bastado una mayor comprensión con la Comunidad Autónoma de Murcia y la Jerarquía eclesial de aquella, mientras que para la segunda, haya sido necesario un informe, no vinculante, del Consejo de Estado, sobre si la Iglesia Católica puede, por sí, crear Universidades.

Ultimamente se planteó un caso pormenorizado y específico, que puede tener interés. Dada la autoridad de quien, como el Rector de la Universidad Carlos III¹⁶ ha denegado a la Asociación «Universitarios del Mundo» una Capilla para celebrar actos religiosos. La petición se hizo al amparo del art. 16.3 de la Constitución. La resolución del Rector tiene una argumentación, que en buena parte nos recuerda el de la Universidad Autónoma sobre el caso de los «créditos» para la enseñanza de la Religión por los efectos de la aconfesionalidad del Estado, y por razones pragmáticas:

«Esta asistencia no obliga a los poderes públicos, ni a la Universidad a adoptar en todos sus centros las medidas necesarias para hacer efectivo el derecho, ni a establecer un lugar destinado a tales fines ... (los alumnos) tienen libertad de movimientos y tres iglesias en las cercanías del campus de Getafe, y dos en Leganés .. la apertura de una Capilla católica supondría incurrir en una vulneración del principio de igualdad ...»

Finalmente¹⁷, en las perspectivas de una aplicación efectiva de una Ley de Calidad de la Enseñanza en España, podría encontrarse una solución normativa al tema.

¹⁵ KOHL habló por vez primera, en sus 15 años de gobierno, ante el Sínodo de la Iglesia Evangélica, año 1997, y en presencia de la Conferencia Episcopal de la Iglesia Católica, Monseñor KARL LEHMAN y el Presidente del Consejo de la Iglesia Evangélica. Además, elogió la aportación de las Iglesias «para la orientación espiritual y el fomento de valores, como la libertad y la familia necesarios para la sociedad».

¹⁶ Me refiero a GREGORIO PECES BARBA, que ha saltado a la palestra universitaria dado que fue «padre de la Constitución». La información está tomada de «ALFA-OMEGA», ABC de 8.11.97. Ya se hace una contestación por FRANCISCO DE VEGA, «El error de Peces Barba» y CARLOS VALVERDE «A propósito de la Capilla Universitaria denegada».

¹⁷ Al corregir galaradas, ya en julio 2002, he de hacer dos referencias. Una, la apuntada en el texto principal sobre la proyectada Ley de Calidad de la Enseñanza, en la que parece se incluiría la concreción del tema de la enseñanza religiosa en la Escuela; y otra, la síntesis, al respecto, en mi conferencia en la Real Academia de Jurisprudencia —junio 2002— en cuanto a las motivaciones y urgencias del tema.

PROTEÍNAS DEL CHOQUE TÉRMICO Y CARABINAS MOLECULARES

MARÍA CASCALES ANGOSTO

INTRODUCCIÓN

Los seres vivos, a lo largo de la evolución han desarrollado complejos mecanismos para detectar y responder a una amplia variedad de situaciones ambientales adversas. Esta capacidad de detección y respuesta se asocia muchas veces con la adquisición de una mayor aptitud para tolerar agresiones en muchos casos letales, permitiendo así la supervivencia. Es mucho el interés que despierta este tema entre los investigadores, ya que cualquier alteración en las vías que conducen a la respuesta al estrés es causa de enfermedades, entre las que cabe destacar, la artritis reumatoide, la isquemia, la infección, enfermedades autoinmunes y el cáncer.

Las células responden a las agresiones ambientales sintetizando una serie de sistemas de defensa entre los que se encuentra un grupo específico de proteínas conservadas a través de la evolución, denominadas *proteínas del choque térmico* o *proteínas del estrés (HSP)*. Esta respuesta adaptativa, protege a la célula de gran variedad de agentes potencialmente letales, entre los que se incluye la hipertermia, los oxidantes y la inflamación. Se utilizan los términos «proteínas del choque térmico» y «respuesta al choque térmico» debido a que fue la hipertermia la primera situación de estrés descrita. Los términos alternativos para su denominación y la de las proteínas asociadas con ella son «respuesta al estrés» y «proteínas del estrés», respectivamente (1,2).

La mayoría de estas proteínas se expresan de forma constitutiva en células normales donde juegan un papel fundamental en una serie de procesos biológicos importantes. La mayor parte de las proteínas del estrés constitutivas, funcionan como *carabinas moleculares*, facilitando diversos aspectos celulares del plegamiento, la maduración, el transporte y la degradación de las proteínas. En condiciones, tanto normales como patológicas, estas carabinas se expresan en mayor grado para hacer frente a elevadas concentraciones de proteínas alteradas y son capaces de estabilizar temporalmente a proteínas no plegadas o parcialmente plegadas, previniendo así, interacciones inapropiadas inter e intramoleculares. Disminuyen también la concentración de intermediarios no plegados adecuadamente, sensibles a la agregación, y de esta manera evitan, tanto *in vivo* como *in vitro*, los procesos patológicos de la agregación (3). Las proteínas de respuesta al estrés juegan asimismo, un importante papel en fenómenos relevantes

en el aspecto clínico, entre los que se incluyen enfermedades degenerativas, oncogénesis, traumatismos de órganos y tejidos y la respuesta inmune.

GENES DEL ESTRÉS Y DE LA SUPERVIVENCIA

Cuando la primera célula surgió en la superficie de nuestro Planeta, hace unos tres mil millones de años, se enfrentó a un ambiente hostil. Tuvo que sufrir largos y amplios cambios para llegar a convertirse en una forma capaz de superar tales hostilidades. Para conseguir esta adaptación una serie de cambios bioquímicos condujeron a modificaciones en la organización genómica. El resultado fue la evolución hacia formas de vida más organizadas, de manera que, partiendo de las primeras bacterias fotosintéticas fueron surgiendo algas cianofíceas, bacterias aerobias, células eucariotas, organismos multicelulares invertebrados, plantas terrestres, peces, aves y animales, hasta llegar al hombre.

En esta secuencia evolutiva, más del 99% de los organismos, al no superar la presión agresiva del medio, sucumbieron sin dejar descendientes y sólo lograron sobrevivir los mejor equipados, como resultado de los cambios introducidos en su genoma. Así, se seleccionaron aquellos que habían logrado adaptarse a las condiciones adversas, debido a la evolución de los *genes de respuesta al estrés*, considerados hoy como las secuencias genómicas más conservadas y abundantes que existen en la Naturaleza. Los mecanismos inherentes de resistencia al estrés, codificados por los genes de respuesta al estrés, son una muestra de las *ganancias evolutivas*.

Para comprender el funcionamiento de estos mecanismos de respuesta es necesario profundizar en la organización del DNA. Una serie de tramos de la secuencia genómica permanecen todavía confusos y sus funciones no están claras. Dada nuestra incapacidad para comprender las propiedades de la mayoría de esas secuencias, se las ha denominado incorrectamente «basura»; pero la Naturaleza no ha creado nada sin un significado. Existen ejemplos en los que se describe que alguna porción del genoma «basura» es a veces operativa. Normalmente permanece en forma durmiente que se activa en determinadas circunstancias. La superfamilia de genes del estrés es posible que pudiera formar parte de esta región de DNA, tan poco conocida hasta el momento. El dogma evolutivo de «*supervivencia del mejor dotado*» se apoya en la capacidad de perpetuar los genes de respuesta al estrés y los genes de resistencia al estrés (4).

La exposición de las células a situaciones de estrés fisiológico o ambiental conduce a una alteración en el metabolismo de las proteínas, ya que ello supone un desafío para que la célula responda con rapidez y precisión al efecto agresivo del estrés sobre la homeostasis celular. Se ha establecido que unas HSP son constitutivas, mientras que otras se expresan bajo la influencia de estímulos diversos entre los cuales se encuentran los siguientes:

- 1) *Fenómenos fisiológicos normales*: progresión del ciclo celular, desarrollo embrionario, diferenciación celular y estímulo hormonal.
- 2) *Estado fisiopatológico*: infección por virus y bacterias, inflamación, respuesta inmune, lesión oxidativa, hipertrofia, isquemia, envejecimiento, cáncer, etc.

- 3) *Situaciones de estrés medioambiental*: elevación de la temperatura, inhibidores del metabolismo energético, metales pesados de transición, análogos de aminoácidos, fármacos hepatotóxicos, etc. (Figura 1) (5, 6)

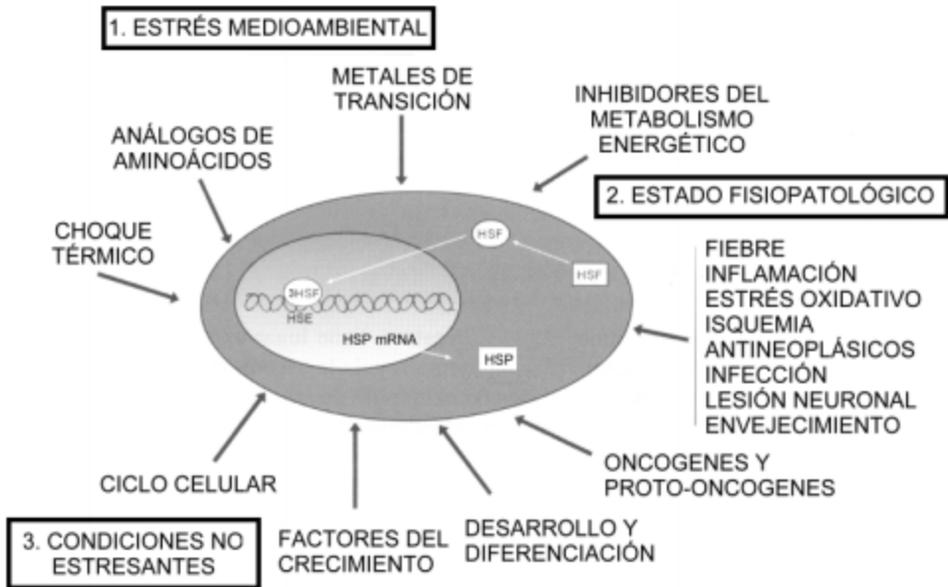


FIGURA 1. *Inductores de la respuesta celular al estrés. Activación del HSF en respuesta a estrés ambiental o patológico, que resulta en elevar la expresión de las HSP [40]. Representación de las tres situaciones que inducen la expresión de proteínas del estrés: (1) estrés fisiológico/ambiental; (2) estados fisiopatológicos; y (3) condiciones no estresantes tales como crecimiento celular y desarrollo. La activación de HSF le permite entrar en el núcleo trimerizarse y unirse al DNA en la región HSE en el promotor de los genes de respuesta al estrés (Morimoto, Sarge y Abravaya 1992) (5).*

Las proteínas del estrés, por tanto, desempeñan una función activa en la defensa celular, aunque intervienen también en gran número de procesos biológicos fundamentales. La mayoría de estas proteínas poseen la capacidad de unirse de manera transitoria a otras proteínas celulares durante su síntesis, transporte y degradación. Debido a su abundancia estas proteínas se encuentran en posición privilegiada para influir en muchos procesos celulares y de ahí su importancia y posible uso como agentes de diagnóstico y terapéutica.

INDUCCIÓN DE LA RESPUESTA AL ESTRÉS

La inducción de la respuesta al estrés es un fenómeno extraordinario, tanto por su rapidez en iniciarse, como por la sensibilidad de su atenuación. Esta respuesta, caracterizada por una mayor expresión génica de las proteínas del estrés, se induce por exposición de las células y tejidos a condiciones extremas agudas o crónicas. La función principal de muchas de estas proteínas es la de regular la homeostasis celular y promover la supervivencia. En caso de agresiones demasiado severas, se activa una

señal que conduce a la muerte por apoptosis. De este modo, la célula posee un equilibrio estricto entre supervivencia y muerte

La activación transcripcional de los genes, que conduce a la síntesis de las proteínas del estrés, está regulada por una familia de factores de transcripción (HSF), que responden a estímulos externos. Estos factores son proteínas transreguladoras que requieren, una vez activadas, trasladarse al núcleo donde reconocen a un elemento modulador en la cadena del DNA (HSE). En células normales en estado de reposo, el factor se mantiene en el citosol en forma de monómero, y en respuesta a cualquier estímulo agresivo, se traslada al núcleo donde oligomeriza. Con la oligomerización (formación de trímero), el factor adquiere la capacidad de unirse a una secuencia de nucleótidos en la molécula de DNA localizada dentro del elemento promotor de aquellos genes que codifican para las proteínas del estrés (7).

La respuesta al choque térmico es tan rápida que la unión de la forma trimérica del HSF al HSE puede observarse unos minutos después del estímulo estresante. En células de mamíferos y de invertebrados, la activación de los HSF puede resumirse en las siguientes etapas:

1. Liberación del HSF del complejo con HSP70;
2. Traslado al núcleo;
3. Oligomerización;
4. Unión al HSE;
5. Incremento de la actividad transcripcional (figura 2).

¿De qué manera perciben las células un cambio en el ambiente y activan estos factores de transcripción?

La agresión de cualquier tipo origina la desnaturalización de las proteínas y son estas proteínas desnaturalizadas la señal inicial que desencadena la respuesta al estrés. Kauzmann en 1959 (10) definió la desnaturalización de las proteínas como «una secuencia de procesos en los que la disposición espacial de las cadenas de polipéptidos, experimenta un cambio, desde la configuración típica de la proteína nativa a una disposición desordenada». Posteriormente Kushner (11) propuso que «la desnaturalización es una alteración conformacional de una macromolécula biológica que ocasiona la pérdida reversible o irreversible de su capacidad para llevar a cabo una cierta función». Para la mayoría de proteínas se ha demostrado que el cambio conformacional asociado a la desnaturalización es de primer orden (todo o nada), desde el estado nativo de baja entropía al estado desplegado de alta entropía que se aproxima, dependiendo de las condiciones de desnaturalización, bien a una espiral arbitraria o a un glóbulo derretido con gran tendencia a la agregación (12).

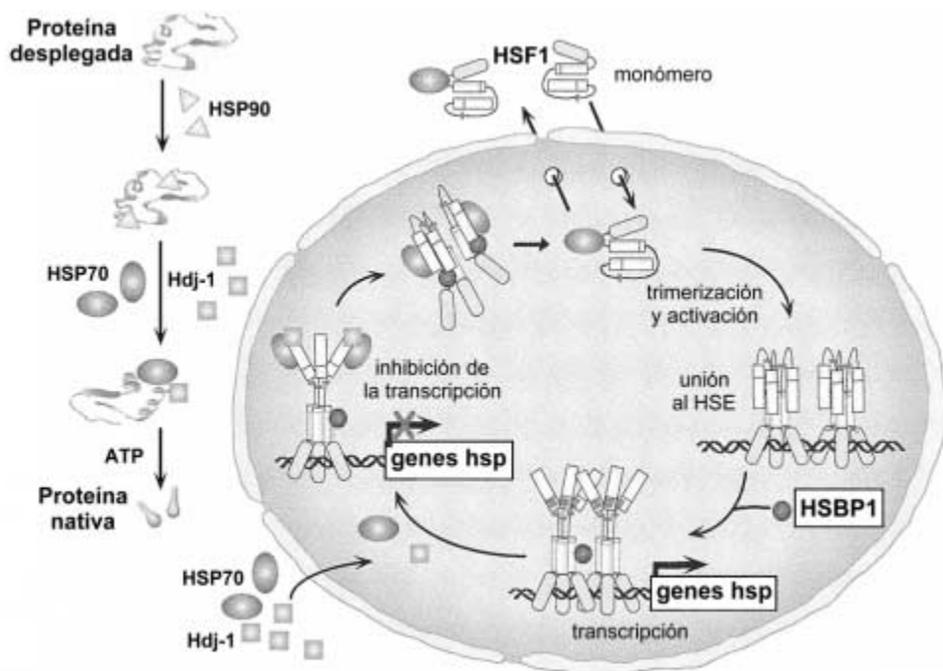


FIGURA 2. Regulación de la respuesta al choque térmico y ciclo del HSF. La activación del HSF1 va unida a la aparición de proteínas no plegadas y al requerimiento celular de la asistencia de las carabinas moleculares HSP90, HSP70 y Hdj, para prevenir la agregación de las proteínas anormalmente plegadas. HSF1 existe en estado normal en el citoplasma o en el núcleo como monómero inerte, en el que su capacidad de unión al DNA y su actividad transcripcional se encuentra bloqueada mediante interacciones transitorias con las HSP90 y HSP70. La activación del HSF1 se asocia con un proceso multiescalonado en el que se incluye su oligomerización con formación de trímero, la adquisición de un estado competente de unión al DNA transcripcionalmente inerte, fosforilación inducible por estrés que se asocia con la actividad transcripcional y transcripción inducible de los genes *hs*. Durante la atenuación de la respuesta al choque térmico, la actividad transcripcional del HSF1 se reprime por unión directa al HSP70 y al Hdj1, y los trímeros se regulan negativamente por la proteína de enlace al HSF (HSBP1 heat shock factor binding protein 1), que se une al dominio hidrofóbico y por el HSP70 que se une al dominio activo. Esta secuencia de eventos conduce a la disociación de los trímeros HSF1 y a la aparición de monómeros HSF1 inertes (Santoro 2000; Jolly y Morimoto 2000) (8, 9).

Termotolerancia adquirida

El desarrollo de una resistencia transitoria al choque térmico citotóxico fue descrito por primera vez por Gerner y Schneider en 1975 (13). Ya se ha comentado anteriormente que la respuesta al estrés representa un programa universalmente conservado de defensa celular. Quizás el ejemplo mejor conocido de cómo la respuesta al estrés proporciona una mayor protección celular, lo ilustra el fenómeno de la *termotolerancia adquirida*. Este fenómeno se puede detectar en la mayor parte de las células sometidas a un tratamiento térmico subletal, las cuales adquieren resistencia a un posterior incremento de temperatura letal. La termotolerancia adquirida es generalmente transitoria, perdura unas 24 horas en células en cultivo y depende de una serie de cambios indu-

cidos por el tratamiento térmico inicial. Entre estos cambios se incluye, como el más importante, la mayor expresión y acumulación de las HSP. Es un hecho conocido que, un agente o tratamiento que ocasione la inducción de la expresión de los genes del estrés confiere protección a la célula frente a posteriores exposiciones a agentes estresantes no relacionados con el anterior.

Fue a principios de los años sesenta del pasado siglo, cuando Ferruccio Ritossa (14) encontró unos abultamientos en los cromosomas politénicos gigantes de las glándulas salivales de la mosca de la fruta *Drosophila*, después de que la mosca fuera expuesta a unos grados por encima de la temperatura normal. Doce años después el grupo de Tissieres (15) observó que los abultamientos cromosómicos se debían a la mayor expresión de una serie de genes. Estos abultamientos son sitios donde tiene lugar la transcripción de los genes del estrés y los RNA mensajeros que van a dirigir la síntesis de las proteínas en el ribosoma.

A partir de estas primeras observaciones, se han realizado muchos estudios sobre la respuesta al estrés térmico en toda clase de organismos, y es mucho lo que se ha progresado desde la observación de los abultamientos cromosómicos por Rittosa, hasta la caracterización bioquímica de muchas de estas proteínas. Las células que han adquirido termotolerancia por tratamiento térmico están protegidas también frente a otros estímulos diferentes al calor, tales como luz UV y estrés oxidativo.

Para definir la relación entre estrés oxidativo y la inducción de los genes del estrés, se ha investigado en nuestro laboratorio el efecto de la ciclosporina, fármaco inmunodepresor hepatotóxico, sobre la concentración intracelular de la proteína del estrés HSP70 (16). Cuando hepatocitos de rata se incubaron en presencia de ciclosporina, la inducción de la expresión de la HSP70 fue paralela a la producción de peróxidos y a la citotoxicidad. La adición de vitamina E produjo un descenso en los peróxidos, en los parámetros de citotoxicidad y en la expresión de la HSP70. La interacción entre la HSP70, proteína endógena inducida en respuesta al estrés oxidativo, y la vitamina E, un antioxidante exógeno, puede considerarse competitiva por las especies reactivas de oxígeno. Por otro lado, la vitamina E produjo un cambio en el modo de muerte celular, desde la agresiva necrosis hacia la apoptosis, y este cambio, ventajoso para las células remanentes, es una consecuencia de la desaparición de las proteínas del estrés. Con el objeto de comprobar si el efecto inhibitorio de la apoptosis de la proteína del estrés HSP70 podía contrarrestar el efecto apoptogénico clásico del factor de crecimiento transformante alfa, otros experimentos de nuestro grupo han demostrado que la hipertermia, aplicada a hepatocitos de rata, elevó la resistencia de estas células a la apoptosis inducida por el factor transformante, resistencia que estuvo acompañada por mayor expresión de la proteína HSP70 y de los sistemas antioxidantes endógenos y una disminución de los niveles de especies reactivas de oxígeno.

Estos datos obtenidos en nuestro laboratorio, abren un horizonte de máximo significado fisiopatológico. Por un lado, la vitamina E al cambiar el modo de muerte celular desde necrosis a apoptosis protege a las células de las consecuencias inflamatorias de la necrosis. Sin embargo, esta vitamina al inhibir la expresión de las proteínas del estrés puede eliminar un mecanismo protector importante que es la resistencia a la apoptosis (18, 19)

CARABINAS MOLECULARES

En la actualidad es un hecho bien conocido que las proteínas recién sintetizadas en el interior de las células necesitan la asistencia de otras proteínas para lograr llegar a formar complejos oligoméricos funcionales. Se conoce hasta la fecha un número de diferentes carabinas moleculares, varias de las cuales cooperan en la producción de proteínas maduras. Una de ellas, la HSP70 y otras carabinas asociadas, participan en numerosos procesos esenciales para la supervivencia celular en condiciones, tanto normales como patológicas (19). Ayudan al plegamiento de las cadenas polipeptídicas y a su traslocación a través de las membranas, intervienen en la unión y desunión de los complejos proteicos, en la presentación de sustratos para su degradación y en la supresión de la agregación proteica. Tal versatilidad es asombrosa para una maquinaria proteica compuesta de tan pocos elementos. La importancia de las HSP70 está recalcada por su conservación evolutiva.

Hace casi 30 años se demostró (20) que las cadenas polipeptídicas pueden plegarse espontáneamente para formar las estructuras compactas de las proteínas nativas funcionales, cuya conformación tridimensional está determinada por su estructura primaria. A este principio fundamental de la biología ha habido que añadirle un detalle importante, y es que para conseguir la conformación tridimensional adecuada se necesita la asistencia de otras proteínas que ayuden al plegamiento e impidan la agregación. En el interior de la célula, las condiciones de elevada concentración proteica, temperatura y fuerza iónica, son muy desfavorables para el correcto plegamiento proteico. Por eso, se necesita la ayuda de unas proteínas auxiliadoras o *carabinas moleculares*. Las carabinas moleculares son proteínas, abundantes y ubicuas, cuyas características comunes son la interacción con subunidades de proteínas no nativas, la estabilización de los intermediarios del plegamiento proteico y la prevención de la agregación. Estas actividades aumentan el rendimiento del plegamiento y ayudan a la recuperación celular después de una agresión. También conducen al desdoblamiento de las proteínas alteradas irreversiblemente en un proceso encaminado hacia su degradación.

El término *carabinas moleculares* (*en inglés, molecular chaperones*) fue usado por primera vez por Laskey (21) para describir la función de la nucleoplasmina en el ensamblaje del DNA y las histonas para formar los nucleosomas. El nombre parecía apropiado porque la nucleoplasmina facilita la interacción entre histonas para dar lugar a la forma oligomérica correcta que impida la agregación.

Según Ellis, de la Universidad de Warwick del Reino Unido (22), carabina es un término usado en lenguaje vulgar para describir una forma particular bastante anticuada de comportamiento social de los seres humanos: «mujer de edad que acompaña a las jóvenes como guía y protección». «De esta manera, continúa Ellis, el papel tradicional de la carabina humana, si se describe en términos bioquímicos, es el de prevenir interacciones impropias entre superficies potencialmente complementarias». El término carabina molecular es, por tanto, el apropiado en idioma español para describir aquellas proteínas que impiden interacciones incorrectas entre partes de otras moléculas, pero que no proporcionan información estérica ni forman parte de las estructuras funcionales finales (23).

PLEGAMIENTO ASISTIDO DE LAS PROTEÍNAS

La vida de las proteínas, desde la biosíntesis del polipéptido naciente, hasta conseguir su estructura funcional nativa en un lugar específico de la célula, está sometida a muchos peligros. Si los polipéptidos no están protegidos, son propensos a la agregación o a la degradación rápida. Para prevenir estos acontecimientos no deseados, ha surgido una serie de sistemas complejos de protección, desde las bacterias hasta los humanos, que se encarga del plegamiento y del transporte de los polipéptidos recientemente sintetizados y de las proteínas funcionales, si una vez que han adquirido su conformación nativa, sufren algún desdoblamiento eventual por efecto de agresiones ambientales. El concepto de control de la lesión, así como el de control de calidad de las proteínas y los sistemas encargados de ese control, surge al identificarse las proteínas del estrés y las carabinas moleculares.

El plegamiento de las proteínas es un proceso mediante el cual la información lineal contenida en la secuencia de aminoácidos de un polipéptido, da lugar a la conformación tridimensional bien definida de la proteína funcional. La manera en que este plegamiento se realiza en el interior de la célula constituye un problema central en biología. Como las proteínas en su estado desplegado pueden alcanzar espontáneamente *in vitro* su estado nativo funcional, se asumió que el plegamiento o adquisición de la estructura terciaria, y la formación de oligómeros proteicos, a partir de polipéptidos recién sintetizados, también ocurriría espontáneamente *in vivo*, sin intervención de enzimas y sin el consumo de energía metabólica. Este punto de vista mantenido durante muchos años, se ha revisado recientemente y se ha llegado al convencimiento que el plegamiento correcto de muchas proteínas, depende del funcionamiento de una maquinaria proteica preexistente, las carabinas moleculares.

Las carabinas moleculares son, por tanto, un grupo de proteínas no relacionadas, que median el correcto ensamblaje de otras proteínas, pero no son ellas mismas componentes de las estructuras funcionales finales. Se encuentran ampliamente distribuidas y muchas de ellas se clasifican entre las proteínas del estrés, aunque también presentan funciones esenciales en condiciones normales. Las carabinas moleculares se unen y estabilizan la conformación inestable de otra proteína y mediante uniones y liberaciones controladas, facilitan *in vivo* su destino correcto. Este destino comprende las siguientes etapas:

1. Plegamiento,
2. Ensamblaje oligomérico,
3. Transporte a un compartimento subcelular específico, y/o
4. Degradación.

Las carabinas moleculares no contienen información estérica que especifique el plegamiento correcto. En vez de ello, impiden las interacciones incorrectas dentro y entre los polipéptidos, incrementando así el rendimiento, pero no la velocidad, de las reacciones de plegamiento. Esto las distingue de las foldasas, tales como las proteína disulfuro isomerasas y las peptidil-prolil isomerasas. Estos enzimas aceleran intrínsecamente las etapas lentas en el plegamiento de algunas proteínas, como la reorganiza-

ción de los enlaces disulfuro en las proteínas secretoras y la isomerización cis-trans de los enlaces peptídicos que preceden los residuos de prolina, respectivamente.

Las carabinas moleculares intervienen también en la formación de complejos oligoméricos y en el desdoblamiento parcial y disociación de subunidades, cuando algunas proteínas han finalizado sus funciones y tienen que ser degradadas. Algunas carabinas moleculares actúan como proteínas del estrés, porque el requerimiento celular de la función de las carabinas se eleva en condiciones que causan el desdoblamiento y la agregación de las proteínas. Por el contrario, algunas proteínas del estrés son carabinas moleculares. Por tanto, la respuesta al estrés ha de considerarse en muchos aspectos como una amplificación de la función básica de las carabinas, que todas las células necesitan en condiciones normales, frente a la función única de las proteínas del estrés requerida sólo en condiciones agresivas.

Para que una proteína sea considerada una carabina molecular, tiene que cumplir las dos condiciones siguientes:

- a) asistir al plegamiento o desdoblamiento de estructuras proteicas, y
- b) no formar parte de estas estructuras proteicas cuando estén realizando su función biológica.

Las carabinas moleculares se encuentran en todo tipo de células y se ha especulado que son necesariamente promiscuas, debido a que pueden asistir al plegamiento de muchas cadenas polipeptídicas diferentes.

La función más importante de las carabinas moleculares no es la de proporcionar información estérica esencial para que algunas proteínas se plieguen y asocien correctamente, sino más bien es la de prevenir o revertir procesos de agregación que se originan en el medio intracelular con elevadas concentraciones de macromoléculas. En otras palabras, la existencia de las carabinas moleculares no pone en duda la validez de la idea de que la información estérica de las proteínas, para plegarse y asociarse adecuadamente, reside en su estructura primaria. Sin embargo, esta auto-asociación necesita de una asistencia para operar eficientemente en las condiciones de elevadas concentraciones de macromoléculas, características del medio intracelular

Breve historia

El estudio pionero de Anfinsen y Harber en 1961 (24), sobre la renaturalización *in vitro* de la ribonucleasa pancreática bovina a su forma de enzima nativa biológicamente activa, demostró que la generación de la conformación nativa de una proteína purificada, puede verificarse espontáneamente en un tubo de ensayo sin adición de ningún otro cofactor o enzima auxiliar. Esto condujo a la conclusión, que «no se requiere información genética especial, más allá de la contenida en la secuencia de aminoácidos, para el plegamiento propio de la molécula y para la formación correcta de los puentes disulfuro».

Esta y otras primitivas investigaciones demostraron que los procesos llevados a cabo *in vitro*, podían reconstituir estructuras proteicas nativas funcionales. Sin embar-

go, estas reconstituciones se verificaban de forma muy lenta. Por ejemplo, en condiciones óptimas de dilución proteica, pH y temperatura, la renaturalización de la RNasa, proteína monomérica relativamente simple, necesitaba unos 20 minutos (113). La renaturalización *in vitro* de proteínas poseedoras de multidominios podía durar varias horas, y está claro que todas las conformaciones posibles no podían ser aprobadas como estructuras nativas. Levinthal (25) resumió este fenómeno en la denominada «paradoja de Levinthal» que puede expresarse como sigue: *si un aminoácido dado puede adoptar unas 10 conformaciones diferentes, el número total de conformaciones totales en una proteína de 100 aminoácidos sería de 10^{100}* . Dependiendo del número de conformaciones posibles que puede adoptar una proteína antes de alcanzar el estado nativo, el tiempo necesario para completar estas estructuras superaría el período vital de un organismo. Desde entonces se empezó a pensar que las células debían poseer mecanismos especiales que elevaran la eficiencia de estos procesos, y posteriormente se demostró que los polipéptidos simples monoméricos podían fácilmente renaturalizar su estructura proteica por sí mismos, mientras que otras proteínas más complejas, con multidominios u oligoméricas, se plegaban y ensamblaban eficientemente en presencia de otras proteínas no constituyentes de la propia proteína nativa.

El papel del medio intracelular en el plegamiento proteico implicaban la *renaturalización* de proteínas tales como la RNasa, el inhibidor de la tripsina pancreática bovina o la hemaglutinina de la gripe, en fracciones de microsomas aislados. Esto indica que el plegamiento puede estar facilitado por proteínas ubicadas en el retículo endoplásmico de las células eucariotas. Los polipéptidos simples monoméricos pueden fácilmente renaturalizar su estructura proteica por sí mismos, mientras que otras proteínas más complejas, con multidominios u oligoméricas, se pliegan y ensamblaban eficientemente sólo en presencia de proteínas adicionales, no constituyentes de la propia proteína nativa.

Aunque el término carabinas moleculares fue acuñado por Laskey para describir la función especializada de la nucleoplasmina en el ensamblaje de la cromatina, nuestro conocimiento actual del papel de estas carabinas sobre el plegamiento proteico emergió a partir de las investigaciones sobre la HSP70 y la HSP60. Sobre la base de su sorprendente inducibilidad por calor, se propuso que la HSP70 ayudaba a la reparación o degradación de los polipéptidos que se desnaturalizaban por estrés térmico. También se indicó que la HSP70 jugaba un papel igualmente importante en la estabilización del plegamiento y ensamblaje de los intermediarios de los polipéptidos sintetizados recientemente, en condiciones fisiológicas normales. El homólogo de la HSP70 en el lumen del retículo endoplásmico, la proteína BiP, se encontró formando un complejo con las cadenas pesadas de la inmunoglobulina y otras proteínas secretoras. La HSP70 de mamíferos interacciona con una gran fracción de cadenas de polipéptidos nacientes en el citosol sobre la base de su capacidad de unirse a los segmentos peptídicos hidrofóbicos de una manera dependiente del ATP (26).

Sólo se ha estudiado en detalle el plegamiento intracelular de unas pocas proteínas. Entre ellas está la subunidad β de la gonadotropina coriónica humana (hCG- β), cuya cinética de plegamiento se muestran en el diagrama de la figura 3 (23)

Existe cada vez más interés en investigar los mecanismos que regulan el plegamiento *in vivo* de las proteínas, debido al número de enfermedades humanas conocidas que se relacionan con defectos en este plegamiento. Estas incluyen la fibrosis quística,

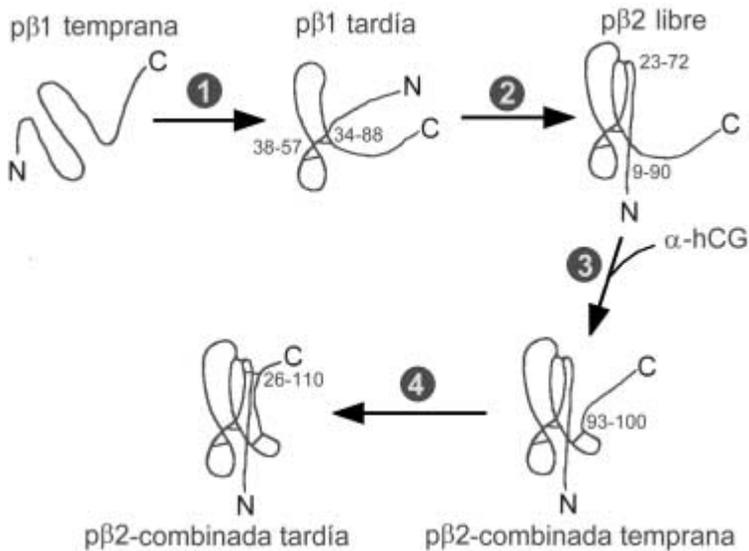


FIGURA 3. Modelo del mecanismo de plegamiento de la subunidad β de la gonadotropina coriónica humana ($hCG-\beta$). Estudios cinéticos intracelulares han indicado que la $hCG-\beta$ recién sintetizada en el interior de la célula (proteína β temprana), se convierte en un intermedio (proteína β tardía) que posee dos enlaces disulfuro 34-88 y 38-57 ($t_{1/2} = 2-3$ min). Posteriormente con la formación secuencial de otros dos enlaces disulfuro 9-90 y 23-72 la proteína- β -tardía sufre un gran cambio conformacional en proteína- β 2-libre ($t_{1/2} = 4-5$ min). Cuando se forma el puente disulfuro 93-100 la proteína- β 2-libre se convierte en un intermedio competente ($t_{1/2} = 8-10$ min) que después de la asociación con la subunidad α se reconoce como proteína β combinada. Después del ensamblaje del heterodímero el enlace 26-100 forma un cinturón alrededor de la subunidad α (Ruddon y Bedows 1997) (23).

la deficiencia de α 1-antitripsina, la enfermedad de Alzheimer, la enfermedad de Creutzfeld-Jacob, y enfermedades degenerativas tales como la enfermedad de Huntington y el cáncer.

REPARACIÓN DE LAS PROTEÍNAS ALTERADAS

Un gran grupo de proteínas del choque térmico o proteínas de estrés funcionan como carabinas moleculares en la reparación de las proteínas lesionadas. Entre estas se incluyen las siguientes familias: HSP70, HSP90, HSP104, HSP40 (DnaJ), las pequeñas HSP27, y las α -cristalinas. Todas se unen selectivamente a las proteínas desnaturadas o a los dominios de polipéptidos parcialmente plegados. La mayoría de estas carabinas son constituyentes celulares importantes en condiciones normales donde su función es esencial para asegurar el plegamiento apropiado y la localización intracelular de los polipéptidos recién sintetizados. Los polipéptidos nacientes emergen del ribosoma, y la mayoría de ellos se asocia con la HSP70 y con otras carabinas como la TCP-1, las cuales facilitan el plegamiento apropiado y protegen interacciones o agregaciones no deseadas. Sin embargo, una fracción de esas proteínas nacientes no consigue adquirir su correcta conformación y tienen que ser rápidamente digeridas. En condiciones adversas que causan una amplia lesión de las proteínas celulares, por ejemplo, en el caso de un choque térmico, la célula necesita ayuda y de manera rápida

se eleva la expresión de estas carabinas como parte de la respuesta al choque térmico, o al estrés.

Las carabinas HSP70 y HSP40 pueden funcionar en un proceso dependiente de energía (ATP) para catalizar el repliegamiento de proteínas desnaturalizadas total o parcialmente y llevarlas a sus formas activas. Una de las funciones más interesantes es la capacidad de ciertas combinaciones de carabinas, en particular HSP70, HSP104 y HSP40 de deshacer los agregados intracelulares proteicos y acelerar el repliegamiento de moléculas insolubles en especies solubles activas.

Otro grupo de proteínas del estrés sirve para proteger las células de las especies activas de oxígeno. Por ejemplo, la superóxido dismutasa, la hemooxigenasa y la catalasa pueden ser inducidas como parte de la respuesta a estrés y ayudan protegiendo a las proteínas, lípidos y DNA del daño oxidativo. Cada uno de estos enzimas, cuando se expresan en mayor grado en animales transgénicos o en células en cultivo, pueden proteger a las células de la lesión producida por isquemia/reperfusión. Uno de los aminoácidos más susceptibles de sufrir el daño oxidativo es la metionina, y muchos tejidos, especialmente el cerebro y la retina, contienen metionina sulfóxido reductasa, enzima que repara específicamente este tipo de alteración proteica. Es interesante destacar que este enzima se encuentra muy disminuido en cerebro de pacientes con enfermedad de Alzheimer. La importancia relativa de estos mecanismos protectores depende de la naturaleza de la proteína mutada y de la especificidad del estrés ambiental.

Las funciones de las carabinas moleculares son las siguientes:

1. Prevenir la agregación de proteínas mutantes o lesionadas
2. Catalizar el plegamiento proteico y el ensamblaje de los multímeros
3. Solubilizar los agregados proteicos
4. Promover la ubiquitinación y la degradación de las proteínas anormales no reparables
5. Promover el plegamiento apropiado y la glicosilación de proteínas segregadas y de membrana
6. Suprimir el programa apoptogénico
7. Regular su propia expresión en el citosol y en el retículo endoplásmico (27).

DEGRADACIÓN DE PROTEÍNAS

En los años setenta del pasado siglo, los enzimas proteolíticos se consideraban como un campo de investigación poco interesante, ya que eran poco específicos y la hidrólisis de un enlace peptídico era una reacción favorable termodinámicamente. Aunque alguno de estos enzimas actuaba con sorprendente especificidad, y se conocían entonces reacciones proteolíticas que requerían ATP, la destrucción de las proteínas parecía algo simple comparado con la complejidad de otras vías metabólicas.

La degradación proteica es un mecanismo estrictamente regulado y necesario para el mantenimiento de la homeostasis celular, mediante la reconstrucción continua de las estructuras celulares, durante el desarrollo o en respuesta a estímulos externos. *En primer lugar*, las proteínas que presentan alteraciones en su plegamiento, debidas a mutaciones o a agresiones oxidativas o térmicas, deben ser destruidas, porque dichas proteínas alteradas presentan gran propensión a formar agregados. *En segundo lugar*, la degradación proteica proporciona una vía celular importante para dar por terminada la actividad de proteínas reguladoras, una vez que han finalizado su misión.

A pesar de estas ventajas, la degradación proteica se considera como un arma de dos filos, y para evitar que resulte peligrosa para la célula al destruir masivamente proteínas que pueden aún ser útiles, ha de estar sujeta a un control espacial y temporal. Para controlar la degradación proteica, la célula utiliza una estrategia básica, la compartimentación, la cual consiste en confinar la actividad proteolítica en lugares sólo accesibles a las proteínas que posean en su molécula determinados signos de degradación. Estos lugares pueden ser orgánulos delimitados por una membrana, como es el caso de los lisosomas, donde ingresan mediante vías específicas, las proteínas que van a ser degradadas y donde se traslocan, por medio de vesículas de transporte, las hidrolasas encargadas de realizar la degradación.

Las proteínas celulares se encuentran en continuo proceso de síntesis y degradación, aunque a muy diferente velocidad. Para asegurar que la degradación de las proteínas celulares sea un proceso selectivo, que elimine de manera rápida ciertas proteínas, han surgido una serie de mecanismos enzimáticos estrictamente controlados. Para conseguir esta selectividad, las proteínas que van a ser degradadas tienen que ser «marcadas» por unión covalente a una pequeña carabina de 8 kDa, la ubiquitina. En eucariotas la ubiquitina se une y acompaña a la proteína a degradar hacia el proteosoma, que es donde la proteólisis se verifica.

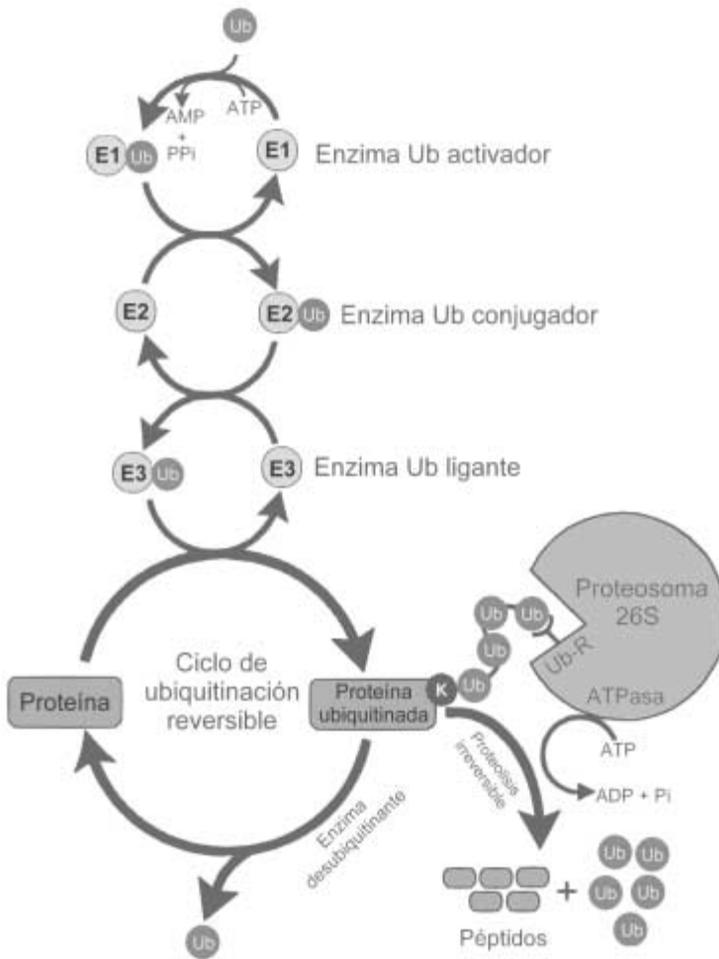
Vía de la ubiquitina-proteosoma

El calor y otras formas de estrés que causan la desnaturalización de las proteínas, inducen la síntesis de las HSP, muchas de las cuales actúan como carabinas moleculares. Una de las funciones principales de estas carabinas moleculares después de ser inducidas por una situación de estrés es la de catalizar el replegamiento de las proteínas desnaturalizadas. Sin embargo, las carabinas moleculares también estimulan la degradación de proteínas y esto surge cuando las carabinas fracasan en su función de asistencia en el correcto plegamiento, ensamblaje o translocación; entonces estas mismas carabinas actúan estimulando y facilitando la degradación de las proteínas alteradas (28).

El proceso de la degradación proteica requiere ATP y ubiquitina. El sistema proteolítico consiste en dos etapas diferenciadas:

1. Reconocimiento por la ubiquitina, de las proteínas a degradar
2. Degradación por el proteosoma de las proteínas ligadas a la ubiquitina.

La vía de la ubiquitina-proteosoma juega un papel clave en diversos procesos biológicos entre los que cabe destacar la proliferación y diferenciación celulares, el



desarrollo y los niveles de proteínas los cuales están determinados por este sistema, de acuerdo con la especificidad del sustrato. Esta vía es el sistema más importante en la célula eucariota para la destrucción selectiva de proteínas reguladoras de vida corta. Una característica común de la degradación proteica mediada por el proteosoma es la inserción covalente de ubiquitina a residuos de lisina de la proteína que se va a degradar, seguido de la formación de cadenas de poliubiquitina. Las proteínas señaladas por la ubiquitina se reconocen y degradan por el complejo multiproteasa proteosoma. La ubiquitinación puede también tener funciones reguladoras como la de dirigir la localización subcelular de las proteínas.

La ubiquitina fue descrita por primera vez por Schlesinger, Goldstein y Niall en 1975 (29) como una proteína de 76 aminoácidos y 8,6 kDa, muy abundante y ampliamente distribuida, de ahí su nombre. Posteriormente el grupo de Hersko (30), la identificó como un componente esencial del sistema proteolítico dependiente de ATP en un extracto de reticulocitos de ratón y descifraron la enzimología de la ubiquitinación. Varshasky (31) tuvo la primera evidencia del requerimiento de la ubiquitina para la degradación proteica, la cual era esencial para la progresión del ciclo celular, presen-

giando el papel que jugaban las ciclinas, cuya destrucción periódica dependiente de la ubiquitina, era la fuerza conductora del ciclo. En 1996, Hershko descubrió la primera señal degradativa del sistema ubiquitina (32).

La unión covalente de la ubiquitina a las proteínas que se van a degradar se realiza mediante un sistema multienzimático consistente en los enzimas siguientes: E1 enzima activador de la ubiquitina (Ub-activador), E2 enzimas conjugadores de la ubiquitina (Ub-conjugador) y E3 proteína-ubiquitina ligasas (Ub-ligasas). E1 activa la ubiquitina de manera dependiente del ATP. La ubiquitina activada forma un enlace tioester entre el carboxilo terminal de un residuo de glicocola de la ubiquitina y un residuo cisteína de E1. Después la ubiquitina se transfiere desde E1 a una de las E2 preservando el enlace energético tioester. En algunos casos la ubiquitina se transfiere directamente desde E2 a la proteína a degradar, mediante un enlace isopéptido entre el grupo ε-amino de un residuo de lisina de la proteína y el carboxi terminal de la ubiquitina. En otros casos, la transferencia de la ubiquitina desde E2 procede mediante la formación de un intermediario catalizado por la proteína-ubiquitina ligasa (E3).

Múltiples residuos de ubiquitina se insertan repetidamente en las proteínas formando una cadena ramificada de ubiquitinas. La especificidad de la ubiquitinación proteica deriva a menudo del enzima E3 y las proteínas poliubiquitinadas por estos enzimas están sujetas a la degradación por el proteosoma de 26S (Figura 13).

El proteosoma es el principal responsable de la degradación de proteínas funcionales que posean una multicadena de ubiquitina como señal de degradación. Sin embargo, se ha demostrado que el proteosoma puede actuar también sobre la ornitina descarboxilasa sin ubiquitinar, cuando esta proteína se asocia con un antiensima (su proteína inhibidora específica), exponiéndose de esta manera a la señal de degradación.

El proteosoma, como proteasa endoproteolítica, cataliza la hidrólisis exhaustiva de las proteínas funcionando como una máquina destructora de proteínas (protein death machine).

Las proteasas intramitocondriales requieren también el concurso de las carabinas para la proteólisis óptima. Se ha demostrado la participación de carabinas en el transporte selectivo de ciertas proteínas citosólicas hacia el lisosoma, donde han de ser degradadas.

De lo anteriormente expuesto se deduce que, las carabinas se requieren para la degradación de proteínas anormales. En algunos casos su papel es simplemente prevenir la formación de agregados proteicos, lo cual es una de las funciones primarias en el plegamiento y traslocación proteicas. Sin embargo, las evidencias sugieren que las carabinas pueden jugar un papel más específico en la ruptura de proteínas, bien por su asociación con las proteasas, facilitando etapas limitantes en la degradación o promoviendo el transporte selectivo hacia los lisosomas

IMPLICACIONES CLÍNICAS DE LAS CARABINAS MOLECULARES

En una gran cantidad de enfermedades sistémicas se ha observado un acúmulo de polipéptidos anormalmente plegados formando inclusiones insolubles en el interior de

las células, que juegan un papel crítico en la patogénesis de dichas enfermedades. Son muchas las enfermedades hereditarias causadas por mutaciones que previenen el plegamiento normal de las proteínas. Entre ellas cabe citar la fibrosis quística y la deficiencia de $\alpha 1$ -antitripsina en muchas hemoglobinopatías. En la talasemia, el exceso de cadenas de globina precipita en forma de inclusiones que distorsionan notablemente la forma de los eritrocitos. Características típicas de muchas enfermedades neurológicas, son las inclusiones intracelulares de proteínas desnaturalizadas. Entre estas se incluye, la esclerosis lateral amiotrófica, las enfermedades de Alzheimer y Parkinson, y diversas enfermedades hereditarias causadas por expansiones de poliglutamina, como la enfermedad de Huntington o las ataxias espinocerebelares.

En todas estas enfermedades neurodegenerativas, la patología y la muerte eventual de poblaciones específicas de neuronas, se deben a la acumulación de polipéptidos anormales. Estos tipos de inclusiones surgen a través de un mecanismo común y provoca respuestas similares. Cuando la capacidad de la célula para degradar o replegar el exceso de polipéptidos anormales es insuficiente, las moléculas desnaturalizadas o parcialmente plegadas se acumulan y tienden a agregarse y a formar inclusiones de gran tamaño que pueden incluso observarse al microscopio óptico. Estas inclusiones se asocian con las carabinas moleculares, con las proteínas ubiquitinadas, con los enzimas que conjugan la ubiquitina, con el proteosoma 26S etc., y forman grandes estructuras denominadas «agresomas» (33).

Es interesante destacar que la formación del agresoma se acelera en presencia de inhibidores del proteosoma, que se adicionaron experimentalmente para bloquear la degradación de los polipéptidos anormales. Posiblemente, la inhibición de la proteólisis por el proteosoma, expone a la célula a un proceso similar al que ocurre, aunque más lentamente, en pacientes durante la progresión de muchas enfermedades degenerativas. El hallazgo de un gran número de proteosomas asociados en estas inclusiones, debe significar que estas estructuras son lugares especializados para la proteólisis, o que los polipéptidos agregados en las inclusiones, resisten la degradación y pueden incluso atrapar estos proteosomas en complejos no funcionales.

En las enfermedades neurodegenerativas antes citadas y en las enfermedades priónicas, las inclusiones implican interacciones proteína-proteína especialmente estables debido a la formación masiva de estructuras beta, que se mantienen unidas por múltiples enlaces de hidrógeno. A pesar de su estabilidad química, estas estructuras, una vez formadas, no son necesariamente componentes celulares permanentes y pueden desaparecer con el tiempo debido a replegamientos o degradación. En cualquier caso, el agresoma puede funcionar como un lugar de almacenaje que protege a la célula, aislándola temporalmente de los polipéptidos desnaturalizados potencialmente lesivos, hasta que ellos puedan ser replegados o digeridos. Esta reversibilidad ofrece una esperanza para estas enfermedades progresivas, siempre que pueda alterarse el equilibrio entre la generación de proteínas anormales y su eliminación.

La pérdida de capacidad para inducir las proteínas del estrés en el envejecimiento, es uno de los factores importantes que determinan la aparición de enfermedades neurodegenerativas en la senectud. Es interesante destacar, que las células que poseen la proteína priónica mutante, tienen disminuida su capacidad de inducir la síntesis de las carabinas, lo cual incrementa la vulnerabilidad a la apoptosis inducida por los priones. También, las mutaciones en la presenilina1, causantes de la enfermedad de Alzheimer

temprana, reducen la capacidad de las neuronas a inducir la expresión de las carabinas moleculares. Sería de esperar que en alguna fase de estas enfermedades se active la respuesta al estrés, frente a la acumulación intracelular de proteínas anormales. Este problema, aún sin resolver, es de importancia apreciable, ya que un tratamiento farmacológico que indujera la expresión de las carabinas podría representar un gran logro para la terapia de estas enfermedades

Oncogénesis y Cáncer

La capacidad de las carabinas moleculares de modular la respuesta al estrés, presenta también implicaciones terapéuticas relacionadas con el cáncer. Muchas células tumorales expresan concentraciones atípicas de carabinas, lo que ha llevado a considerarlas biomarcadores útiles en el diagnóstico del cáncer. Por ejemplo, la expresión de las proteínas del estrés en cáncer mamario o gástrico, se asocia con prognosis pobre y resistencia a la quimioterapia o radioterapia. La elevada expresión de la proteína de multiresistencia, cuyo correspondiente gen contiene un elemento del choque térmico, es la causante del desarrollo de la resistencia a las terapias antineoplásicas (34).

Estas observaciones nos llevan a formular la siguiente pregunta:

¿Cómo se explica que acontecimientos frecuentes como la inducción de la expresión de las proteínas del estrés o la exposición a una situación de estrés, no conduzcan al fenotipo transformado o a un riesgo de transformación?

La respuesta es que la sobreexpresión forzada de las proteínas del estrés puede complementar el fenotipo transformado, pero esta sobreexpresión, por sí misma, es insuficiente para causar la transformación celular. El proceso de transformación celular puede utilizar componentes de respuesta al estrés para alterar la conformación y actividades de proteínas mutantes supresoras de tumores. También, una concentración aberrante de carabinas moleculares puede potenciar la actividad transformadora de oncogenes tales como el p53 mutante, e interferir con el mecanismo señalizador del estrés, perturbando así un mecanismo celular de defensa que conduciría normalmente a la eliminación por apoptosis de las células transformadas.

Infección

La expresión de las carabinas se manifiesta también durante un proceso infeccioso en el que interaccionan un agente patógeno y el organismo hospedador. La expresión de los genes del estrés se presenta tanto en el microorganismo como en el organismo invadido. El papel de las carabinas microbianas se ha estudiado intensamente en términos de inmunidad antiinfecciosa y se ha encontrado que funciona como factor de virulencia en algunos microorganismos. Estas moléculas pertenecen también a antígenos inmunodominantes y los anticuerpos frente a las carabinas bacterianas, se encuentran muy elevados en individuos infectados o vacunados. Esto ha hecho que la evaluación de estas proteínas se utilice como un marcador efectivo de la vacunación.

Efecto protector de la fiebre

El efecto protector de la fiebre se ha discutido ampliamente desde Hipócrates. Como la respuesta al estrés se induce por la fiebre, se han demostrado incrementos en la expresión de estas proteínas en condiciones sépticas e inflamatorias. Los efectos citoprotectores de las proteínas del estrés pueden explicar algunos de los efectos beneficiosos de la fiebre. Además, diversos estudios han detectado que la inducción de la respuesta al estrés por pretratamiento térmico, protege del shock endotóxico y de la sepsis. Ha sido interesante observar que la respuesta al estrés por diferentes medios puede modular la respuesta proinflamatoria y de esta manera proteger al organismo.

Sistema inmune

Las proteínas del estrés microbianas son ubicuas y muy inmunogénicas. En humanos sanos, pueden detectarse células T y B con especificidad para las proteínas del estrés propias. En pacientes con enfermedades inflamatorias crónicas se han observado concentraciones muy elevadas de anticuerpos y células T con reactividad a las propias proteínas del estrés. Sobre la base de éstas o de otras evidencias, la elevada reactividad inmune puede ser resultado de la inducción de las propias proteínas del estrés durante la inflamación, y es posible que sea causada por la destrucción tisular. La inmunización con secuencias conservadas de las proteínas microbianas, eleva la resistencia a la inducción de enfermedad autoinmune. La reactividad dirigida hacia las propias proteínas del estrés, puede ser parte de un mecanismo efector regulador inmune, que contribuye al mantenimiento de la autotolerancia y posee actividad antiinflamatoria. El estímulo de tales mecanismos antiinflamatorios efectores por inmunización artificial, ofrece atractivas posibilidades inmunoterapéuticas

CONCLUSIONES

La mayoría de las proteínas del estrés funcionan como carabinas moleculares, lo que significa que interaccionan transitoriamente con otras proteínas, para guiar su correcto plegamiento y transporte en el interior de la célula, para asistirles en sus funciones fisiológicas o para protegerlas y recuperarlas de las lesiones inducidas por estrés. Estas interacciones abarcan un amplio espectro, desde el nacimiento y plegamiento de las proteínas, hasta la degradación de un polipéptido típico.

La eficacia de las carabinas para unirse a las cadenas peptídicas, parece que puede ser utilizada con éxito en el aislamiento de antígenos específicos de tumores destinados a la inmunoterapia del cáncer. En el caso de células tumorales, la presencia de estas proteínas en la superficie celular puede servir para caracterizarlas como objetivos específicos, mientras que en el caso de las bacterias, puede servir para elevar su virulencia y darles la capacidad de entrar en las células hospedadoras que poseen un receptor para las proteínas del estrés.

En diversos sistemas se ha demostrado que la exposición a proteínas del estrés o a sus epítomos contribuye a la resistencia a enfermedades tales como la artritis y la diabetes. Estas observaciones tienen su base en que la exposición a flora microbiana, reduce la incidencia de estas enfermedades. Se ha encontrado en ratas una menor

resistencia a la enfermedad, cuando se mantuvieron en ambiente estéril, mientras que cuando se cambiaron a un medio con flora bacteriana, se consiguió restaurar en estos animales la resistencia a la artritis inducida (35).

Se ha descubierto también una conexión entre las carabinas moleculares y las enfermedades autoinmunes. En pacientes con artritis reumatoide, lupus eritematosus y espondilitis anquilosante, se han detectado anticuerpos frente a las proteínas del estrés propias. Si estas observaciones se confirman, pueden proporcionar nuevas posibilidades de diagnóstico y terapia.

Existe ya un fármaco antireumático de actuación lenta, denominado Subreum, de los Laboratorios OM de Ginebra, que se extrae de cepas seleccionadas de *Escherichia coli*. Se administra oralmente a pacientes con artritis reumatoide, y tiene actividad supresora de la enfermedad. Este fármaco contiene carabinas derivadas del microorganismo y desencadena la formación de células T carabina-reativas que reducen la artritis adyuvante. Para comprender este mecanismo, se necesita investigar en los pacientes tratados, las células T que responden, con el objeto de caracterizar el fenotipo inmunológico de tales células respecto a su potencial supresor de la enfermedad (36).

Es también un hecho conocido que las proteínas del estrés son antiapoptóticas y esta capacidad las hace influir negativamente sobre la efectividad de la terapia anticáncer. El investigador se encuentra ante el desafío de encontrar medios para inhibir su expresión, por tecnología antisentido, o neutralizar tal actividad antiapoptogénica, por compuestos especialmente diseñados, que se unan a los sitios activos de estas proteínas. Ya se ha demostrado que los inhibidores de la expresión de las carabinas no producen efectos colaterales indeseados, por tanto, combinar esta inhibición con los antineoplásicos tradicionales, ha de mejorar la efectividad de la terapia anticancerosa y con ello permitir el uso de dosis considerablemente más bajas de los agentes quimioterapéuticos tóxicos (37).

En cardiología, las carabinas pueden jugar un papel crítico en el progreso de la hipertrofia cardíaca y la enfermedad isquémica. Después de la trombosis coronaria las células del músculo cardíaco sufren lesión por privación del oxígeno y la reperfusión posterior produce lesiones oxidativas. Sin embargo, las células inducidas para producir grandes cantidades de carabinas moleculares, muestran una resistencia mayor a las agresiones sistémicas súbitas. Una posibilidad para la supervivencia de las células miocárdicas en condiciones isquémicas, puede ser la inducción de la respuesta al estrés por medios farmacológicos.

Final

La terapéutica es una de las áreas que destaca por beneficiarse del conocimiento de la respuesta al estrés. La industria farmacéutica investiga para comprender cómo pueden ser diseñados mejor los fármacos recombinantes sobre la base de proteínas naturales que ya existen. Si se puede aprender de estas proteínas qué es lo que causa un estiramiento en la cadena de aminoácidos que promueva una torsión y plegamiento, entonces las estructuras proteicas diseñadas podrán ser manipuladas con más efectividad (38, 39).

Desde la mosca de la fruta hasta las enfermedades autoinmunes y el cáncer, las carabinas moleculares son moléculas maravillosas que cautivan la imaginación de los investigadores. Muchas son las nuevas vías que se están abriendo mediante el estudio y el conocimiento de la respuesta celular al estrés y los mecanismos implicados en la adaptación. Estamos justamente comenzando una gran aventura que necesita el afianzamiento de nuevos descubrimientos que pongan de manifiesto cómo las células se las arreglan para superar las condiciones hostiles del medio y consiguen adaptarse a ellas en un intento de mantener su supervivencia y la de su especie.

BIBLIOGRAFÍA

1. Cascales Angosto M (2002) Proteínas del Estrés y Carabinas Moleculares. Proyecciones Clínicas y terapéuticas. Real Academia de Farmacia ISBN 84-932423-0-6
2. Díez-Fernández C y Cascales M (1997) Proteínas del estrés y hepatotoxicidad. En: *Bioquímica y Fisiopatología del Estrés Oxidativo* (coord M. Cascales) Real Academia de Farmacia/Fundación Casares Gil. Madrid, pp 157-181.
3. Minowada G y Welch WJ (1995) Clinical implications of the stress response. *J Clin Invest* **95**, 3-12.
4. Ray PK (1999) Stress genes and species survival. *Mol Cell Biochem* **196**, 117-123.
5. Morimoto RI, Sarge KD y Abravaya K (1992) Transcriptional regulation of heat shock genes. A paradigm for inducible genomic responses. *J Biol Chem* **267**, 21987-21990.
6. Cotto JJ y Morimoto RI (1999) Stress-induced activation of the heat-shock response: cell and molecular biology of the heat-shock factors. *Biochem Soc Symp* **64**, 105-118.
7. Lindquist SC (1986) The heat shock response. *Annu Rev Biochem* **55**, 1151-1191.
8. Santoro MG (2000) Heat shock factors and the control of the stress response. *Biochem Pharmacol* **59**, 55-63.
9. Jolly C y Morimoto RI (2000) Role of the heat shock response and molecular chaperones in oncogenesis and cell death. *J Natl Cancer Inst* **92**, 1564-1572.
10. Kauzmann W (1959) Some factors in the interpretation of protein denaturation. *Adv Protein Chem* **14**, 1-64.
11. Kushner VP (1977) Conformational flexibility and denaturation of biopolymers. Leningrad: Nauka Press.
12. Ptitsyn OB (1992) The molten globule. En: *Protein folding* (ed Creighton TE) Freeman WH & Company. Nueva York, pp 243-300.
13. Gerner EW y Schneider MJ (1975) Induced thermal resistance in HeLa cells. *Nature* **256**, 500-550.
14. Rittosa F (1996) Discovery of the heat shock response. *Cell Stress Chaperones* **1**, 97-98.
15. Tissieres A, Mitchell HK y Tracy UM (1974) Protein synthesis in salivary glands of *Drosophila melanogaster*: relation to chromosome puffs. *J Mol Biol* **84**, 389-398.
16. Andrés D, Sanz N, Alvarez AM, Díez-Fernández C, Zaragoza A y Cascales M (2000) HSP-70 induction by CsA in cultured hepatocytes. Effect of vitamin E succinate. *J Hepatol* **33**, 570-579.
17. Andrés D, Díez-Fernández C, Castrillo A y Cascales M (2002) Activation of heat shock factor is accompanied by the suppression of nuclear factor kB activity in rat hepatocytes cultures treated with cyclosporine A. *Biochem Pharmacol*.

18. Díez-Fernández C, Andrés D y Cascales M (2002) Protective effects of heat shock against TGF- β 1-induced apoptosis in cultured hepatocytes. *Free Rad Biol Med* (en prensa).
19. Bukau B y Horwich AL (1998) The Hsp70 and Hsp60 chaperones machines. *Cell* **92**, 351-366.
20. Anfinsen CB (1973) Principles that govern the folding of protein chains. *Science* **181**, 223-230
21. Laskey RA, Honda BM, Mills AD y Finch JT (1978) Nucleosomes are assembled by an acidic protein which binds histones and transfer them to DNA. *Nature* **275**, 416-420.
22. Ellis RJ y van der Vies SM (1991) Molecular chaperones. *Annu Rev Biochem* **60**, 321-347
23. Ruddon RW y Bedows E (1997) Assisted protein folding. *J Biol Chem* **272**, 3125-3128.
24. Anfinsen CB, y Harber E (1961) Studies on the reduction and reformation of protein disulfide bonds. *J Biol Chem* **236**, 1361-1363.
25. Levinthal C (1968) *J Chem Phys* **65**, 44-45.
26. Thomas PJ, Qu BH y Pedersen PL (1995) Defective protein folding as a basic of human disease. *Trends Biochem Sci* **20**, 456-459.
27. Welch WJ (1993) How cells respond to stress. *Sci Am* **268**, 56-64.
28. Hayes SA y Dice JF (1996) Role of molecular chaperones in protein degradation *J Cell Biol* **132**, 255-258.
29. Schlesinger DH, Goldstein G y Niall HD (1975) The complete amino acid sequence of ubiquitin, an adenylate cyclase stimulating polypeptide probably universal in living cells. *Biochemistry* **14**, 2214-2218.
30. Hershko A. y Ciechanover A (1998) The ubiquitin system. *Annu Rev Biochem* **67**, 425-479.
31. Varshavsky A.(1997) The ubiquitin system. *Trends Biochem Sci* **22**, 383-387.
32. Hershko A. (1996) Lessons from the discovery of the ubiquitin system. *Trends Biochem Sci* **21**, 445.
33. Johnston JA Ward CL, y Kopito RR (1998) Aggresomes: a cellular response to misfolded proteins. *J Cell Biol* **143**, 1883-1898.
34. Fuller KJ, Issels RD, Slosman DO, Guillet JG, Soussi T y Polla BS (1994) Cancer and the heat shock response. *Eur J Cancer* **30A**, 1884-1891.
35. Haque MA (1996) Suppression of adjuvant arthritis in rats by induction of oral tolerance to mycobacterial 65- kDa heat shock protein. *Eur J Immunol* **26**, 2650-2656.
36. van Eden W, van der Zee R, Paul AG, Prakken BJ, Wending U, Anderton SM y Wauben MH (1998) Do heat shock proteins control the balance of T-cell regulation in inflammation diseases? *Immunol Today* **19**, 303-307.
37. Jäätelä M (1999) Heat shock proteins as cellular lifeguards. *Trends Mol Medicine* **31**, 261-271.
38. Macario AJL (1995) Heat shock proteins and molecular chaperones: implications for pathogenesis, diagnostics and therapeutics. *Int J Clin Lab Res* **25**, 59-70.
39. Pirkkala L, Nykänen P y Sistonen L (2001) Roles of the heat shock transcription factors in the regulation of the heat shock response and beyond. *FASEB J* **15**, 1118-1131..

EL TRATAMIENTO MÉDICO DE LA ACROMEGALIA: NUEVOS FÁRMACOS PARA UNA VIEJA ENFERMEDAD

JUAN J. DÍEZ

INTRODUCCION

Podemos considerar la acromegalia como una enfermedad crónica caracterizada por una activación anormalmente mantenida de la secreción de hormona del crecimiento (GH) y de sus mediadores bioquímicos, especialmente el factor de crecimiento insulinoide tipo I (IGF I). La hiperactividad de este eje hormonal produce no sólo las características deformaciones óseas que hacen tan típico el aspecto de los pacientes, sino que también se acompaña de alteraciones en diversos sistemas orgánicos que, a largo plazo, conducen a un significativo incremento de la morbilidad y mortalidad de estos pacientes (1).

La enfermedad es conocida por el hombre al menos desde los tiempos del antiguo Egipto como lo atestigua la estatua del rey Akhenaton, del siglo XIV a.C., que se puede admirar en el museo del Louvre de París. Sin embargo, la descripción clínica de la enfermedad tal como la conocemos hoy en día, y la relación de los cambios somáticos con una disfunción de la glándula hipofisaria se debe al médico francés Pierre Marie, a finales del siglo XIX (2). Hoy sabemos, efectivamente, que la causa de este trastorno se debe, en más del 90% de los casos a un tumor hipofisario, generalmente un adenoma, secretor de GH. En un porcentaje escaso los pacientes presentan tumores endocrinos, localizados en el páncreas o en otros órganos, secretores de hormona liberadora del GH, la cual, a su vez, origina una hiperplasia hipofisaria que da lugar al mismo síndrome clínico que el originado por los tumores primarios de la hipófisis (3,4).

Los síntomas y signos de la acromegalia plenamente desarrollada son fáciles de reconocer y se resumen en la tabla 1. La enfermedad se desarrolla de forma insidiosa y progresiva. Esta es la razón por la que la mayoría de los pacientes, e incluso sus familiares más directos, no son conscientes de los cambios en su aspecto facial ni del crecimiento de sus manos y pies. Cuando consultan al médico muchos lo hacen por manifestaciones tan diversas como dolores articulares, diabetes, cardiopatía, diastema, macroglosia, hipertensión o apnea del sueño. Otras veces el motivo de consulta está directamente relacionado con el crecimiento tumoral y la compresión de estructuras vecinas, lo que da lugar a cefalea o pérdida de campo visual. La importancia clínico-sanitaria de esta enfermedad deriva no sólo de la evolución crónica que origina que

Aspecto facial típico
Prognatismo y aumento de arcos superciliares
Crecimiento de partes blandas en manos y pies
Hiperhidrosis
Cefalea
Trastornos menstruales
Acrocordomas cutáneos
Osteoartritis
Macroglosia
Alteraciones visuales
Intolerancia a la glucosa o diabetes
Neuropatía
Cardiopatía hipertensiva

TABLA 1. *Principales signos y síntomas de la acromegalia.*

muchos pacientes presenten tumores de gran tamaño en el momento del diagnóstico, sino también del hecho recientemente demostrado de que la hipersecreción mantenida de GH se acompaña de un aumento de la incidencia de algunos tumores malignos y de un incremento de la mortalidad (tabla 2) (5).

Aumento de la mortalidad
Disminución de la calidad de vida relacionada con la salud
Aumento de la incidencia de neoplasias
 Pólipos de colon
Complicaciones cardiovasculares
 Hipertensión
 Cardiomiopatía
 Insuficiencia cardíaca
Complicaciones respiratorias
 Obstrucción vías aéreas superiores
 Apnea del sueño
Complicaciones osteoarticulares
 Artropatía
 Espondilosis
 Deformidades óseas
Complicaciones neuromusculares
 Síndrome del túnel carpiano
 Otros síndromes de atrapamiento
 Neuropatía hipertrófica
 Miopatía proximal
Complicaciones endocrino-metabólicas
 Diabetes mellitus
 Hiperlipemia
 Bocio y alteración de función tiroidea
 Neoplasia endocrina múltiple,
 Hipercalcemia e hiperfosfatemia
 Hipopituitarismo

TABLA 2. *Consecuencias a largo plazo de la hipersecreción de hormona del crecimiento en pacientes acromegálicos.*

Resulta muy llamativo que sólo hasta fechas muy recientes la medicina ha dispuesto de tratamientos con efectividad real para aliviar los síntomas, mejorar la morbilidad y, en algunos casos, obtener la curación definitiva de la enfermedad. La cirugía y la radioterapia han sido, durante el último siglo, los procedimientos terapéuticos más empleados en estos pacientes. Pese a sus incuestionables ventajas, ninguno de los dos métodos ha logrado una curación completa del trastorno hormonal en la mayoría de los pacientes, por lo que la investigación en nuevas terapias no se ha detenido. Es importante destacar que ha sido en las últimas décadas cuando el tratamiento farmacológico de la enfermedad se ha desarrollado. El primer gran hito fue el advenimiento de la bromocriptina, primer agonista de receptores dopaminérgicos empleado en clínica. La bromocriptina se comenzó a utilizar en los años 70 y fue durante años el único fármaco eficaz para reducir la hipersecreción tanto de GH como de prolactina. El segundo gran avance se produjo en los años 80 con el desarrollo, síntesis y utilización de los análogos de somatostatina. Este avance fue de tal importancia que en pocos años muchas autoridades en la materia llegaron a plantearse la cuestión de la terapia farmacológica de la acromegalia como tratamiento de primera elección, incluso por delante de la cirugía, considerada hasta entonces como indiscutible protagonista del tratamiento de los adenomas hipofisarios. Finalmente, el tercer gran empuje en el arsenal terapéutico de esta enfermedad se ha debido al advenimiento de una nueva familia farmacológica desconocida hasta la fecha. Se trata de proteínas análogas a la hormona del crecimiento con capacidad para el bloqueo de los receptores de esta hormona y, en consecuencia, inhibición de sus efectores bioquímicos y sus acciones periféricas. La experiencia con estos últimos compuestos es todavía muy limitada, pero las perspectivas futuras abiertas con ellos son esperanzadoras. El presente trabajo revisa los aspectos más destacables de estas tres opciones de tratamiento médico de que actualmente disponemos para el tratamiento de la acromegalia.

OBJETIVOS Y OPCIONES EN LA TERAPIA DE LA ACROMEGALIA

Los objetivos que persigue el tratamiento de la acromegalia se resumen en la tabla 3. En pacientes con enfermedad muy avanzada las posibilidades de alcanzar todos ellos se reducen sustancialmente, aunque en la mayoría de los casos es posible lograr una notable mejoría clínica y una favorable modificación de los índices bioquímicos de la enfermedad. No pueden modificarse, sin embargo, los cambios óseos irreversibles, pero puede mejorarse las alteraciones de partes blandas, la situación cardiovascular y la afectación de diversos sistemas orgánicos. Las principales modalidades terapéuticas actualmente en uso se dirigen a reducir o abolir la hipersecreción de GH por el adenoma hipofisario. Cuando se consigue una normalización de las concentraciones

Supresión de la hiperactividad del eje GH-IGF I
Desaparición o alivio de los signos y síntomas de la enfermedad
Eliminación del tumor causante de la enfermedad
Conservación de la integridad de la función hipofisaria
Corrección de los trastornos visuales o neurológicos
Evitar las recidivas de la enfermedad
Mejoría de las complicaciones cardiovasculares, pulmonares o metabólicas
Obtención de una calidad de vida normal
Reducir la mortalidad y conseguir una normal expectativa de vida

TABLA 3. *Objetivos del tratamiento de la acromegalia.*

séricas de GH no sólo se evita la progresión sintomática de la enfermedad y el desarrollo de complicaciones, sino que también se incrementa la expectativa de vida de los pacientes.

Las posibilidades terapéuticas actualmente disponibles para el tratamiento de la acromegalia pueden englobarse en tres grandes grupos: tratamientos quirúrgicos, radioterápicos y terapia farmacológica. La cirugía (tabla 4) es una excelente opción en pacientes con adenomas hipofisarios secretores de GH. La adenomectomía por vía transesfenoidal es considerada por la mayoría de los autores como el tratamiento de elección en la mayoría de los pacientes acromegálicos, aunque en los últimos años esta opinión ha sido puesta en tela de juicio dados los grandes avances en farmacoterapia. El éxito del tratamiento quirúrgico está en función del tamaño tumoral, la hipersecreción de GH y la experiencia del cirujano. El porcentaje de curación obtenido tras cirugía transesfenoidal es mayor en los casos de microadenomas (menores de 10 mm de diámetro), con moderada hipersecreción de GH y en manos de un equipo quirúrgico experto. Los macroadenomas (mayores de 10 mm), especialmente si se acompañan de extensión supraselar con invasión de estructuras vecinas tienen una menor probabilidad de curación con cirugía y, en un porcentaje superior al 50% de los casos, precisan tratamiento farmacológico o radioterápico posterior (6,7). La mortalidad de la cirugía transesfenoidal es muy reducida pero no nula (alrededor del 1%). Las complicaciones más frecuentes incluyen la rinorrea, sinusitis, hemorragias, lesión de arteria carótida, parálisis de músculos extraoculares, alteraciones visuales, diabetes insípida, hipopituitarismo y meningitis (8). Recientemente se ha comenzado a utilizar la cirugía endonasal transesfenoidal. Se trata de es una técnica quirúrgica mínimamente invasiva con muy escasa morbilidad (9).

La radioterapia es también un excelente tratamiento para controlar la hipersecreción hormonal de pacientes acromegálicos. Existen diversos procedimientos aplicables a pacientes con tumores secretores de GH. La radioterapia convencional con megavoltaje ha sido la más utilizada. Habitualmente se administran dosis de 40-50 Gy en varias sesiones que se aplican 5 días a la semana durante 5 a 6 semanas. El procedimiento consigue una disminución progresiva de las concentraciones de GH de modo que a los 10 años del tratamiento aproximadamente un 70 % de los pacientes presenta valores de GH inferiores a 5 µg/l (10). Entre los efectos adversos de la radioterapia se cuentan la caída del cabello, parálisis de nervios craneales, necrosis y hemorragias tumorales y, en escasas ocasiones, pérdida de visión por lesión del nervio óptico o apoplejía hipofisaria. Se han descrito también alteraciones de índole neuropsicológica y rara vez tumores cerebrales. Sin embargo, el efecto secundario más frecuente de la radiación es

Procedimientos quirúrgicos

- Adenomectomía transesfenoidal
- Adenomectomía transcraneal
- Exéresis del tumor productor de GHRH

Procedimientos radioterápicos

- Radioterapia convencional
 - Implantes de isótopos radiactivos
 - Tratamiento mediante partículas pesadas
 - Radiocirugía
 - Radioterapia estereotáctica fraccionada
-

TABLA 4. *Tratamientos quirúrgicos y radioterápicos empleados en la acromegalia.*

el hipopituitarismo total o parcial, que se observa hasta en la mitad de los pacientes después de 10 años del tratamiento radioterápico.

En los últimos años se han comenzado a emplear las nuevas modalidades de tratamientos radioterápicos que aparecen en la tabla 4, pero que hasta la fecha están disponibles sólo en unos pocos centros especializados. De ellas, la radiocirugía ha obtenido resultados favorables en el sentido de que puede conseguir una normalización de las concentraciones de GH y de IGF I de forma más rápida que con la radioterapia convencional (11). La radioterapia estereotáctica fraccionada combina las ventajas de las técnicas fraccionadas con la seguridad de la radiocirugía.

TRATAMIENTOS FARMACOLOGICOS DE LA ACROMEGALIA

Disponemos en el momento actual de tres grupos de fármacos con potencialidad terapéutica en la acromegalia (tabla 5), aunque sólo con dos de ellos, agonistas dopaminérgicos y análogos de somatostatina, se tiene una amplia experiencia clínica, mientras que el tercero, los antagonistas de receptores de GH, debe considerarse por el momento un tratamiento experimental. La historia reciente de estos compuestos muestra unos notabilísimos avances en esta área de la endocrinología durante los últimos años. Tras el desarrollo inicial de la bromocriptina y su empleo en pacientes con prolactinomas y acromegalia se logró la producción de un preparado de bromocriptina de liberación prolongada, así como de la síntesis de nuevos agentes, ergotamínicos y no ergotamínicos, con una mayor vida media y por tanto una mayor duración de sus acciones farmacológicas. Por su parte, los análogos de somatostatina son compuestos con los que se cuenta ya con más de una década de experiencia. En sus inicios el tratamiento sólo era posible con múltiples inyecciones subcutáneas diarias de octreotide, o bien mediante incómodas bombas de infusión continua. Hoy en día es posible la administración de preparados farmacéuticos de liberación prolongada que permiten que con una sólo inyección del análogo de somatostatina se mantengan sus efectos supresores de la secreción de GH durante días o semanas.

Inhibición farmacológica de la secreción de GH

Agonistas dopaminérgicos

Bromocriptina

Bromocriptina LAR

Lisurida

Pergolida

Tergurida

Mesulergina

Quinagolida

Cabergolina

Análogos de somatostatina

Octreotide

Octreotide LAR

Lanreotide LP

Lanreotide Autogel

Antagonismo farmacológico de la acción de la GH

Análogos estructurales de la GH

Pegvisomant (B2036-PEG)

TABLA 5. *Tratamientos farmacológicos en la acromegalia.*

AGONISTAS DE RECEPTORES DOPAMINÉRGICOS

Los agentes con capacidad para estimular los receptores dopaminérgicos en las células hipofisarias fueron los primeros fármacos empleados en el tratamiento médico de los tumores hipofisarios en general y, en particular, en los casos de acromegalia. Dentro de este grupo contamos con fármacos como la bromocriptina, pergolide, lisuride, terguride y mesulergina. De todos ellos el compuesto más utilizado y del que se dispone de mayor experiencia e información es, sin duda, la bromocriptina. Se trata de un alcaloide ergotamínico semisintético derivado del ácido lisérgico (12). La presencia de un átomo de bromo en su molécula le confiere una potente acción agonista dopaminérgica. Recientemente se ha desarrollado un preparado inyectable de bromocriptina mediante su unión a un polímero con el objeto de prolongar la vida media del fármaco y facilitar su administración (13).

El arsenal terapéutico se ha enriquecido en los últimos años con la aparición de dos nuevos compuestos de mayor duración de acción que la bromocriptina. Son éstos la quinagolida (14), un compuesto de naturaleza no ergotamínica, perteneciente al grupo de las benzoquinolinas tricíclicas, y la cabergolina (15), derivado ergotamínico que presenta una gran potencia inhibitoria sobre la secreción de prolactina.

Propiedades farmacológicas

La bromocriptina alcanza las máximas concentraciones plasmáticas tras 1-3 horas de su administración oral. Su absorción intestinal es de un 40-100%. Se metaboliza completamente y su principal vía de eliminación es biliar. Se recomienda comenzar el tratamiento con dosis bajas, de 1.25 mg/día, con incrementos progresivos de dosis hasta alcanzar el efecto deseado. En pacientes acromegálicos suelen necesitarse dosis elevadas, de hasta 40-60 mg/día, repartidas en varias tomas (16).

La bromocriptina LAR es un preparado de bromocriptina unida a un polímero que permite la lenta liberación del principio activo. Se administra por vía intramuscular y permite una duración de acción del fármaco de hasta 4 semanas (12). La quinagolida es un derivado no ergótico que aporta como ventaja frente a la bromocriptina la presencia de una vida media más prolongada, lo cual permite que sea administrada una sola vez al día, a dosis que oscilan entre 0.15 y 0.6 mg/día (14). La cabergolina también presenta una vida media muy larga con una duración de acción estimada entre 7 y 14 días (15). Se recomienda comenzar el tratamiento con 0.5 mg semanales, dosis que pueden incrementarse hasta 3.5 mg semanales.

Los agonistas dopaminérgicos se unen al receptor de dopamina D2 y han mostrado una gran eficacia para inhibir la secreción de prolactina y disminuir el tamaño tumoral de los prolactinomas. En el sujeto normal estos agentes estimulan la secreción de GH, pero cuando se administran a pacientes acromegálicos que presentan receptores para dopamina, son capaces de reducir la hipersecreción tumoral de GH. No obstante, no se conoce con exactitud el mecanismo de acción de los agentes dopaminérgicos en la inhibición de la secreción de GH en los adenomas hipofisarios. (16).

Eficacia clínica

La mejoría de los síntomas clínicos es habitual en pacientes que toman bromocriptina. Se ha descrito alivio de alteraciones tales como la cefalea, hiperhidrosis, dolores articulares, apnea del sueño, aumento de partes blandas, intolerancia a la glucosa e hipertensión arterial. El preparado depot de bromocriptina ha logrado también una efectividad clínica parecida (13). Con los compuestos de reciente introducción, quinagolida y cabergolina, se han referido también efectos similares (17).

Los efectos del tratamiento con bromocriptina sobre la secreción de GH y de IGF I son más bien modestos. Se calcula que el 55% de los pacientes tratados mantienen unas concentraciones de GH por debajo de 10 ng/ml y sólo un 20% logra mantener unas concentraciones inferiores a 5 ng/ml. La normalización de la concentración sérica de IGF I se consigue sólo en un pequeño porcentaje de pacientes que ronda el 10% (16). Por otra parte la bromocriptina LAR tampoco logra mejorar los porcentajes de normalización de la secreción hormonal que presenta el compuesto básico, por lo que su empleo no parece conllevar mejoras en la efectividad terapéutica.

La quinagolida, por su parte, se ha mostrado eficaz en la reducción y normalización de las concentraciones de GH e IGF I en algunos pacientes con acromegalia resistentes al tratamiento con bromocriptina (18). Un estudio reciente con cabergolina ha mostrado que este fármaco normaliza la concentración de IGF I en el 28% de los pacientes acromegálicos tratados durante 6 meses (15). En otro estudio prolongado durante 40 meses la eficacia de la cabergolina fue superior, ya que se obtuvo una normalización de los valores de IGF I en el 39% de los pacientes (19). Además, se constató que la tasa de normalización de IGF I era superior en pacientes con tumores secretores de GH y prolactina. Ello constata el hecho de que estos adenomas hipofisarios cosecretores son más sensibles a la acción de los agonistas dopaminérgicos.

La bromocriptina es un fármaco de gran eficacia en la reducción del tamaño tumoral en pacientes con prolactinomas. Este llamativo efecto, sin embargo, no se presenta habitualmente en los pacientes con tumores secretores de GH. Se calcula que menos de la tercera parte de los pacientes acromegálicos tratados con bromocriptina lograrán una cierta reducción del tamaño tumoral (16). Este efecto ha podido observarse también en algunos pacientes tratados con cabergolina (19). Los datos con quinagolida son aún preliminares y no han permitido confirmar efectos sobre el tamaño tumoral.

Los más frecuentes efectos indeseables del tratamiento con bromocriptina son náuseas, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal, mareos, hipotensión ortostática y congestión nasal. Se han descrito también otros efectos, tales como cefalea, depresión, insomnio, astenia, sedación, arritmias y vasospasmo. Estos efectos colaterales suelen mejorar a las 2-3 semanas. Para minimizarlos y facilitar el cumplimiento del tratamiento se recomienda comenzar con dosis bajas que se incrementarán hasta conseguir el efecto deseado, teniendo en cuenta que los pacientes acromegálicos precisan dosis más elevadas que las habituales para controlar una hiperprolactinemia. Algunos estudios han mostrado que la incidencia de efectos adversos con cabergolina y quinagolida es menor que la que se presenta con bromocriptina.

ANALOGOS DE SOMATOSTATINA

La somatostatina es un péptido de 14 aminoácidos sintetizado y liberado por neuronas de diversos núcleos hipotalámicos. A través de los vasos portales la somatostatina alcanza las células de la hipófisis anterior, donde ejerce sus principales acciones fisiológicas. Aparte de la inhibidora de la secreción de GH hipofisaria, la somatostatina ejerce también múltiples acciones sobre las secreciones endocrinas y exocrinas del aparato gastrointestinal, principalmente la inhibición de la liberación de insulina, glucagón y otras hormonas. La utilización clínica de la somatostatina nativa se encuentra limitada por las características farmacocinéticas del péptido. Su vida media es muy corta, sólo de unos pocos minutos, requiere administración por vía intravenosa y cuando se suspende su infusión tiene lugar un efecto de rebote de secreción hormonal. Para soslayar estos inconvenientes se desarrollaron nuevos compuestos, análogos de la somatostatina natural, con unas características terapéuticas más favorables, esto es, con una vida media plasmática más larga, una duración de su acción más prolongada, una selectividad sobre la secreción hormonal, y una ausencia de efectos de rebote.

El octreotide fue el primer análogo de somatostatina que se empleó de una forma amplia en el tratamiento de la acromegalia (20). Actualmente disponemos de él en forma de preparados de liberación inmediata en solución para su inyección subcutánea y también de una formulación de liberación prolongada que se emplea en inyecciones intramusculares, el llamado octreotide LAR (21). El lanreotide es otro análogo de somatostatina disponible en formulación de liberación prolongada (LP) y, sólo para estudios experimentales, en formulación de liberación inmediata (22-25). Ambos fármacos son octapéptidos cíclicos que poseen un aminoácido no natural en su composición, el D-triptófano, lo que limita su hidrólisis enzimática e incrementa su vida media plasmática. El octreotide contiene además un residuo D-fenilalanina en el extremo N-terminal y un residuo aminoalcohólico en el extremo C-terminal (20). El lanreotide contiene el grupo 3-(2-naftil)-D-Ala en la parte exterior al anillo, lo que incrementa la selectividad del compuesto con relación a la somatostatina nativa por los receptores situados en las células somatotropas de la hipófisis. El grupo terminal treonina-NH₂ reduce la afinidad del fármaco por los receptores centrales (26).

Los preparados farmacéuticos que permiten la liberación prolongada de los análogos de somatostatina contienen el principio activo formando un complejo con un polipéptido biodegradable. El complejo forma unas microesferas biocompatibles que permiten la liberación sostenida y prolongada en el tiempo del análogo de somatostatina una vez que se ha inyectado por vía intramuscular.

Propiedades farmacológicas

La vida media del octreotide es de unos 100 minutos. El máximo de concentración plasmática se alcanza a los 15-30 minutos después de una inyección subcutánea. El efecto supresor de la secreción de GH dura entre 3 y 6 horas. Estas características farmacocinéticas hacen que el fármaco deba administrarse en 2-4 inyecciones subcutáneas al día, o bien mediante una bomba de infusión continua a dosis que oscilan entre 300 y 1500 µg/día (27). El octreotide LAR contiene el principio activo incorporado en unas microesferas biodegradables de un polímero de poli(D,L-lactato-co-glicolato)D-(+)-glucosa. El perfil cinético de los niveles plasmáticos del fármaco tras la inyección

intramuscular es bifásico. Se produce un rápido ascenso a los 60 minutos, seguido de una caída que dura unas 12 horas. Los niveles de octreotide permanecen bajos durante 2-7 días ascienden formando una meseta de 14-42 días de duración, en función de la dosis (21). El efecto supresor de GH dura entre 4 y 6 semanas, y las dosis empleadas oscilan entre 10 y 30 mg en inyección intramuscular cada 4 semanas (28).

La cinética del lanreotide LP también presenta un perfil bifásico, con un rápido ascenso de niveles a las dos horas de la inyección seguido de un descenso de unas 48 horas. A continuación, los niveles plasmáticos de lanreotide ascienden y se mantienen en rango terapéutico durante unas 2 semanas (22). El efecto supresor de GH se mantiene entre 7 y 14 días en la mayoría de los pacientes. La dosificación recomendada es una inyección de lanreotide LP de 30 mg cada 7-14 días, en función de la respuesta del paciente. Recientemente se ha comenzado a utilizar un nuevo preparado farmacéutico de lanreotide conocido como Autogel. Esta formulación está constituida exclusivamente por el octapéptido lanreotide y agua como materias primas formando una mezcla en fase sólida. La cinética de este preparado permite su administración a intervalos mucho más prolongados que los conocidos hasta ahora y que llegan hasta los 56 días.

Los análogos de somatostatina empleados en clínica se unen a los receptores del polipéptido nativo que se encuentran en los tumores productores de GH (29). De los cinco receptores que se han caracterizado hasta el momento, son los llamados SSTR-2 y SSTR-5 los que ligan con mayor afinidad tanto octreotide como lanreotide. La unión a estos receptores induce el acoplamiento con proteínas Gi, lo que produce una inhibición de la adenil-ciclasa y una reducción de la síntesis intracelular de AMP cíclico.

Eficacia clínica

La mayoría de los pacientes tratados con octreotide experimentan una rápida mejoría de sus síntomas. Se reducen de la hiperhidrosis y la astenia, disminuyen las partes blandas, en ocasiones los pacientes refieren un manifiesto alivio de sus cefaleas, dolores articulares o parestesias (30,31). El octreotide subcutáneo presenta el inconveniente de la necesidad de múltiples inyecciones diarias, por lo que el cumplimiento del tratamiento puede verse dificultado. Las nuevas formulaciones de liberación prolongada de octreotide y lanreotide han superado este inconveniente y permiten una administración cómoda con una liberación del principio activo desde sus depósitos intramusculares. La mejoría de los síntomas en pacientes tratados con estos preparados es muy evidente en la cefalea, astenia, aumento de partes blandas, hiperhidrosis, macroglosia, artalgias y apnea del sueño (21,23,24,28,32,33-35).

El octreotide es muy eficaz en la disminución de las concentraciones de GH e IGF I. Hasta un 80-90% de los pacientes tratados con este fármaco consiguen una reducción significativa de sus concentraciones de GH. La normalización de los valores de IGF I se logra en un porcentaje de pacientes variable que ha oscilado entre un 40 y 66% de los casos (30,36). En general, los pacientes con tumores más pequeños y con una moderada hipersecreción de GH son los que tienen mayor probabilidad de lograr una curación bioquímica tras tratamiento con análogos de somatostatina. Algunos otros, por el contrario, presentan una respuesta escasa en relación con una disminución del número o afinidad de los receptores de somatostatina en las células adenomatosas.

Los ensayos clínicos han demostrado un similar control de las cifras de GH y de IGF I en pacientes que se transfieren del tratamiento con octreotide subcutáneo a la formulación depot de este octapéptido. Un estudio reciente realizado en 36 pacientes con acromegalia activa ha mostrado que tras tratamiento con octreotide LAR se logra un control de la hipersecreción de GH en el 69% de los casos y una normalización de las cifras de IGF I en el 61% de los pacientes tratados (34). En lo que se refiere al lanreotide LP la experiencia de diversos autores ha mostrado una inhibición de la hipersecreción de GH en un 43-89% de los pacientes tratados, así como una normalización de la concentración de IGF I en el 23-68% (26).

Se han realizado algunos estudios que pretenden comparar la eficacia de octreotide y lanreotide. La interpretación de estos estudios no siempre es fácil debido a la heterogeneidad de los pacientes y los diferentes criterios de normalización de GH y de IGF I que utilizan los autores. En algunas ocasiones se ha comparado el efecto de ambos fármacos en el mismo grupo de pacientes, con lo que se reduce la variabilidad de la muestra. Por lo general, la tasa de respuesta en lo que se refiere a la reducción de concentraciones hormonales ha sido similar con ambos fármacos. Algunos estudios con un número limitado de pacientes han mostrado que el tratamiento con octreotide LAR da lugar a unos concentraciones medias de GH algo más bajas que las que se alcanzan con lanreotide LP en los mismos pacientes (37). Con los datos disponibles, sin embargo, se puede afirmar que tanto octreotide LAR como lanreotide LP son agentes efectivos en el control de la hipersecreción de GH

Uno de los más relevantes efectos de los análogos de somatostatina consiste en una reducción del tamaño del adenoma hipofisario. Este fenómeno se ha observado en un 20-50% de los pacientes tratados con octreotide subcutáneo y en un 11-60% de los tratados con lanreotide LP (26). En pacientes tratados con octreotide LAR se ha descrito una reducción en un 29-72% de los pacientes tratados. Este efecto, además, ha sido especialmente llamativo en pacientes en los que se ha empleado el análogo de somatostatina como tratamiento primario de la acromegalia (34).

Los efectos indeseables más frecuentes de los análogos de somatostatina son de índole digestiva. Son habituales las molestias abdominales, diarrea o deposiciones blandas, malabsorción, flatulencia y náusea, así como el dolor en el sitio de la inyección (21,23,24,28,32-34). Con menos frecuencia se presentan depresión, bradicardia, disfunción tiroidea, caída de cabello y deficiencia de vitamina B12. El metabolismo glucídico puede verse afectado, ya que estos compuestos inhiben la secreción de insulina y glucagón, pero la importancia clínica de este fenómeno parece ser escasa. Uno de los efectos adversos de mayor trascendencia es la formación de cálculos biliares o de barro biliar, que aparece en un porcentaje variable de pacientes que ha oscilado entre 3 y 44%, según los estudios. La coledocistitis se produce por inhibición de la motilidad biliar, alteraciones en el vaciado de la vesícula biliar y cambios en la composición de la bilis. Como profilaxis y tratamiento de la coledocistitis inducida por análogos de somatostatina se ha empleado el ácido ursodesoxicólico, aunque en muchos casos el proceso es asintomático y no requiere ninguna actitud especial.

ANTAGONISTAS DE RECEPTORES DE HORMONA DEL CRECIMIENTO

Los antagonistas de receptores de GH son la más reciente opción terapéutica en el tratamiento farmacológico de la acromegalia. El único agente estudiado hasta la fecha,

el pegvisomant, es una proteína análoga a la GH humana con capacidad de unirse al receptor de GH y de inhibir la dimerización funcional de este receptor, con lo que se bloquea la transducción de la señal y la estimulación de la síntesis de IGF I (38).

Propiedades farmacológicas

La proteína presenta una vida media muy corta y su efectividad precisa una administración mediante infusión continua. No obstante, la unión covalente de moléculas de polietilenglicol da lugar a una molécula menos inmunogénica y con una vida media de unas 72 horas. El fármaco se ha empleado, por tanto, por vía subcutánea con administraciones diarias de 10 a 30 mg, o bien semanales de 30 a 80 mg.

La molécula de GH contiene dos sitios de unión al receptor que interaccionan con idénticos receptores de superficie celular. La unión de dos receptores a una molécula de GH provoca la dimerización del dominio extracelular de los receptores e inicia, de esta manera, la transducción de señales y la síntesis de IGF I. El pegvisomant contiene ocho sustituciones de aminoácidos en el primer sitio de unión, lo cual aumenta la afinidad por el receptor y compite favorablemente frente a la GH. Sin embargo, una sustitución de un aminoácido en el segundo sitio de unión hace que se pierda afinidad por el segundo receptor de GH, con lo cual la dimerización no se produce.

Eficacia clínica

El objetivo del tratamiento con antagonistas de GH no es reducir las concentraciones circulantes de esta hormona, sino inhibir sus efectos, por lo que el IGF I es el mejor marcador bioquímico de su eficacia. Los efectos del pegvisomant se han estudiado en sujetos normales, en los que se observó una reducción de la concentración de IGF I sin incremento en la secreción de GH (39). Cuando se ensayó en pacientes con acromegalia, el pegvisomant, a la dosis de 10-20 mg/día, indujo una disminución dosis-dependiente de las concentraciones séricas de IGF I (40). Dos datos disponibles indican que se alcanzan concentraciones normales en el 54% de los pacientes tratados con 10 mg/día, en el 81% de los tratados con 15 mg/día, y en el 89% de los tratados con 20 mg/día (40). No se ha observado un incremento significativo en el tamaño tumoral en los pacientes estudiados hasta la fecha.

RESUMEN Y CONCLUSION

La cirugía transesfenoidal y la radioterapia han sido los tratamientos más empleados en pacientes con acromegalia. Sin embargo, los más notables avances de los últimos años se han producido en el tratamiento farmacológico de esta enfermedad, hasta el punto de poder desplazar, en algunos casos, a la cirugía como primera elección terapéutica (41). El tratamiento médico ha mejorado extraordinariamente con la introducción en clínica de los análogos de somatostatina y con los nuevos agonistas dopaminérgicos de duración prolongada como la quinagolida y la cabergolina. Los datos actuales indican que los primeros son más eficaces que estos últimos. La intervención farmacológica está indicada en pacientes como tratamiento único en pacientes con contraindicación quirúrgica. En pacientes sometidos a radiación, deben emplearse fár-

macos durante el tiempo necesario, generalmente años, para que la radioterapia muestre su efectividad. Los análogos de somatostatina desempeñan también un papel importante en el manejo preoperatorio de los pacientes acromegálicos que han de ser sometidos a intervención quirúrgica. Además, en los pacientes con enfermedad persistente o con recidiva tras cirugía el tratamiento médico es incuestionable. Hoy en día está fuera de duda que la supresión de la hipersecreción de GH mejora el pronóstico y la expectativa de vida de los pacientes acromegálicos.

Las nuevas formulaciones de análogos de somatostatina de liberación prolongada son los agentes de elección en la acromegalia no curada con cirugía. Estos compuestos alivian los síntomas y reducen considerablemente el exceso de GH e IGF I circulantes. En algunos pacientes incluso reducen el tamaño del adenoma hipofisario. Los pacientes que presentan tumores secretores de GH y prolactina presentan una mayor probabilidad de responder a los agentes dopaminérgicos. El antagonismo de receptores de GH con pegvisomant puede ser una útil opción terapéutica en el futuro.

REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS

- Díez JJ. Conceptos actuales en el diagnóstico y tratamiento de la acromegalia. *Rev. Clín. Esp.* (1996) **196**:622-635.
- Gómez-Pan A, Díez JJ. Acromegalia. *Medicine* (1993) **6**:1285-1293.
- Melmed S: Acromegaly. *N. Engl. J. Med.* (1990) **322**:966-977.
- Duncan E, Wass JAH. Investigation protocol: acromegaly and its investigation. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* (1999) **50**:285-293.
- Bates AS, Van't Hoff W, Jones JM, Clayton RN. An audit of outcome of treatment in acromegaly. *Q. J. Med.* (1993) **86**:293-299.
- Fahlbusch F, Honegger J, Buchfelder M. Surgical management of acromegaly. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* (1992) **21**:669-692.
- Freda PU, Wardlaw SL, Post KD. Long-term endocrinologic follow-up after transsphenoidal surgery for acromegaly. *J. Neurosurg.* (1998) **89**:353-358.
- Ahmed S, Elsheikh M, Stratton IM, Page RCL, Adams CBT, Wass JAH. Outcome of transsphenoidal surgery for acromegaly and its relationship to surgical experience. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* (1999) **50**:561-567.
- Jho HD. Endoscopic endonasal transsphenoidal surgery. *Proceedings of the 6th International Pituitary Congress.* Long Beach, California, USA (1999):29.
- Eastman RC, Gorden P, Glatstein E, Roth J. Radiation therapy of acromegaly. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* (1992) **21**:693-712.
- Landolt AM, Haller D, Lomax N, *et al.* Stereotactic radiosurgery for recurrent surgically treated acromegaly: comparison with fractionated radiotherapy. *J. Neurosurg* (1998) **88**:1002-1008.
- Ciccarelli F, Miola C, Grottoli S, Avataneo T, Lancranjan I, Camanni F. Long-term therapy of patients with macroprolactinoma using repeatable injectable bromocriptine. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1993) **76**:484-488.
- Jaspers C, Haase R, Pflingsten H, *et al.* Long-term treatment of acromegalic patients with repeatable parenteral depot-bromocriptine. *Clin Invest.* (1993) **71**:547-551.
- Chiodini PG, Attanasio R, Cozzi R, *et al.* CV 205-502 in acromegaly. *Acta*

- Endocrinol. (Copenh)* (1993) **128**:389-393.
15. Cozzi R, Attanasio R, Barausse M, *et al.* Cabergoline in acromegaly: a renewed role for dopamine agonist treatment? *Eur. J. Endocrinol.* (1998) **139**:516-521.
 16. Jaffe CA, Barkan AL. Treatment of acromegaly with dopamine agonists. *Endocrinol. Metab. Clin. North Am.* (1992) **21**:713-735.
 17. Colao A, Ferone D, Marzullo P, *et al.* Effect of different dopaminergic agents in the treatment of acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1997) **82**:518-523.
 18. Lombardi G, Colao A, Ferone D, *et al.* CV 205-502 treatment in therapy-resistant acromegalic patients. *Eur. J. Endocrinol.* (1995) **132**:559-564.
 19. Abs R, Verhelst J, Maiter D, *et al.* Cabergoline in the treatment of acromegaly: a study in 64 patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1998) **83**:374-378.
 20. Lamberts SWJ, Van der Lely AJ, De Herder WW, Hofland LJ. Octreotide. *N. Engl. J. Med.* (1996) **334**:246-254.
 21. Lancranjan I, Burns C, Grass P, *et al.* Sandostatin LAR®: pharmacokinetics, pharmacodynamics, efficacy, and tolerability in acromegalic patients. *Metabolism* (1995) **44**(suppl 1):18-26.
 22. Heron I, Thomas F, Dero M, *et al.* Pharmacokinetics and efficacy of a long-acting formulation of the new somatostatin analog BIM 23014 in patients with acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1993) **76**:721-721.
 23. Morange I, de Boisvilliers F, Chanson P, *et al.* Slow release lanreotide treatment in acromegalic patients previously normalized by octreotide. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1994) **79**:145-151.
 24. Marek J, Hana V, Krsek M, Justova V, Catus F, Thomas F. Long-term treatment of acromegaly with the slow-release somatostatin analogue lanreotide. *Eur. J. Endocrinol.* (1994) **131**:20-26.
 25. Al-Maskari M, Gebbie J, Kendall-Taylor P. The effect of a new slow-release, long-acting somatostatin analogue, lanreotide, in acromegaly. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* (1996) **45**:415-421.
 26. Díez JJ. Lanreótida: una nueva opción terapéutica en la acromegalia. *Med. Clín. (Barc)* (1996); **107**:247-269.
 27. Díez JJ, Salvador J, Gómez-Pan A. Aplicaciones actuales y nuevas perspectivas terapéuticas de los análogos de somatostatina. *Endocrinología* (1992) **39**:456-467.
 28. Lancranjan I, Atkinson AB, the Sandostatin® LAR® Group. Results of a European Multicentre Study with Sandostatin® LAR® in acromegalic patients. *Pituitary* (1999) **1**:105-114.
 29. Reisine T, Bell GI. Molecular biology of somatostatin receptors. *Endocr. Rev.* (1995) **16**:427-442.
 30. Newman CB, Melmed S, Snyder PJ, *et al.* Safety and efficacy of long term octreotide therapy of acromegaly: results of a multicenter trial in 103 patients-a clinical research center study. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1995) **80**:2768-2775.
 31. Newman CB, Melmed S, George A, *et al.* Octreotide as primary therapy for acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1998) **83**:3034-3040.
 32. Giusti M, Ciccarelli E, Dallabonzana D, *et al.* Clinical results of long-term slow-release lanreotide treatment of acromegaly. *Eur. J. Clin. Invest.* (1997) **27**:277-284.
 33. Caron P, Morange-Ramos I, Cogne M, Jaquet P. Three year follow-up of acromegalic patients treated with intramuscular slow-release lanreotide. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1997) **82**:18-22.

34. Colao A, Ferone D, Marzullo P, *et al.* Long-term effects of depot long-acting somatostatin analog octreotide on hormone levels and tumor mass in acromegaly. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2001) **86**:2779-2786.
35. Baldelli R, Ferretti E, Jaffrain-Rea ML, *et al.* Cardiac effects of slow-release lanreotide, a slow-release somatostatin analogue, in acromegalic patients. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1999) **84**:527-532.
36. Ezzat S, Snyder PJ, Young WF, *et al.* Octreotide treatment of acromegaly: a randomized, multicenter study. *Ann. Intern. Med.* (1992) **117**:711-718.
37. Turner HE, Vadivale A, Keenan J, Wass JAH. A comparison of lanreotide and octreotide LAR for treatment of acromegaly. *Clin. Endocrinol. (Oxf)* (1999) **51**:275-280.
38. Kopchick JJ, Okada S. Growth hormone receptor antagonists: discovery and potential uses. *Growth Horm. IGF Res.* (2001) **suppl A**:S103-S109.
39. Thorner MO, Strasburger CJ, Wu Z, *et al.* Growth hormone (GH) receptor blockade with a PEG-modified GH (B2036-PEG) lowers serum insulin-like growth factor-I but does not acutely stimulate serum GH. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (1999) **84**:2098-2103.
40. Trainer PJ, Drake WM, Katznelson L, *et al.* Treatment of acromegaly with the growth hormone receptor antagonist pegvisomant. *N. Engl. J. Med.* (2000) **342**:1171-1177.
41. Giustina A, Barkan A, Casanueva F, *et al.* Criteria for cure of acromegaly: a consensus statement. *J. Clin. Endocrinol. Metab.* (2000) **85**:526-529.

THE BAN OF ANTIBIOTICS AS FEED ADDITIVES: A SCIENTIFIC ISSUE?*

TITO H. FERNANDES

INTRODUCTION

In recent years concern about the safety of foods of animal origin has heightened due to problems arising from BSE, dioxin contamination, outbreaks of foodborne bacterial infections, as well as growing concern about veterinary drug residues and microbial resistance to antibiotics.

The global livestock output grew at a rate of 2.4% in 1999, being expected to increase by over 70% in the next 30 years while world demand and consumption of livestock products is expected to nearly double in the next 20 years. This is expected to take place mostly in Asia, with increases in white meat and a decline in red meat. This has important implications because it is the poultry, pig and dairy industries that are the principal users of processed animal feeds.

The livestock sector comprises widely differing production systems ranging from subsistence livestock farming to highly intensive systems. The problems related to the quality and safety of foods of animal origin can therefore be highly variable in different regions of the world.

FEEDBORNE HAZARDS

A vast number of potential hazards are associated with animal feeds.

- 1) **Mycotoxins** (and their metabolites)- produced by fungi of various generations, many have been identified to be carcinogenic, oestrogenic, neurotoxic, nephrotoxic, dermonecrotic or immunosuppressive. They are regularly found in feed ingredients and difficult to be destroyed by feed processing.
- 2) **Agricultural and other chemicals** – include excessive residues of pesticides and fungicides or other environmental contaminants such as the polychlorinated biphenyls (PCBs), dioxins and heavy metals (e.g. mercury, lead and cadmium).

* Conferencia pronunciada en la Real Academia de Doctores el 31 de octubre de 2001.

- 3) **Infectious agents** – among others, these include *Salmonella enterica*, *Bacillus anthracis*, *Toxoplasma gondii*, *Trichinella spiralis*, and possibly the agent of BSE.
- 4) **Genetically modified organisms** - some 70% of the soya beans and of maize in the USA, and imported to Europe to be used as feedsuffs, are GMOs; still under debate its potential hazard.
- 5) **Veterinary drugs** – widely used in feeds for livestock and aquaculture. This is the area focused in this communication, with particular emphasis on antibiotics.

ANTIBIOTICS AS FEED ADDITIVES: THEIR IMPACT ON THE CONSUMER

The development of resistance to antibiotics by pathogenic bacteria is a problem of increasing concern, resulting in treatment failures and longer periods of morbidity. In particular, pathogens are increasingly multi-resistant. Resistant bacteria may emerge following exposure of bacterial populations to sublethal concentrations of antibiotics. This can occur as a result of antibiotic use in clinical and veterinary practice and in agriculture.

Antibiotics are used widely in agriculture and aquaculture for therapeutic, prophylactic and growth-promoting purposes; residual antibiotics or their residues remaining in the flesh at the time of slaughter may result in direct exposure of the consumer to these drugs. In addition, the presence of low levels of antibiotic may select for resistant bacteria in the gut microflora intended for human consumption.

There is growing evidence that the use of antibiotics during the production of food animals can lead to the exposure of consumers to antibiotic-resistant bacteria.

Control measures are being introduced in the developed world to limit the use of clinically important antibiotics as growth promoters. However, this is not yet taking place in significant developed countries (eg USA; South American countries) and in many developing countries.

With increasing globalisation of our food market, an international approach to the control of antibiotic use is essential.

However, whilst moves to ensure the prudent use of antibiotics in man and animals (including companion animals) are to be commended, the simplistic belief that the banning of antibiotic growth promoters (as implemented by the European Commission) will halt or even reverse the current trend towards antibiotic resistance must be challenged to some extent.

THE CHALLENGE OF ANTIBIOTIC RESISTANCE

It is now common to listen scientists with worrisome slogans such as «**The Antibiotic Paradox: how miracle drugs are destroying the Miracle**»; «**Drug resistance: The new Apocalypse**»!

Ever since antibiotics became widely available in the 1940s (Stokstad *et al*,1949), it became increasingly common to identify bacteria that defy not only single but multiple antibiotics, therefore extremely difficult to control them.

From a stockpile of more than 100 drugs, the clinician nowadays has cases considered untreatable.

It is a fact, a well known fact! The question is, however, if it is the use in animals (production animals, aquaculture and companion animals) the responsible for this worsening of the situation, or if it is the way the human clinician has been prescribing!

In the light of such a threath, we have to point that several interacting processes are at fault. Analyses of them point to a number of actions that could help reverse the trend, if individuals, businesses and governments around the world can find the will to implement them.

In the USA the majority of antibiotic use in agriculture is for growth promotion. Data of year 1998 show that 23 000 000 kg of antibiotics are produced each year, of which more than 40% are for animal use. Of these, 80% are used as growth promoters (i.e. 7 000 000 kg/year), (WHO, 1998).

The panorama is not the same in Europe, and there was a considerable reduction since the EU Commission initiated the ban of these drugs as growth promoters. In fact, just comparing data from 1998 and 2000 it can be seen a significant reduction on its use:

	<u>1998</u>	<u>2000</u>
Human use	52%	65%
Veterinary Therapeutic Use	33%	29%
Use as Feed Additive	15%	6%

The interesting question is to see if on the near future, through monitoring systems already implemented, one can still blame the animal use as the main factor on resistance increases.

The situation is more worrying by the lack of new antibiotics becoming available since the quinolones in the 1980s (Bridson, 1998) and few promising drugs are currently under development (van der Meer,1998) and unlikely to pass soon all technical and regulatory hurdles needed to reach the market.

The boundaries between nutritional and veterinary sciences and between disease and health are difficult, not to say impossible to define, and we recall that over 5000 chemical elements are part of the Human diet. Therefore food safety is quite complex.

Feed additives are well defined within Council Directive 70/524/CEE, with several later amendment (namelly to include the use of probiotics/micro-organisms and enzymes).

Antimicrobial substances are divided in 3 classes: 1) Antibiotics; 2) Coccidiostatics and other medicinal substances; 3) Growth Promoters (e.g. carbadox; olanquidox – already banned).

A number of bio- and chimiosynthetic substances were used on the past as antimicrobial growth promoters. Among them it is included: arsenilic acid, avoparcin, bacitracine methilene disalicylate, carbadox, chlortetracycline, avilamicine, colistine, copper sulphate, dimetridazole, ephrotomycine, enramicine, erythromicine, flavomycine, furazolidone, ipronidazole, kitamycine, lincomycine, monensin, neomycine, nitrovin, nosiheptide, olanquidox, oleandomycine, oxitetracycline, penicilline, polinactine, ronidazole, roxarsone, salinomycine, sedemycine, spiramycine, streptomycine, triopeptine, tylosine, virginiamycine and zinc bacitracin.

Presently (October 2001), in the European Union only 4 are authorised: avilamicine, flavomycine, and the ionophores monensin and salinomycine.

Although during this communication it is restricted only to antibacterial agents, it should be mentioned that the worries are extended to other types of resistances such as those related with virus (e.g. *Herpes simplex* and acyclovir), fungi (e.g. *Candida* spp and flucozanol) and protozoa (e.g. *T. falciparum* and chloroquine).

MODES OF ACTION

Many authors have reviewed this subject (Bryan, 1982; Russell & Chopra, 1990; Rosen, 1999). No one is entirely sure how the drugs support growth. Clearly, though, the long-term exposure to low doses as it is used for growth promoting, is a perfect formula for selecting increasing numbers of resistant bacteria. One can summarise, without being exhaustive, on the following list of some 41 modes of action in 4 categories:

<i>MICROBIOLOGICAL</i>		<i>PHYSIOLOGICAL</i>	
Beneficial bacteria	+	Gut food transit time	-
Adverse bacteria	-	Gut wall diameter	-
Transferable resistance	+0	Gut wall length	-
Competition for nutrients by gut flora	-	Gut wall weight	-
Gut floral nutrient synthesis	+	Gut absorptive capacity	+
<i>Cl. perfringens</i>	-	Feed intake	+0
Pathogenic <i>E. coli</i>	-	Faecal moisture	-
Pathogenic <i>streptococci</i>	-	Mucosal cell turnover	-
Beneficial <i>lactobacilli</i>	+	Stress	-
Beneficial <i>E. coli</i>	+		
Debilitation of pathogens	+		
<i>NUTRITIONAL</i>		<i>METABOLIC</i>	
Energy retention	+	Ammonia production	-
Gut energy loss	-	Toxic amine production	-
Nitrogen retention	+	Alpha-toxin production	-
Limiting amino acid supply	+	Mitochondrial fatty acid oxidation	-

<i>NUTRITIONAL</i>		<i>METABOLIC</i>	
Vitamin absorption	+	Bacterial cell wall synthesis	-
Trace element absorption	+	Bacterial DNA synthesis	-
Fatty acid absorption	+	Bacterial protein synthesis	-
Glucose absorption	+	Faecal fat excretion	-
Calcium absorption	+	Liver protein synthesis	+
Plasma nutrients	+	Gut alkaline phosphatase	+
		Gut urease	

(+)denotes an increase, (-) a reduction, (0) no change.

RESISTANCE

Resistance to antibiotics is a natural phenomenon! It always existed, even before they were introduced in human or veterinary medicine. It can even occur in the absence of medication or under correct use of antibiotics. Some bacterial species and strains are naturally resistant to certain antibiotics.

The great controversy relates to the acquired resistance after exposure to a certain antibiotic. However, this intrinsic form of resistance is not considered the most worrying one for the human and animal health. Most of the resistant organisms have emerged as a result of genetic modifications, acquired through mutation or transfer of genetic material during the lifespan of the micro-organisms and subsequent selection pressure.

The rapid and universal development of resistance is without doubt a subject of great concern. It is considered by many authors that the extensive use of antibiotics both in humans and animals is the main factor contributing for the selection of resistant organisms.

There is no question that to avoid with success the problem of resistance it is necessary the effective collaboration in 4 sectors: 1) Human Medicine; 2) Veterinary Medicine; 3) Animal Production (including aquaculture) and 4) Plant protection (fruit- and horticulture). Only an integrated action in this direction can give fruitful and significant results in this sense.

Clearly, the position of the European Commission (under the pressure or not by the northern countries ...) to ban, without scientific evidence, most of the antibiotics as growth promoters, it is with no doubt a measure with high interest in guiding the livestock, poultry and fish sectors, but, for many experts seen as a attitude with small or even no impact on the overall problem of resistance development.

Some of the antibiotics were safely, and with success, used for decades, but it is nevertheless quite understandable that some politicians want to operate in a European region with no risks. Therefore, aiming at the «zero-risk» the authorities take advantage of the «Precautionary Principle» to exaggerate its terms (the normal concept is the temporary ban, under exceptional circumstances, while searching for more and better scientific evidences), even when its scientific advisers have not always agreed. Evidently, such bans are unlikely to yield results in the short term (if at all) given that

resistant organisms persist long after use of specific growth promoters has stopped (Simonsen et al, 1999).

It should be enhanced that the growth promoters were used within the prevailing CAP (Common Agriculture Policy) where quantitative criteria were greater than the qualitative ones.

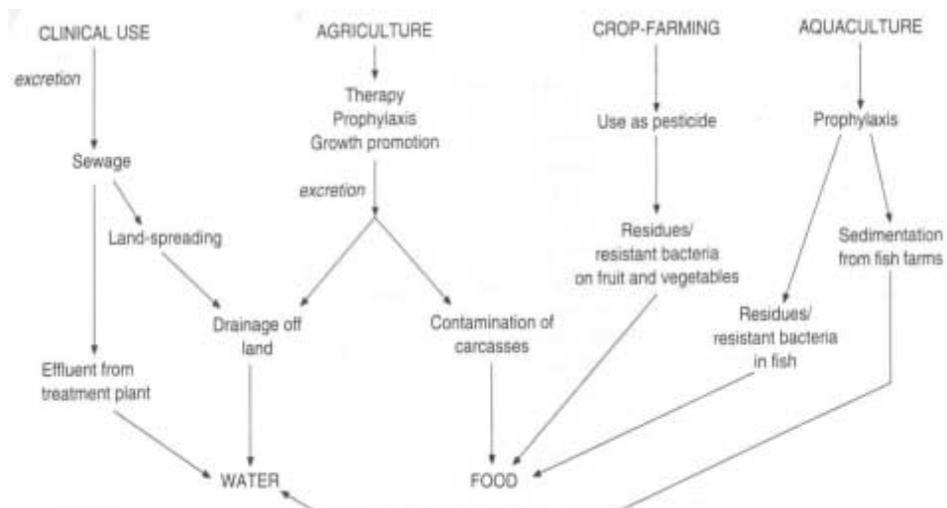
The development of antibiotic resistance in a bacterial population may arise as a result of persistent exposure to sublethal concentrations of antibiotics resulting in selection of those strains carrying resistance factors.

There are 3 potential pathways by which the consumer may be exposed to antibiotic-resistant pathogens:

- 1) consumption of foods containing antibiotic residues which may directly induce the development of resistance in the gut;
- 2) consumption of resistant, non-pathogenic organisms may result in the transfer of resistance genes to pathogenic organisms *in vivo*;
- 3) antibiotic-resistant pathogenic organisms may be acquired directly by the consumption of contaminated foodstuffs.

Summary of potential routes of transmission of antibiotic residues and resistant bacteria through the human food chain (Willis, 2000)

In many countries, withdrawal periods from antibiotic use are enforced before slaughter, to reduce the risk of residues remaining at the time of slaughter (e.g. in the UK 99% of poultry meat, 98% of eggs and almost 100% of milk were free of detectable residues in the year 1998), (Willis et al, 2000).



MUTATIONAL VS TRANSFERABLE RESISTANCE

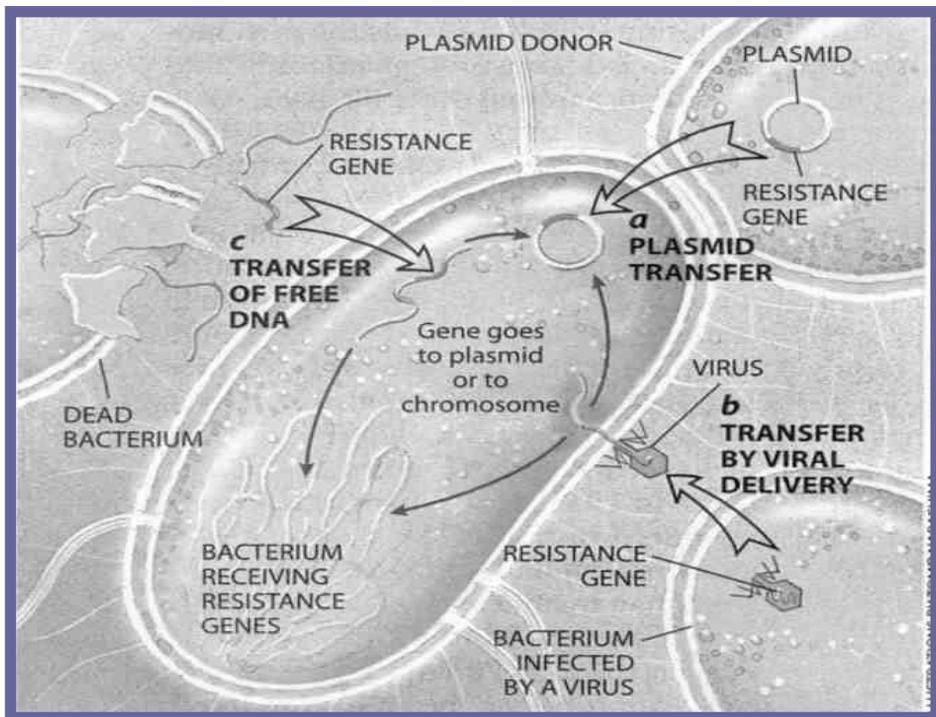
It is not the intention here to describe the detailed processes of transformation, conjugation and transduction (see Levy, 1998).

Mutational resistance develops as a spontaneous mutation in a locus of the microbial chromosome. The presence of the drug serves as the mechanism of selection to destroy susceptible micro-organisms and allow/promote therefore a greater development of the mutants. Spontaneous mutations are transmissible vertically.

The selection process is fairly straightforward. When an antibiotic attacks a group of bacteria, cells that are highly susceptible to the medicine will die. But cells that have some resistance from the start, or that acquire it later (through mutation or gene exchange), may survive, especially if too little drug is given to overwhelm the cells that are present.

Resistance can also be developed as a result of the transfer of genetic material among bacteria. Plasmids, that are small molecules of extrachromosomal DNA, transposons and integrons, that are short sequences of DNA, can be transmitted vertical or horizontally and can codify for multiresistances.

It is estimated that the great majority of acquired resistance is mediated by plasmids.

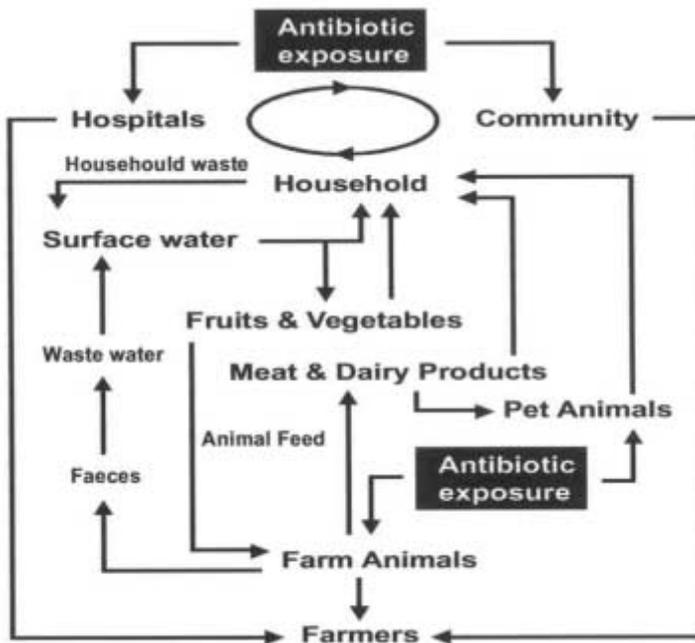


EPIDEMIOLOGY OF THE RESISTANCE

The observed resistant patterns in animals are probably affected by exposure to the antibiotic, but may also vary with other factors (Klein et al, 1998):

- the size of the microbial population;
- prevalence to pre-exposure of the resistant genes;
- competition among bacterial populations.

Main pathways of transfer of resistance



PROBLEMS ORIGINATED FROM RESISTANCES

There is no evidence that it was the use of antibiotics in animals that developed a role on the occurrence of the «super-microorganisms» such as the MRSA (methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*), the PRP (penicillin-resistant *pneumococci*) or the MRK (*klebsiella* multi-resistant).

The Scientific Steering Committee of the European Commission produced a Report (1999) where 14 pathogenic agents were studied. For the majority of these organisms it can be concluded that there is no connection at all between the emergence of resistance in humans and the use of antibiotics in the animal sector. For the remainder, the same Committee concludes that: «the present data are inadequate to determine which are the major contributors for the resistance problem». They summarise the data as:

Key pathogenic agents resistant in Human Medicine

Organism	Eventual link with animal source?
MRSA	No
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	No
<i>Streptococcus pneumoniae</i>	No
<i>Streptococcus pyogenes</i>	No
<i>Neisseria meningitidis</i>	No
<i>Neisseria gonorrhoea</i>	No
<i>Campylobacter</i> spp	Possible #
<i>Salmonella</i> spp	Possible #
<i>Escherichia coli</i> (urogen, 0157)	Possible ##
Vancomycin-resistant <i>Enterococci</i>	Perhaps
<i>Pseudomonas aeruginosa</i>	No
<i>Klebsiella</i> spp	No
<i>Acinetobacter</i> spp	No
<i>Enterobacter</i> spp	No
	# little evidence of the negative impact
	## little evidence for lack of data

It should be enhanced that the antimicrobial substances are used in two different types of animal populations: 1) companion animals (a similar structure to the human, with small number of animals, individual lodging, veterinary intervention not dependent on economical factors, individual therapeutics – many times with no veterinary supervision); 2) animal production. It should also be stressed the variety of antibiotics used in companion animals is similar or the same used in humans, and much wider numbers than in production animals, and the phenotypical resistance of those agents is well demonstrated. What is unknown is the eventual transmission of those resistances to humans. The case complicates further when the number of species as companion animals increases in a complex way (e.g. rabbits, lizards, snakes, fish).

In addition to animal husbandry, antibiotics are frequently used as prophylactic agents in fish and shrimp farms, usually in the form of medicated feed pellets with eventual impact on the environment by sedimentation of feed particles.

The antibiotics used as growth promoters do not affect resistance in *Salmonellae*, but contribute for resistance in *campylobacter* and *enterococci*.

TRANSFER OF RESISTANT ORGANISMS TO THE CONSUMER

Food Animals can become contaminated with faecal bacteria either due to intensive farming practices or during the slaughter process. Therefore, any antibiotic-resistant bacteria which may develop in the intestine of animals exposed to antibiotics may readily contaminate meat reaching the consumer. The presence of these organisms in retail meat or dairy products suggests that, even after moderate cooking process or pasteurisation (Manie T. et al 1999), consumers may be exposed to resistant bacteria.

Antibiotic-resistant bacteria can be found on fruit and vegetables since antibiotic pesticides are used in vast quantities for therapeutic or prophylactic applications.

The use of antibiotic resistance genes as markers during genetic modification of crops has introduced a new potential route for the emergence of antibiotic-resistant

bacteria. It is well known nowadays the extensive use of the maize plant containing a gene for ampicillin resistance and the potato with a gene for amikacin resistance (Jones, L. 1999). The European Commission is trying to ban this technology and their products, widely accepted in the USA and many countries.

CONTAMINATION OF THE ENVIRONMENT

Resistant organisms resulting from farming practices may be transferred into rivers and other water courses through the waste disposal system or by drainage of rainwater off farmland.

Significant quantities of antibiotic reach water courses as a result of sedimentation out of fish farms. In addition. It is estimated that 30 – 90% of an administered dose of antibiotics is lost in an active form in the urine of both humans and animals (Halling-Sorensen, B. et al,1998). Furthermore, it is possible for antibiotic-resistant bacteria to persist in water, even after treatment (e.g. chlorination) at the sewage plant (Murray G.E. et al, 1984).

CONCLUSIONS

There has been resistance to the bans on the use of growth promoters by pharmaceutical companies, livestock and poultry producers and veterinarians, who argue that insufficient evidence is available to justify these decisions. There is presently good evidence that the use of antibiotics in agriculture is contributing to the problem of antibiotic resistance amongst pathogenic bacteria. However the indiscriminate (with no prescription) use in Humans as not been the subject of enough number of trials with a similar objective.

In Europe (and to a least extent in the USA), attitudes to the use of these drugs do appear to be changing, with alternatives being sought (such as vaccination and bacteriophage therapy) and organic foods becoming increasingly popular. However, organic farming will not sort out the hunger problems of the world. Furthermore, there is very little regulation of veterinary use of antibiotics in many developing countries from which our food is imported in significant amounts and concerns are growing that cross-resistance may already exist to new drugs before they are even being used in clinical practice.

Therefore, an internationally harmonised approach to the regulation of antibiotic use appears to be essential to control the spread of antibiotic-resistant microorganisms.

REFERENCES

- Bridson E.- Development of medical microbiology. 1998. *Biomedical Scientist*, May:285-286.
- Bryan LE.- Bacterial resistance and susceptibility to chemotherapeutic agents. 1982. Cambridge University Press.

- DANMAP.- Consumption of antimicrobial agents and occurrence of antimicrobial resistance in bacteria from food animals, food and humans in Denmark. 2000. Danks Zoonosenter, 1790 Copenhagen.
- Halling-Sorensen B, Nors Nielsen S, Lanzky PF, Ingerslev F, Holton Luthoft HC and Jorgensen SE.- Occurrence, fate and effects of pharmaceutical substances in the environment- a review. *Chemosphere*, 1998, 36:357-393.
- Jones L.- Genetically modified foods. *Br Med J*, 1999, 318:581-584.
- Klein G, Pack A and Reuter G.- Antibiotic resistance patterns of enterococci and occurrence of vancomycin-resistant enterococci in raw minced beef and pork in Germany.,1998, *Appl. Env. Microbiol.* 64(5): 11825-1830.
- Levy SB.- The challenge of antibiotic resistance. 1998, *Scientific American*, March 46-53.
- Manie T, Brozel VS, Veith WJ and Gouws PA.- Antimicrobial resistance of bacterial flora associated with bovine products in South Africa. *J. Food Protect.*, 1999, 62:615-618.
- Murray GE, Tobin RS, Junkins B and Kushner DJ.- Effect of chlorination on antibiotic resistance profiles of sewage-related bacteria. *Appl. Env. Microbiol.*, 1984, 48:73-77.
- Phillips I.- Assessing the evidence that antibiotic growth promoters influence human infections. 1999. *J. Hospital Infections*. 43:173-178.
- Rosen GD.- Antibacterials in poultry and pig nutrition.- In «Biotechnology in Animal Feeds and Animal Feeding».Eds. RJ Wallace & A Chesson. VCH Verlagsgesellschaft mbh, Weinheim, 1998,pp 143-172.
- Russell AD and Chopra I.- Understanding antibacterial action and resistance. Ellis Harwood series in Pharmaceutical Technology, 1990, New York.
- Simonsen GS, Borgen K, Schaller G, Olsvik O, Wasteson Y, Kruse H and Sundsfjord A.- Extensive persistence of vancomycin-resistant enterococci on Norwegian poultry farms 3 years after the avoparcin ban. Abs. 9th European Congress of Clinical Microbiology and Infectious Diseases. 1999. *Clin. Microbiol. Infect.* 5: suppl 3 abs 080.
- Stokstad ELR and Jukes TH.- The multiple nature of the animal protein factor. *J. Biol. Chem.*, 1949, 180:647-654.
- Summers DK.- The Biology of Plasmids. 1996. Blackwell Science Ltd.
- Van der Meer JWM.- How to survive without new antibiotics. 1998. *Netherlands J. Med.* 52:303-306.
- Willis C.- Antibiotics in the food chain: their impact on the consumer. 2000. *Reviews in Medical Microbiology*. 11(3):153-160.
- Willis CL, Booth H, Westacott S and Hawtin P.- Detection of antibacterial agents in warm water prawns. *Communic. Dis. Public Health*, 1999, 2:202-206.
- World Health Organisation: Indiscriminate antibiotic use in animals – public health implications. *WHO Drug Information*.1998. 12:142-143.

LOS UNIVERSALES BIOMOLECULARES Y LA UNIDAD BIOQUIMICA DEL HOMBRE: SUS PROYECCIONES BIOMEDICAS *

MARIO SAPAG - HAGAR

*«Posiblemente es una exigencia de la mente humana
el disponer de una representación unificada y coherente del mundo»
(F. Jacob)*

1. LA EVOLUCIÓN Y LOS TRES GRANDES CREADORES DE MATERIALES Y FORMAS: COSMOGÉNESIS, BIOGÉNESIS Y NOOGÉNESIS

Al examinar las principales etapas que han marcado la historia de la ciencia, queda claro que los sistemas basados en grandes ideas unificadoras suelen asociarse, consciente o inconscientemente, con pensamientos o creencias acerca del destino humano y de su origen.

Tal es el caso de la «Teoría de la Evolución Biológica de Darwin», (a quien se le llamó, acertadamente, el «Newton de la Biología») y de la Teoría Molecular del Código Genético, eje de la Biología Molecular que ha permitido la manipulación por ingeniería genética de la información hereditaria misma con lo cual ha abierto la posibilidad de intervenir en la evolución de los seres vivos.

Darwin hizo que la evolución, como fuente creadora de materiales y formas, fuera un hecho inobjetable, un concepto unificador y un proceso comprensible en el que, a través de la orientadora selección natural, se generan inevitablemente nuevas formas, estructuras y funciones así como mejoras adaptativas al medio, las que se traducen en un avance en la organización general de los seres vivos.

Desde hace tiempo la ciencia ha desplegado sus mejores esfuerzos y reflexiones para alcanzar una visión unificada de la realidad e intentando suprimir los desniveles

* Conferencia pronunciada en la Real Academia de Doctores el 30 de octubre de 2001.

evolutivos inexplicables entre materia inorgánica, vida y conciencia valórica, desafío que está a punto de lograr aún cuando se le sigue resistiendo la unificación de la aparición de los fenómenos de conciencia a partir del sistema nervioso.

Estos tres desniveles evolutivos, materia inanimada, vida y conciencia valórica tienen su interpretación a través de, respectivamente, tres grandes creadores de nuevos materiales y formas: el Big-Bang, el ADN y la Mente (J.Estrella)

a) **El Big-Bang**, creador hace unos 15.000 millones de años de las materias primas al generar protones, electrones y neutrones, pilares básicos para la formación de todos los elementos químicos. Constituye la etapa de cosmogénesis, o de evolución química, que necesariamente precedió a la aparición de la vida al comienzo de la evolución biológica

b) **El ADN**, iniciador hace unos 3.000 millones de años de la pluralidad de formas vivientes. Constituye la etapa de biogénesis que, con la organización y distribución de los mismos constituyentes químicos, más que con innovaciones bioquímicas, provocó la diversificación de los organismos. Las pocas etapas verdaderamente grandes de la evolución han exigido, con toda seguridad, la adquisición de nueva información. Sin embargo, la especialización y la diversificación sólo han requerido una utilización distinta de una misma información estructural (F. Jacob). Esta etapa fue posible gracias a la aparición de las 3 condiciones o limitaciones inherentes a todo ser vivo para su supervivencia como especie: capacidad de reproducción (posibilitada por el código genético del ADN), aporte energético permanente (asegurado por el metabolismo) e información (señales, reguladores, etc.). La traducción del mensaje o información lineal (secuencia de bases) del ADN en la información espacial o tridimensional de las proteínas (secuencias de aminoácidos que determinan conformaciones espaciales) es, sin duda, uno de los más relevantes aportes de la evolución molecular.

Esto posibilitó que la información biológica (hormonas, neurotransmisores, antígenos, sustratos, moduladores alostéricos), al ser reconocida por receptores específicos, que son proteínas, se tradujera en función o acción biológica. Los cambios conformacionales o alostéricos en la estructura tridimensional de las proteínas, se constituyó en el proceso bioquímico clave que hizo posible la regulación biológica intra e intercelular. El alosterismo unió así el programa de información genética (ADN) con el programa funcional representado por las proteínas que ejecutan la acción (enzimas, proteínas transportadoras, contráctiles, etc.) y con el programa estructural celular (proteínas estructurales). La expresión y regulación misma de la información genética se hace por interacción del ADN con proteínas reguladoras específicas (factores transcripcionales) El alosterismo o cambio conformacional se consolidó así, evolutivamente, en un gran universal bioquímico-molecular de información-acción.

c) **La Mente**, que determinó hace cerca de 1 millón de años atrás, junto con la lateralización del hemisferio cerebral izquierdo y el surgimiento del lenguaje, la aparición de la conciencia en el hombre, la cual lo distingue de todos los otros seres vivientes, permitiéndole generar conocimientos, cultura y una escala valórica. Constituye la etapa de noogénesis.

La evolución biológica creó también tres sistemas de memoria: la genética (el ADN, que da cuenta del pasado de la especie), la inmunología (registra la individua-

lidad) y la memoria neurológica (registra o recuerda los acontecimientos de la vida de cada ser y la proyecta al futuro)

Los tres grandes creadores que hemos mencionado, el Big-Bang, el ADN y la mente, han posibilitado un proceso evolutivo que va desde lo inanimado hasta la generación de la conciencia, culminando con la aparición del hombre el que, a decir de J. Huxley, es la evolución hecha consciente de sí misma. En los dos primeros niveles creadores de materiales y de formas es la selección natural la que da curso o prohíbe su aparición. En cambio la mente prevé fines y traza proyectos: posee la capacidad de mirar hacia delante, de inventar el porvenir. Con la aparición del hombre surge, por primera vez en el mundo, un autor que asume las dos funciones simultáneamente: creación de formas y materiales y selección de tales creaciones.

2. LA UNIVERSALIDAD MOLECULAR DE LA BIOQUÍMICA: LOS UNIVERSALES BIOQUÍMICOS

El credo del bioquímico es que todos los procesos de la vida pueden ser expresados en términos de los ya conocidos principios de la física y de la química y que, además, como corolario, «toda enfermedad tendría una base molecular».

La idea de que los procesos vivos puedan ser expresados en términos de principios físicos y químicos no significa que dicha expresión pueda, por si misma, suministrar una comprensión completa de dichos procesos.

La mayor aspiración de la ciencia es discernir, en medio de la masa de hechos y datos variados, aquellos pocos conceptos que son básicos y a partir de los cuales pueden hacerse predicciones. En las ciencias físicas esta aspiración ha sido alcanzada con considerable éxito.

En bioquímica nos estamos ya aproximando a la etapa de alcanzar un logro semejante. Los fenómenos más complejos de los sistemas vivos se pueden reducir a un número relativamente pequeño de principios básicos y la aproximación apropiada para la comprensión de estos sistemas es lograr encontrar estos principios. Es por esto que el énfasis en la bioquímica moderna no radica en una exploración sistemática de todos los hechos bioquímicos conocidos sino, más bien, en las ideas esenciales capaces de integrar estos hechos en una estructura con sentido.

El concepto fundamental de **universales bioquímicos** (propiedades, sistemas y principios que son aplicables a todas las formas de vida) provee el marco de acción para una ciencia lógica y predictiva de la vida, la cual tiene como base el principio de la célula (D. Green & R. Goldberger).

La existencia de estos universales simplifica y salva a la Bioquímica del caos y agobio en su estudio si consideramos el abrumador número de organismos vivos existentes conocidos: casi un millón y medio de especies de insectos, más de 70.000 especies de hongos, sobre 4.000 bacterias y otros tantos virus, más de 250.000 plantas y 45.000 vertebrados y especies afines, etc.

La universalidad molecular en la célula se caracteriza porque ciertas moléculas están invariablemente presentes, sirviendo con iguales capacidades en las células de

todos los organismos vivos. Así, el ATP es prácticamente siempre el instrumento molecular para la conservación y almacenamiento de la energía; la D-Glucosa es casi siempre el azúcar particular que sirve como uno de los combustibles en las reacciones que conducen a la liberación de la energía utilizada. Es decir, el ATP se constituye en la moneda universal de intercambio energético intracelular y la D-Glucosa en una moneda de intercambio energético intercelular. Algunas purinas y pirimidinas son siempre bloques esenciales de construcción para los ácidos nucleicos, en tanto que 20 aminoácidos constituyen los ladrillos para la biosíntesis de todas las proteínas.

Igualmente, encontramos vías metabólicas presentes en prácticamente las células de todos los organismos vivos, constituyendo una expresión más de universalidad bioquímica (vía glicolítica, ciclo de Krebs, vía de las pentosas, etc.) (Fig. 1)

¿Cuál es la base de esta universalidad? Ella surge del hecho de que los sistemas más fundamentales de la célula son comunes para todas las células e interactúan con y están hechos químicamente por idénticas moléculas. El proceso evolutivo que condujo al perfeccionamiento de estos sistemas celulares universales precedieron a la diferenciación de las especies; así, las maquinarias bioquímicas y todo el conjunto de moléculas especiales llegaron a constituir la herencia de todas las formas vivientes. Puesto que las moléculas están diseñadas para las maquinarias, y las maquinarias para las moléculas, el área de variación permisible se redujo a proporciones desdeñables. La D-Glucosa no podría haber sido reemplazada por ningún otro azúcar, si no se hubiesen hecho cambios mayores en el gran número de partes interactuantes que constituyen la maquinaria relacionada con la Glicolisis de la D-Glucosa. La inviolabilidad de las moléculas universales es una consecuencia del multifacético ajuste entre las partes en

- **De elementos (Na^+ , Ca^{2+} , etc.)**
- **De moléculas (informacionales, estructurales, operacionales, de reserva, etc.)**
- **Energéticos (ATP)**
- **De vías metabólicas (glicolisis, cadena respiratoria, etc.)**
- **De sistemas**
- **De estructuras (células, organelos subcelulares, etc.)**
- **De regulación (alostérica, covalente, etc.)**

FIGURA 1. *Universales bioquímico-moleculares.*

maquinarias altamente complejas. Uno no podría cambiarse fácilmente de corriente continua a corriente alterna cuando todo el equipo está alambrado para corriente continua, o cambiar de 110 a 220 voltios si todo el equipo eléctrico ha sido construido para 110 voltios. Una vez que se han alcanzado las formas «definitivas» de los sistemas básicos de las células, el esquema molecular de esos sistemas se hizo fijo; así, las moléculas que participan en ellos llegaron a constituirse en los caracteres invariables de todas las células.

Al igual que las leyes básicas de las ciencias físicas los universales de los sistemas vivientes suministran una sólida base para la predicción y simplificación.

3. EL ORGANISMO HUMANO: UN SISTEMA ADAPTATIVO Y AUTORREGULADO

«Conócete a ti mismo, sé el que eres». Con estas palabras expresó Sócrates, hace casi 2.500 años, una de las más viejas y constantes aspiraciones del hombre, la cual éste no ha dejado de expresar desde el fondo de las edades hasta hoy en día. Pero conocer al hombre requiere, en cierto modo, abarcarlo todo, del átomo a la divinidad. No en vano Sófocles hacía notar que existen «multitud de maravillas en el universo, pero ninguna como el hombre». La realidad vital del hombre se conocerá sólo cuando se conozca su realidad biológica, pues ella permitirá alcanzar una de las finalidades últimas de la Ciencia: conocer la relación del hombre con el universo (Monod). Tanto la Teoría de la Evolución de Darwin como la Teoría molecular del Código Genético, eje de la Biología Molecular, que ya hemos mencionado, han contribuido a aproximarnos a este conocimiento integrativo del hombre. Ambas nos llevan a considerar al organismo humano como un sistema adaptativo frente a las variaciones y efectos de los mundos exterior (medio ambiente) e interior (medio interno), sistema que corresponde a lo programado (la herencia genética).

3.1. Herencia genética y herencia cultural

El ambiente mueve a la herencia genética (evolución, mutaciones, «bricolaje del ADN», selección natural, etc.) así como a la herencia cultural, producto del extraordinario desarrollo del cerebro humano.

En 1976 R. Darkins introdujo el término «meme» como un equivalente cultural del gen. El meme representaría un replicador de entidades culturales y la base de la continuidad cultural, así como el gen es un replicador de rasgos o caracteres biológicos, base de la herencia. Memes pueden ser ideas, conceptos, conductas, estilos de vida, etc. Utilizan a las personas para perpetuarse, al igual que los genes que portan los seres humanos percibles que les permiten perpetuarse y replicarse y desaparecen. Los memes se sirven de una capacidad fundamentalmente humana: la imitación (modas, costumbres, etc). Así, las culturas se podrían interpretar como inmensos aparatos de replicación. Al igual que los genes, los memes mutan y se transforman al traspasarse a otros individuos o comunidades.

La evolución cultural es mucho más rápida que la evolución biológica (genética).

Como bien dice F. Lolas «en estos tiempos en que la clonación biológica, que es reproducción asexual, parece confundir los espíritus y encender luces de alarma social, alguien debería estar preocupado de la clonación cultural, es decir, de la reproducción aculturada de memes. Sin duda ha de ser tan peligrosa como la otra. O tal vez más, por ser más sutil.

La herencia genética condiciona la constancia del medio interno, la cual es la condición de la vida libre e independiente de los seres pluricelulares (C. Bernard). Pero es una libertad dentro de límites. La verdadera libertad del hombre es la cultural e intelectual, producto del aprendizaje, es decir, del impresionante desarrollo de su sistema nervioso que le ha permitido independizarse, en gran medida, del medio ambiente dominándolo y modificándolo.

El organismo humano es un sistema estructural-informacional- funcional genéticamente programado y autorregulado, es decir, que funciona de manera uniforme, con respecto a valores que están dados como norma. La regulación biológica tiene por objeto mantener al organismo dentro de esas normas y su alteración o incapacidad lleva a enfermedad. De aquí deriva la gran importancia de la regulación biológica en Medicina.

Este sistema complejo no puede ser enfocado desde una simplista perspectiva reduccionista, pues es algo más que la suma de sus partes y lo es en virtud de las nuevas propiedades que surgen de las relaciones entre esas partes y el control o regulación de ellas. La especificidad de las funciones complejas del organismo proviene del complejo funcionamiento integrado del todo y no de la simple naturaleza estructural y funcional de los componentes participantes, sino de la manera en que estos componentes se ensamblan y funcionan unos con otros, es decir, que la especificidad está en el nivel superior o global del sistema, no en la base (M. Morange)

4. LOS MECANISMOS DE REGULACIÓN BIOLÓGICA MANTIENEN LA CONSTANCIA DEL MEDIO INTERNO

Fue el gran fisiólogo francés Claude Bernard quién estableció en el siglo pasado los conceptos básicos que permiten comprender cómo se regula el organismo. Ellos son:

4.1. La constancia del medio interno y la homeostasis

Las células del organismo están bañadas por líquidos cuya composición el organismo se esfuerza por mantener constante. Para Claude Bernard, todas las actividades del cuerpo en su conjunto están sometidas a mecanismos de regulación. «Todos los mecanismos vitales, por variados que sean, siempre tienen un solo propósito, el de mantener la unidad de las funciones vitales en el medio interior, la constancia del medio interno».

La vida es así posible, mediante el «equilibrio» establecido por la continua y delicada compensación y homeostasis (Canon), es decir, de aquel conjunto de fenómenos coordinados que mantienen la constancia del medio interno a través de mecanismos de regulación, correlación e integración. Así como Ortega y Gasset decía «yo soy yo y mi circunstancia» podríamos igualmente decir «Yo soy yo y mi medio interno».

La enfermedad, frecuentemente, no sería sino un conjunto de manifestaciones anormales que derivan de la falla o distorsión de la homeostasis y de la correlación orgánica, las que pueden ser evaluadas midiendo los parámetros bioquímicos del medio interno (sangre, etc.) como se hace en numerosas determinaciones diagnósticas del laboratorio clínico (glicemia, pH, electrolitos, etc.)

4.2. Correlación orgánica y reserva funcional

No sólo se necesitan mecanismos de regulación para poner las células al abrigo de toda variación intempestiva, sino también de una coordinación o correlación entre las actividades individuales de los diferentes tejidos, órganos y sistemas para el interés del organismo.

Es esta correlación orgánica la que permite que el funcionamiento de las partes se adecúe a la armonía del todo, posibilitando la regulación y la homeostasis al movilizar adecuadamente las reservas funcionales, las que permiten que en forma casi instantánea una función determinada se incremente considerablemente, por encima del valor basal, mínimo o de reposo o que se amortigüe el aporte intermitente de materiales al acumularse transitoriamente en los reservorios (Ej.: depósito de glucosa como glucógeno, sin cambiar sustancialmente la isotonía del medio) (Fig. 2). La reserva es estrictamente regulada por mecanismos nerviosos y humorales. Un ejemplo de correlación entre diferentes órganos para mantener una función determinada es el de la regulación del volumen y presión sanguínea, en la que intervienen, entre otros, el hígado, el riñón, el pulmón, la corteza suprarrenal y las arteriolas con su reservorio elástico (Fig. 3). Pueden apreciarse los numerosos niveles diferentes en los que es posible que surja una anomalía que lleve a una hipo o hipertensión arterial por falla de la correlación orgánica. El sistema atriopentina (hipotensor) - angiotensina II (hipertensor) constituye un par homeostático importante en la regulación de la presión sanguínea (Fig. 4). El simple establecimiento y comprensión de este sistema han permitido un tratamiento racional de las enfermedades hipertensivas con el diseño e introducción de numerosos fármacos que actúan en distintos niveles.

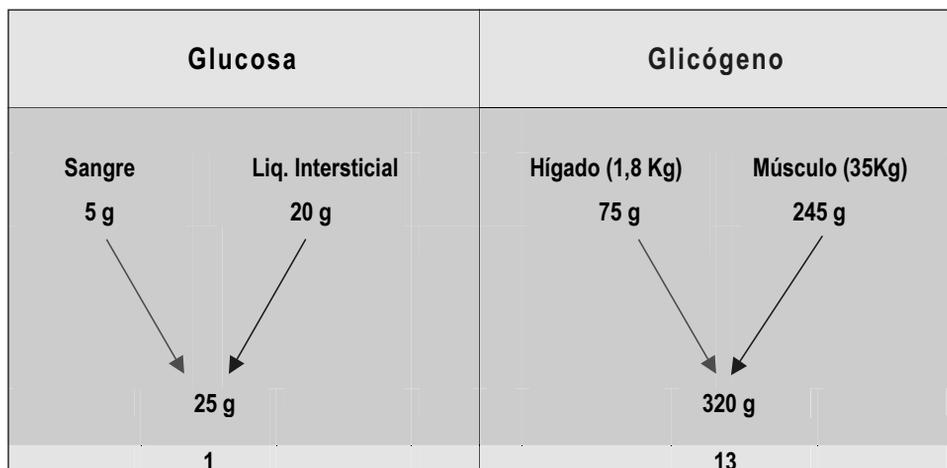
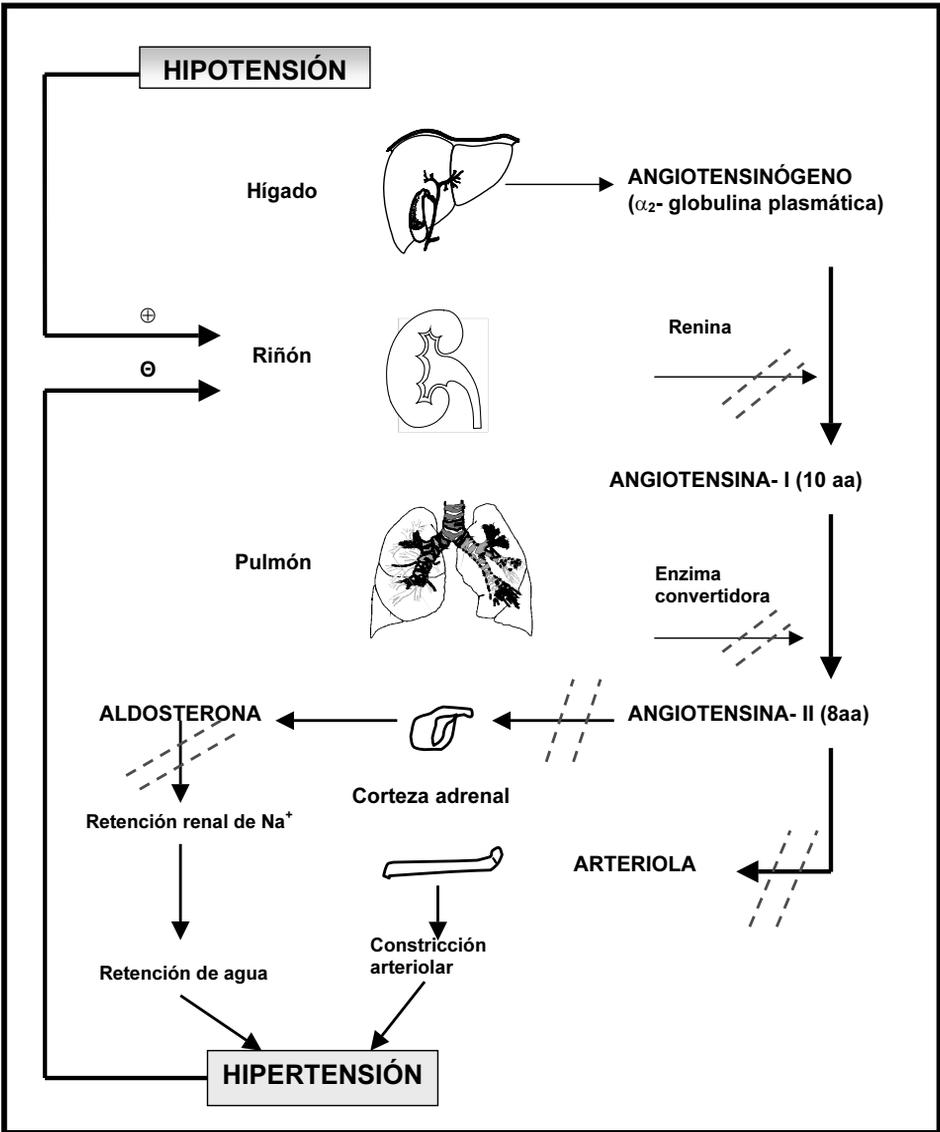


FIGURA 2. Reserva funcional y el sistema glicógeno-glucosa.



Posibilidad de intervención farmacológica

FIGURA 3. Regulación del volumen y presión sanguíneos.

Por otra parte, afecciones como el enfisema pulmonar y la insuficiencia cardíaca, son ejemplos clásicos de alteraciones de la reserva funcional orgánica, al igual que las enfermedades por depósito de glicógeno (glicogenosis), etc..

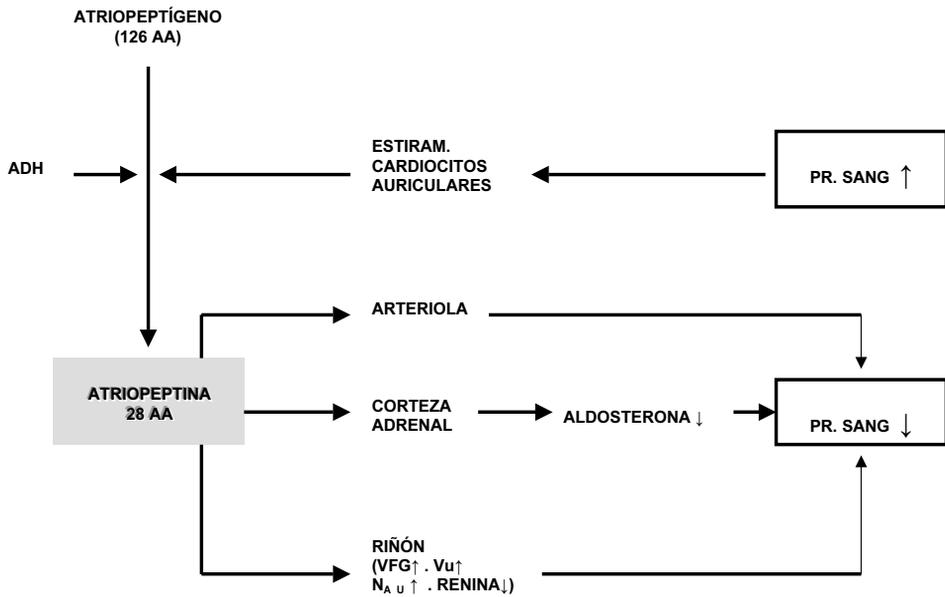


FIGURA 4. Control de la presión sanguínea por el sistema hormonal de la atriopeptina.

5. AUTORREGULACIÓN: ACOPLAMIENTO INFORMACIÓN - ACCIÓN

A fin de sobrevivir, todo organismo viviente debe acomodarse a los cambios que constantemente ocurren en el medio ambiente (exterior e interior). Para ello dispone de receptores externos (sensoriales) que lo comunican con el medio exterior y también de receptores celulares que permiten captar señales del medio interno (hormonas, neurotransmisores, antígenos, etc.). Mediante sistemas autorregulados el organismo logra un funcionamiento uniforme con respecto a los valores dados como norma, independizando así al sistema de las variables condiciones del medio ambiente.

Esto lo logra reajustando o llamando a la acción a las funciones especializadas con que contribuyen cada una de las células que forman el organismo.

El cuerpo humano trabaja, pues, en base a señales o mensajes (información) que son los que ponen en marcha los mecanismos de regulación, correlación e integración que llevan a desarrollar una función armónica y adecuada (acción). A nivel molecular de la vida hay, por lo tanto, dos elementos fundamentales: la información y la acción (función) las cuales posibilitan que el organismo sea un sistema autorregulado. La información, que indica el tipo y magnitud de la acción, la constituyen principalmente los sistemas genético, endocrino, nervioso e inmunitario, pilares de la unidad del ser pluricelular.

Tanto la información como la función encuentran su expresión a través de un tercer elemento esencial: la estructura la cual tiene también, en última instancia, una base molecular (cristalino del ojo, músculo, etc.).

6. LA INFORMACIÓN Y LOS MENSAJEROS

La naturaleza del mensaje o información, puede ser genética, metabólica o social (Fig. 5).

6.1. Mensajeros genéticos (DNA y RNA)

Llevan codificada su información en su correspondiente secuencia de bases purínicas y pirimidínicas, la cual se expresa a su vez en una secuencia específica de aminoácidos que van a constituir una proteína (estructural, funcional, etc.) El mensaje lineal del DNA se traduce al final en el mensaje o información tridimensional que es la proteína, con su admirable capacidad de cambiar conformacionalmente y, con ello, modular su actividad o función. En esto radica la potencialidad funcional y estructural contenida en el código genético, comparándose el DNA de las células diferenciada a una cinta perforada que está programada para delinear la actividad especializada de la célula. A fin de que este potencial específico pueda expresarse en sintonía con las demandas dinámicas del medio ambiente celular, las vías metabólicas que van desde el gen a la función deben estar en contacto con y ser receptivas a señales o mensajes extracelulares (mecanismos de inducción y represión enzimáticas).

Cuando estos mensajeros genéticos están alterados (mutaciones) se producen los clásicos ERRORES GENETICOS, causa de numerosas enfermedades hereditarias, que no son sino la expresión de mensajes anormales, insuficientes o excesivos.

6.2. Mensajeros metabólicos

Están directamente implicados en el control del metabolismo celular. Los hay no estrictos, es decir, que pueden no ser necesariamente moléculas destinadas a actuar sólo como mensajeros; es el caso de la conocida molécula de ATP, la cual, además de ser un informador alostérico que indica con sus niveles intracelulares altos o bajos que

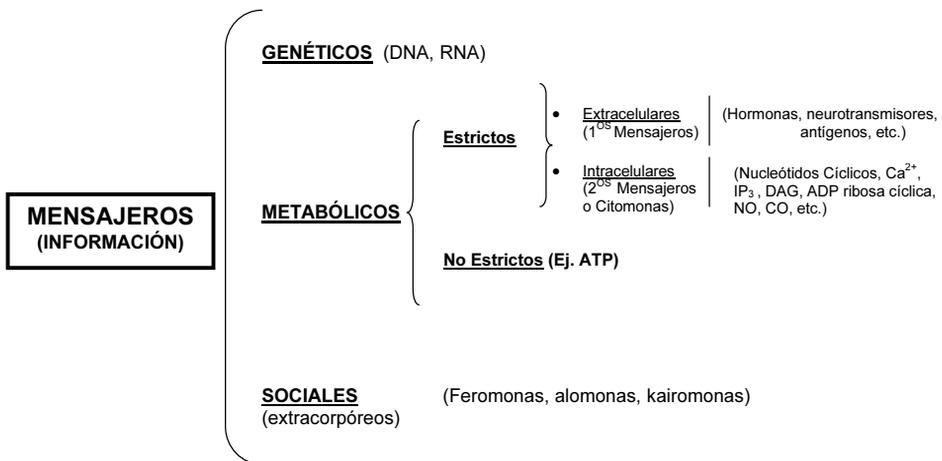


FIGURA 5. Los distintos tipos de mensajeros biológicos.

los niveles energéticos celulares son elevados o bajos, regulando así el metabolismo energético al modificar la actividad de enzimas claves, es también un aportador de bases para la síntesis de ácidos nucleicos.

Los llamados mensajeros estrictos actúan, en cambio, exclusivamente como mensajeros propiamente tales. Los hay de tipo extracelular que llevan su mensaje de una célula a otra. Es el caso de las hormonas, los neurotransmisores y los antígenos. Los de tipo intracelular, llamados también citomonas, actúan dentro de la célula y representan la «transducción» del mensaje extracelular (primer mensajero) en una información intracelular (segundo mensajero). Los nucleótidos cíclicos (AMP cíclico y GMP cíclico), el Ca^{2+} , el inositol trifosfato (IP3), el diacilglicerol (DAG), la ADP - ribosa cíclica y algunos péptidos pequeños producidos intracelularmente, son los mensajeros intracelulares más conocidos. Ultimamente, se ha incorporado el óxido nítrico (NO), activador de la guanilato ciclasa y, por tanto, capaz de regular el cGMP intracelular, como un importante mensajero que regula la función inmunitaria (macrófago) y la dilatación de los vasos sanguíneos y que sirve también como un fundamental mensajero tanto en el cerebro como en el sistema nervioso periférico. El monóxido de carbono (CO) es otro mensajero gaseoso capaz de regular los niveles intracelulares del cGMP.

6.3. Mensajeros sociales o extracorpóreos

Están ampliamente difundidos entre los insectos y otros animales y representan señales interespecies e intraespecies (entre dos o más individuos).

Las feromonas sexuales son las más conocidas. Un ejemplo es el ácido 9-cetodocenoico, atrayente sexual para los zánganos producido por una glándula de la cabeza de la abeja reina la cual produce también ácido 9-hidroxidocenoico como feromona de agregación de las abejas obreras en la colmena. Por otra parte las hormigas producen una sustancia, el metil 4-metilpirrol 2-carboxilato, de fuerte adhesividad al suelo, que sirve como feromona de marcaje o huella a ser seguida por las otras hormigas que van detrás.

Un caso especial de interacción bioquímica intraespecie, aunque no como atrayente, lo constituye en el ser humano la prostaglandina F2á (PG F2 á) del plasma seminal que, al ingresar al tracto genital femenino, produce contracciones de la musculatura lisa facilitando el avance de los espermios para fertilizar al óvulo.

La mayoría de los mensajes del mundo exterior se traducen en el lenguaje común de los sistemas nervioso y endocrino, siendo el cerebro el cuartel general de las comunicaciones y virtualmente el supervisor de todos los procesos vitales del organismo animal. El cerebro se comunica indirectamente con los tejidos vía hipotálamo y la hipófisis, que constituyen el centro de acoplamiento neuroendocrino, o más directamente a través de fibras nerviosas.

Tanto las hormonas como los neurotransmisores tienen funciones reguladoras esencialmente similares, por el papel doble (local o sistémico) de algunas catecolaminas (adrenalina y noradrenalina) y la existencia de células neurosecretoras que transducen señales nerviosas en señales hormonales. Tal es el caso de las células hipotalámicas

que reciben estímulos nerviosos y responden con la producción de neurohormonas o factores de liberación específicos que estimulan a las células de la adenohipófisis a producir, a su vez, hormonas específicas.

Los sistemas nervioso y endocrino constituyen, así, los relays centrales para la comunicación y regulación intracelular del organismo.

El acoplamiento de la información con la acción se basa en la modificación de los niveles de una o más actividades enzimáticas específicas de la célula. Las enzimas son los grandes «actores» celulares y, por su propiedad catalítica, representan sistemas de amplificación, además de ejecutar la mayor parte de las acciones celulares (desdoblamiento de reservas energéticas como el glicógeno y los triglicéridos, movimiento de iones y agua, contracción muscular, etc). Los sistemas de la coagulación sanguínea y del complemento, así como el del desdoblamiento del glicógeno, son ejemplos clásicos de cascadas enzimáticas amplificadoras de una información que se traduce en una acción o función específica.

Ultimamente comienza a perfilarse una nueva perspectiva, la de la generación intratisular de mensajeros de información tradicionalmente considerados sólo de acción sistémica. Así, hoy sabemos que el corazón es capaz de producir angiotensina-2 e incluso aldosterona. Esto abre nuevos desafíos en la interpretación de la función y regulación de la información sistémica e intratisular de los mensajeros.

Por último, es bueno reflexionar sobre el hecho de que el organismo humano es un sistema complejo de procesamiento de información y que no es la materialidad del mensaje sino su forma (conformación espacial) y organización lo esencial: forma no sustancia.

Como bien hacía notar E. Schrödinger en sus estimulantes conferencias del University College de Dublín, en febrero de 1950, del ciclo «La Ciencia como elemento del Humanismo», la forma y no la sustancia es el concepto fundamental en Biología. Lo que es permanente en las asociaciones de partículas finales de la materia, átomos y moléculas o sus agregados, es su forma y su organización que da la identidad a objetos, órganos, etc. Pura forma, nada sino forma. Cabe recordar aquí el ejemplo que daba E. Schrödinger del pisapapeles metálico de su padre, el cual representaba un perro gran danés: si se fundía y adoptaba otra forma, sin perder ni cambiar su constituyente material, la misma materia pasaba a representar otro estímulo visual y asociativo completamente diferente.

Espacio y tiempo (temporalidad del fenómeno) son consideraciones de gran relevancia fisiológica y patológica. El organismo humano es más que la simple suma de sus partes y ello por las relaciones y niveles de regulación e interacción entre ellas. El ser humano es, además, un ser tridimensional: orgánico, psíquico y espiritual (valórico - trascendente).

7. LOS TRES ELEMENTOS UNIVERSALES DE LA INFORMACIÓN BIOLÓGICA: RECEPTORES, TRANSDUCTORES Y AMPLIFICADORES

Así como existen universales bioquímicos, es decir, propiedades, sistemas y principios bioquímicos aplicables a todas las formas de vida, que hacen más lógico y predecible el estudio de los procesos vitales (coenzimas, ATP, macromoléculas, vías metabólicas como la vía glicolítica, ciclo de krebs, vía de las pentosas, etc.), también podemos visualizar algunos elementos universales o comunes en todos los sistemas de información biológica. Ellos son los siguientes:

Receptor (R), Transductor (T) y Amplificador (A).

Los receptores son moléculas proteicasceptoras específicas de los mensajeros y constituyen el principal mecanismo a través del cual producen sus efectos la mayoría de los fármacos.

El receptor es un elemento bifuncional que actúa como un discriminador para detectar una determinada señal reguladora específica, ya sea ésta un ligando soluble o un componente de otra superficie celular. Además, al entrar el ligando, el receptor sufre un cambio conformacional (espacial), el que sirve para iniciar la respuesta celular al posibilitar su unión al elemento trasductor, el cual tiene la misión de traducir la actividad de unión del receptor en una segunda señal apropiada mediante el amplificador (efector), el que va a generar, en forma amplificada por ser un sistema enzimático, un segundo mensajero intracelular.

En muchos sistemas de reconocimiento de hormonas polipeptídicas y neurotransmisores este componente amplificador es la enzima adenilato ciclasa que genera el segundo mensajero AMPcíclico. Se produce así un flujo de información de un tipo particular; de acuerdo con el tipo de célula diferenciada, la induce a realizar su función específica, principalmente contracción, secreción o un cambio en un proceso específico metabólico o de transporte, que sirve a las funciones del organismo.

Así, el AMP cíclico, al activar a una proteína kinasa intracelular, modificará por fosforilación la actividad de diferentes sistemas enzimáticos, activando a algunos (por ej.: glicógeno fosforilasa, triglicérido lipasa, etc.) e inhibiendo a otros (glicógeno sintetasa, piruvato kinasa, etc.)

7.1. Tipos de receptores y sus elementos asociados

La Fig. 6 esquematiza las principales modalidades de entrada de señales a las células

Hay diferentes tipos de receptores (Fig. 7):

1) Los directamente asociados a canales iónicos, principalmente para neurotransmisores relacionados con la neurotransmisión sináptica rápida (mseg). Por ejemplo, el receptor nicotínico de la acetilcolina.

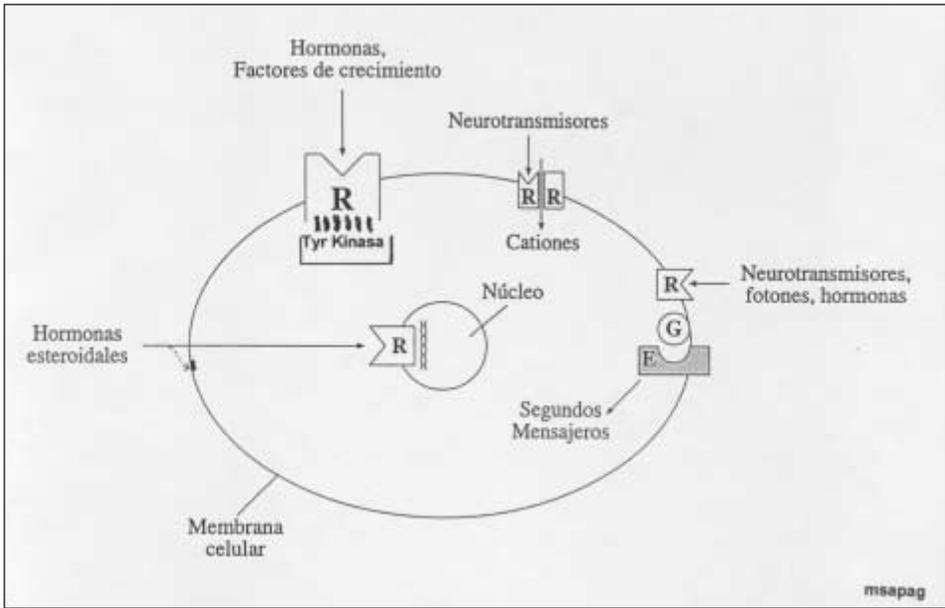


FIGURA 6. Modalidades de entrada de señales a las células.

2) Los asociados a proteínas G transductoras de carácter trimérico (á,â,ã), de los cuales hay varios tipos. Así la G_s y G_i producen, respectivamente, activación e inhibición de la adenilato ciclasa (su amplificador) aumentando o disminuyendo la producción del segundo mensajero AMP cíclico a partir de ATP. Estas proteínas G_s y G_i no sólo son de gran importancia fisiológica, sino que permiten, además, explicar los efectos patológicos de toxinas como la del cólera, que al activar por ADP-ribosilación a la proteína G_s de las células epiteliales intestinales, inhibiendo su actividad GTP

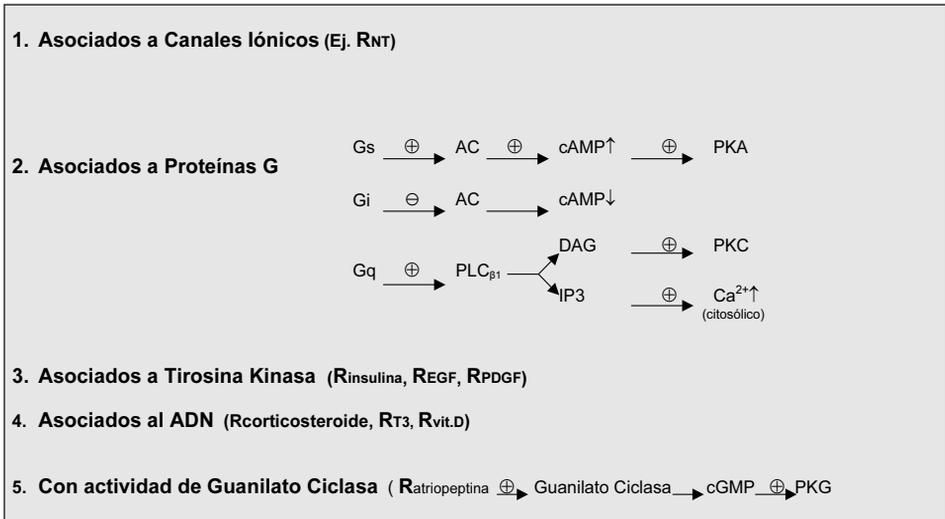


FIGURA 7. Tipos de receptores.

ásica intrínseca, produce un gran aumento del nivel intracelular de AMP cíclico, lo que hace salir Na^+ al lumen intestinal y con ello una gran cantidad de agua, produciendo la diarrea. La toxina de la tos convulsiva o ferina (*Bordetella pertussis*) al ADP-ribosilar a la proteína Gi de macrófagos y polimorfonucleares la inactiva y con ello se produce una mayor actividad de adenilato ciclasa que la basal, subiendo el nivel intracelular de AMP cíclico, lo que hace disminuir la actividad fagocítica de estas células defensivas del organismo, el cual queda expuesto así a otras infecciones y a una prolongación del estado patológico.

La proteína transductora Gq activa, en cambio, a la enzima amplificadora fosfolipasa C la cual genera diacilglicerol (DAG) e inositol trifosfato (IP3), como segundos mensajeros, a partir de fosfoinosítidos (PI).

El IP3 se fija a la membrana del retículo endoplásmico, abriendo los canales del calcio y aumentando en 10-100 veces la concentración del Ca^{2+} citosólico. Esto puede producir contracción del músculo liso, aumento de secreción exocrina o de liberación de una hormona o neurotransmisor, etc., según el caso.

El DAG, por otra parte, es capaz de activar o regular a la proteína quinasa C (PKC) de la cual hay más de 10 tipos, que participan en muchas funciones celulares (transporte de iones, liberación de hormonas y neurotransmisores, inflamación, contracción músculo liso, promoción de tumores, etc.).

La Fig. 8 muestra la vinculación de diversos receptores con las proteínas transductoras Gs, Gi, Gq y el aumento o disminución de los correspondientes segundos mensajeros.

La variedad de proteínas G reside en que sus subunidades á son diferentes.

3) Receptores asociados a tirosina quinasa la cual al activarse origina una autofosforilación de residuos tirosina dando lugar a la activación de vías en las que están implicadas proteínas quinasas en forma secuencial y amplificadora.

Los receptores de insulina y de algunos factores de crecimiento (EGF, PDGF, etc.) son ejemplos de este tipo de receptores (la transducción de la respuesta lleva minutos)

Los tres diferentes sistemas anteriores de transducción por proteínas quinasas mantienen entre sí una permanente y activa interacción («conversación cruzada»), como se muestra en la Fig. 9 para los tres correspondientes tipos de receptores descritos.

4) Receptores asociados al ADN. Están localizados dentro de las células y una vez que sus agonistas específicos (corticosteroides, hormona tiroidea, ácido retinoico, vitamina D), entran al núcleo celular y se fijan a su receptor, el complejo resultante es capaz de fijarse a secuencias específicas del ADN provocando la expresión de genes específicos con aumento o disminución de las síntesis de diversas proteínas. El proceso es muy lento (horas).

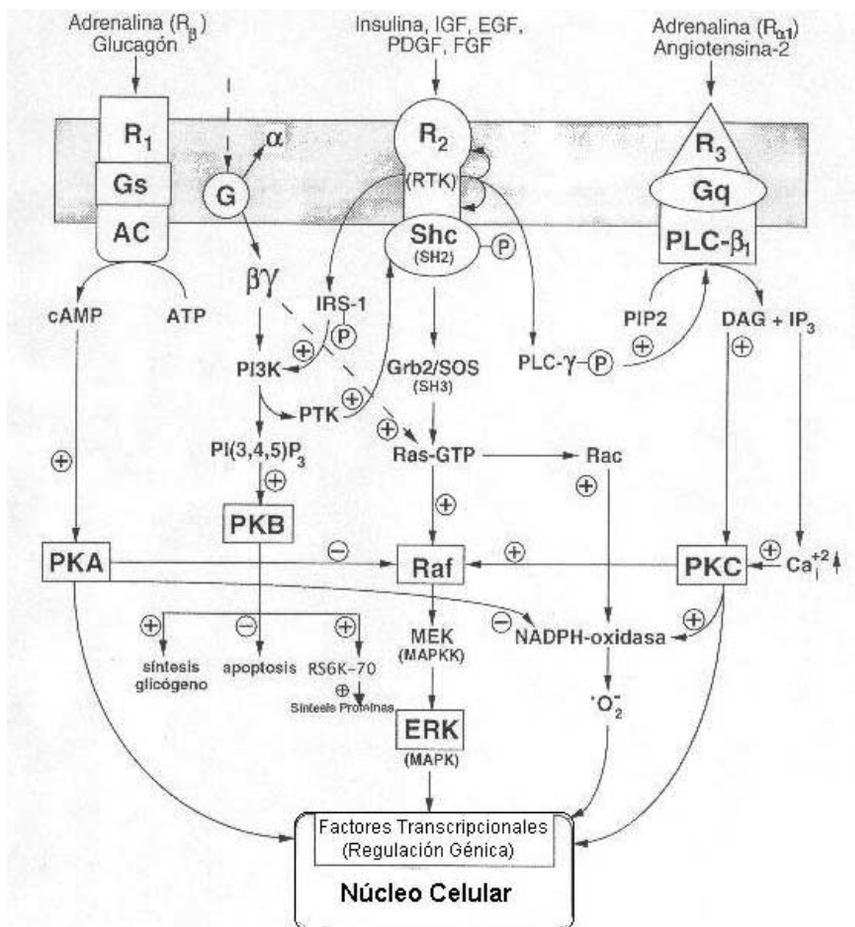
5) Existen, también, receptores con actividad de guanilato ciclasa transmembrana que cataliza la conversión de GTP en cGMP; este último activa una proteína quinasa G (PKG) la que fosforila proteínas contractíles y canales iónicos. El receptor del

RECEPTOR	2° MENSAJERO	
	cAMP	IP ₃ / Ca ²⁺
β_(1,2)-adrenérgico Gs V ₂ (vasopresina) (riñón) D ₁ (dopamina) A ₂ (adenosina) H ₂ (serotonina) Glucagón, ACTH, TSH, PTH, CRH, Secretina, VIP, etc.	↑	
α₂ adrenérgico Gi A ₁ M ₂ (acetilcolina) SRIF (somatostatina) Endorfinas	↓	
α₂ adrenérgico Gp V ₁ (hígado) D ₂ H ₁ (músculo liso) HT ₁ M ₁ Angiotensina II Colecistokinina/Pancreozimina Gastrina, Trombina, etc.		↑

FIGURA 8. Vinculación de diversos receptores con sus proteínas transductoras G y las variaciones de sus correspondientes.

péptido natriurético auricular (atriopeptina) exhibe actividad guanilato ciclasa transmembrana. En cambio se genera actividad guanilato ciclasa citoplasmática cuando el péptido bradiquinina activa a los receptores de la membrana de las células endoteliales generando óxido nítrico (NO) (por activación de la NO sintetasa) el cual, actuando como segundo mensajero, activa a la guanilato ciclasa intracelular generando cGMP que activa a la PKG relajando el músculo de arterias y venas. Esto lleva a una caída tanto de la presión venosa central como de la presión arterial, sin provocar una variación apreciable del gasto cardíaco. El nitroprusiato sódico es un vasodilatador nitrogenado que relaja el músculo liso de arterias y venas mediante un aumento de la producción de cGMP. Se emplea en el tratamiento de la angina coronaria e hipertensión.

La Fig. 10 proporciona una visión integrada de la transducción de señales biológicas en el sistema Estructura - Información - Función.



ERK= extracellular regulated kinase
 MEK= mitogen and extracellular signal regulated kinase
 SH2= Src homology domain

FIGURA 9. Conversación Cruzada en los Sistemas de Transducción por Proteínas Kinasas.

7.2. Sistemas uni y bidireccionales de control

En general, la respuesta de la mayoría de los tejidos que poseen las dos clases principales de receptores, los que producen cambios en el cAMP o en el Ca^{2+} citosólico, pueden dividirse en 2 tipos:

- a) Sistemas unidireccionales de control - (hígado, tejido adiposo).

En las dos clases de receptores descritos (los que producen cAMP y los que favorecen el recambio de PI) no interactúan unos con otros, sino que funcionan independientemente. Así, en los hepatocitos, el recambio de PI provocado por estimuladores α -adrenérgicos, no es bloqueado por estimuladores β -adrenérgicos, glucagón o dibutil AMP cíclico (estimuladores que provocan glicogenólisis hepática)

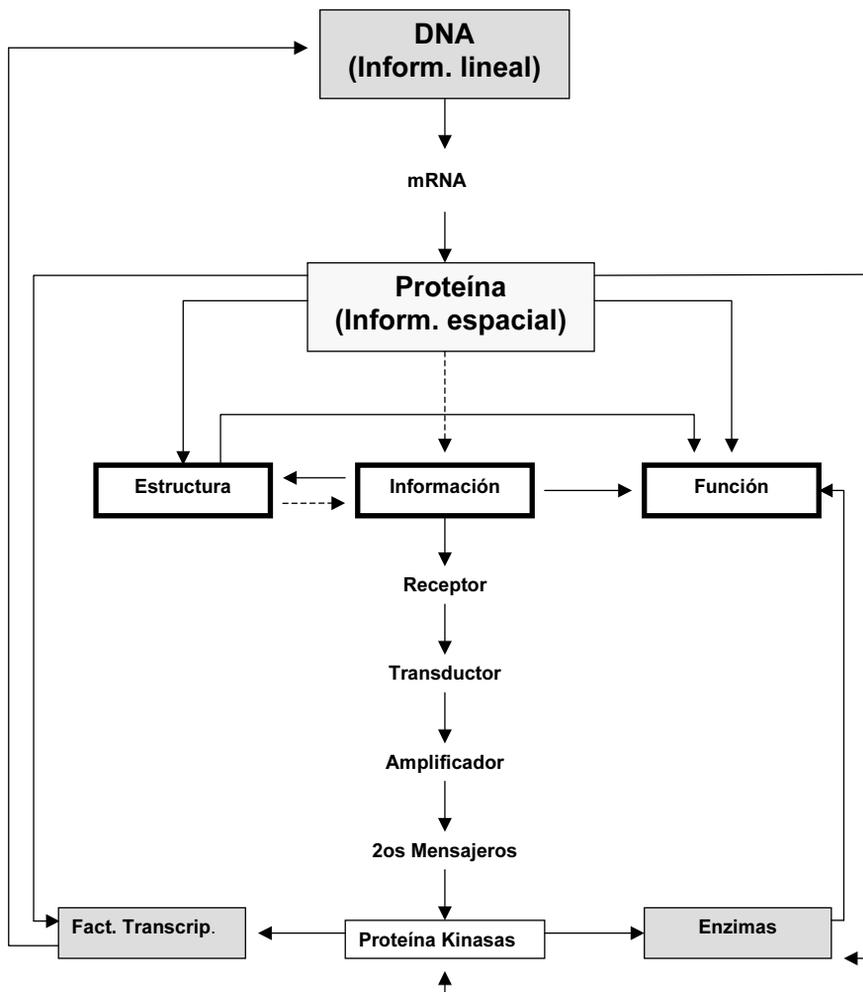


FIGURA 10. *Modelo integrativo de transducción de señales biológicas en el sistema estructura-información-función.*

b) Sistemas bidireccionales de control: (plaquetas, linfocitos, polimorfonucleares, tejido muscular liso).

En ellos los receptores que inducen recambio de fosfoinosítidos promueven la activación de funciones celulares y proliferación y, en cambio, los receptores que producen cAMP habitualmente antagonizan dicha acción. Así, en los polimorfonucleares la fagocitosis y la quimiotaxis se intensifican al aumentar el Ca^{2+} citosólico y disminuyen o se contrarrestan por aumento del cAMP.

En el músculo liso el Ca^{2+} favorece la contracción y el cAMP la relajación. La degranulación y liberación de histamina en células cebadas aumentan con el aumento del Ca^{2+} y se anulan con el alza del cAMP, fenómeno de gran importancia para el tratamiento de la crisis asmática (Fig. 11).

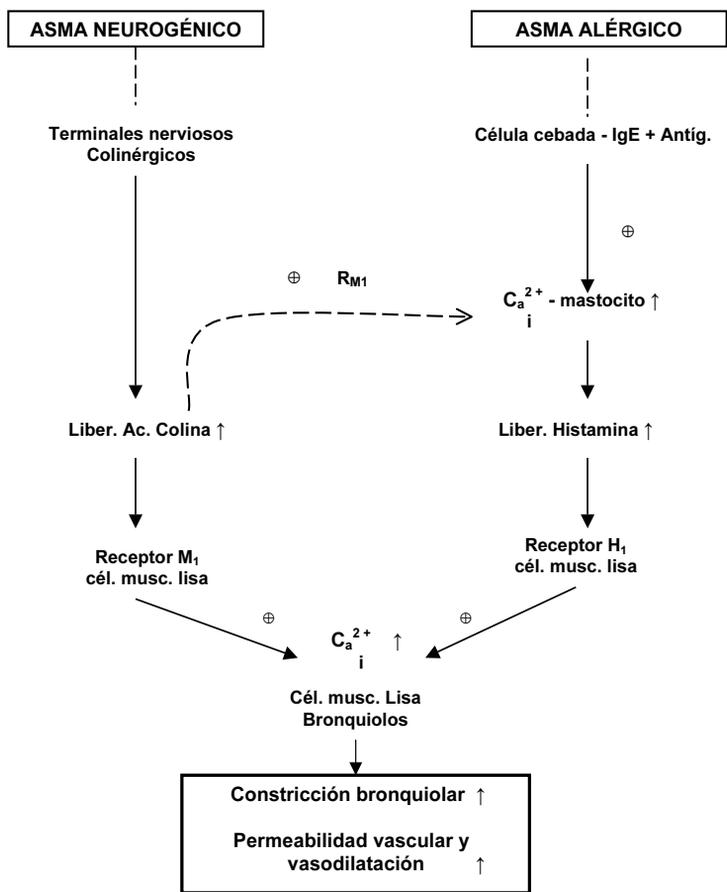


FIGURA 11. *Mecanismos generadores de la reacción asmática.*

También un manejo adecuado de los niveles de cAMP y de Ca²⁺ en el útero (músculo liso) constituye la base de una terapia tocolítica racional en los casos en que se requiere retrasar o acelerar el parto.

El Ca²⁺ al unirse a la proteína aceptora del mismo, la calmodulina, (CaM), forma el complejo Ca²⁺- CaM, capaz de regular la actividad de numerosas enzimas celulares. Entre ellas a la fosfodiesterasa que degrada al AMP cíclico, la cual se activa haciendo bajar los niveles intracelulares de cAMP. Así, el Ca²⁺ regula e impide, en algunos sistemas, la acción del AMP cíclico. Puede observarse que tanto el AMP cíclico como el Ca²⁺ tienen proteínas receptoras mediadoras para su acción (la subunidad reguladora R de la proteína quinasa A y la calmodulina, respectivamente).

El hecho de que el Ca²⁺ al unirse a la calmodulina active a la fosfodiesterasa del AMP cíclico que degrada a este nucleótido cíclico haciendo disminuir sus niveles y con ello modificando los esquemas de fosforilación-desfosforilación de proteínas y particularmente enzimas, unifica la acción de los grandes mediadores, (Ca²⁺/ cAMP) los que intervendrían regulando el gran sistema universal de control de la actividad

celular basado en la modificación covalente de proteínas por fosforilación-desfosforilación (proteínas kinasas-proteínas fosfatasa).

Puede observarse que la información, ya sea por primer mensajero (hormona, etc.) o por un segundo mensajero (cAMP, Ca^{2+} , IP_3 , etc.), decursa utilizando tres elementos o mecanismo básicos receptor-transductor-amplificador que pueden utilizarse repetida y secuencialmente en el acoplamiento del eje información-acción (información-respuesta), lo que lleva a una alteración de la conducta celular. Igualmente, hay que mencionar el proceso o mecanismo de terminación del mensaje, ya sea dentro de la célula y/o en su sitio de generación (por ej. disociación del ligando del receptor, degradación del cAMP por la fosfodiesterasa, recaptura del Ca^{2+} citosólico por los organelos subcelulares, etc.)

Es habitual que la regulación génica se haga a través de proteínas kinasas que modulan a factores transcripcionales, los que a su vez determinarán la expresión o no expresión de genes funcionales o reguladores. Esto se hace a través de cascadas de fosforilaciones en las que interactúan diferentes proteínas kinasas (ser/thr-kinasas y tirosinas kinasas) y proteínas de pre oncogenes (por ej. Ras y Raf-1) que activan kinasas como la MAP-kinasas (MAP=proteínas activadas por mitógeno) (Fig. 9 y 10).

Por último hay que señalar los mecanismos de regulación del número de receptores, de gran importancia en patología, farmacología y terapéutica. Así, en los diabético adultos obesos tipo 2 hay, junto con un nivel más bien alto de insulina plasmática, una clara disminución en el número de receptores para la hormona, observándose también en los prediabéticos una reducción en la capacidad de ligar insulina, aún cuando el nivel de ésta es normal. Restringiendo la ingesta calórica en los pacientes diabéticos maduros obesos, se logra bajar la concentración de insulina, haciendo subir así el número de receptores. Hoy se sabe que los niveles circulantes de numerosas hormonas regulan el número de sus propios receptores (niveles altos de la hormona hacen bajar el número de los receptores, fenómeno conocido como «Regulación hacia abajo» o «down regulation»). Además de este tipo de «regulación homóloga» existe la «regulación heteróloga» en que el número de receptores para una hormona es regulado por los niveles de otra hormona. Así, por ejemplo, las hormonas tiroideas hacen subir el número de receptores para adrenalina y glucagón en hígado y corazón, lo cual explica el descenso del glicógeno tisular y los trastornos cardiovasculares en los hipertiroideos, así como la mayor predisposición a daño hepático por acción de hepatotóxicos (CCI4, etc.). Esto abre un amplio campo en el estudio de las interacciones endocrinas normales y patológicas.

8. LOS DOS GRANDES MECANISMOS UNIVERSALES PARA LA ACCIÓN: CAMBIO CONFORMACIONAL Y MODIFICACIÓN COVALENTE DE PROTEÍNAS

Al analizar las numerosas acciones o funciones realizadas por los diferentes tipos de células del organismo, podemos apreciar que la naturaleza no es pródiga en mecanismos para la acción sino más bien en las moléculas que intervienen en ellas y que estos mecanismos pueden resumirse, en general, en dos, los cuales utilizan a las proteínas (enzimas, etc.) como elementos básicos (Fig.12):

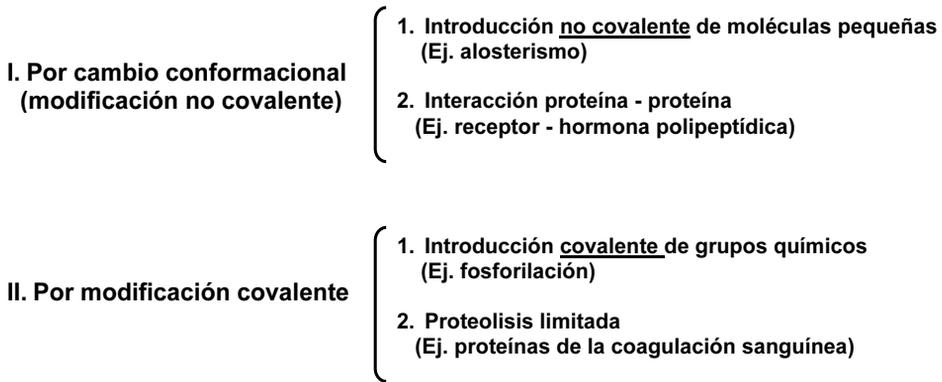


FIGURA 12. *Los dos grandes mecanismos universales para la acción de las proteínas.*

1. Por cambios conformacionales (modificación no covalente).
2. Por modificación covalente de proteínas.

8.1. Mecanismo por cambios conformacionales de proteínas (modificación no covalente)

Este representa uno de los grandes mecanismos de la naturaleza, pues se consigue modificar o modular la actividad catalítica de una enzima, o las propiedades de alguna otra proteína funcional, de manera rápida y reversible, sin gasto apreciable de energía, a través del desplazamiento en el espacio de grupos sustituyentes de la molécula, sin ruptura de uniones o enlaces covalentes. Es decir, que la actividad de la proteína aumenta o disminuye por la existencia de diferentes conformaciones a las cuales corresponden diferentes niveles de actividad. Este mecanismo universal tiene dos grandes modalidades:

- a) Por introducción no covalente de una o más moléculas pequeñas en la proteína,
 y b) Por interacción proteína-proteína.

a) Por introducción no covalente de una o más moléculas pequeñas (de bajo peso molecular) en la proteína. Tal es el caso de la regulación o modulación alostérica (alosterismo), de gran importancia en el control molecular dinámico del metabolismo celular, particularmente de vías metabólicas de varias etapas, al acelerar o retardar algunas reacciones determinadas según las condiciones metabólicas. Un ejemplo lo constituye la regulación de la enzima fosfofructokinasa, la cual es activada por AMP y ADP e inhibida por ATP, regulándose así la vía glicolítica, y el nivel energético intracelular.

La importancia médica de todo esto se aprecia fácilmente en el caso de la anoxia tisular producida en varias circunstancias, como ocurre en el infarto del miocardio, en que al faltar el oxígeno se intensifica la vía glicolítica para poder generar ATP, aunque con mucho menor rendimiento que si funcionara la cadena respiratoria acoplada a la fosforilación oxidativa.

También es ilustrativo el cambio conformacional con aumento de la estructura α -hélix de la calmodulina al aceptar Ca^{2+} , activándose, como ya hemos mencionado anteriormente.

Otro ejemplo de cambio conformacional por moléculas de bajo peso molecular lo constituye la acción del 2,3 difosfoglicerato (2,3 DPG) en glóbulo rojo, el cual al interactuar con la hemoglobina oxigenada le permite a ésta entregar el oxígeno a los tejidos. Existen numerosas situaciones patológicas, especialmente de naturaleza genética, en que al no producirse suficiente 2,3 DPG se originan trastornos en el aporte de oxígeno con anemia hipoxia tisular. También los fenómenos de inducción y represión a nivel genético están, en el fondo, controlados por mecanismo alostéricos a través de la unión del inductor a la proteína represora desactivándola, o la unión de un correpressor a la proteína represora, activándola.

b) Por interacción proteína-proteína. Esta segunda modalidad de modificación no covalente con cambio conformacional, está ampliamente representada en los mecanismos de regulación químico-fisiológica, tales como la interacción de una hormona polipeptídica (glucagón, etc.) con su receptor, la interacción de la proteína reguladora Gs con la adenilato ciclasa o la de la subunidad catalítica (C) de la proteína kinasa del AMP cíclico con su subunidad reguladora (R) a que ya hemos hecho mención.

Es frecuente en la regulación metabólica la activación de enzimas por asociación-disociación de las subunidades polipeptídicas que comprenden un estado oligomérico (formado por varios polipéptidos), que es casi siempre la forma activa (Ej. glicógeno fosforilasa). De gran interés en Medicina es la comprensión de este mecanismo universal en los sistemas naturales de prevención de las actividades proteolíticas excesivas en sistemas enzimáticos amplificadores, entre los que podemos citar: El inhibidor pancreático de la tripsina, una proteína pequeña de PM 6.500 que se une específicamente al sitio activo de la tripsina (imitando al sustrato) bloqueándola e impidiendo que cualquier traza libre de tripsina activada que pueda estar presente en los gránulos de almacenamiento del zimógeno (tripsinógeno) destruya al propio páncreas y sus vasos sanguíneos, anormalidad que ocurre en los casos de pancreatitis aguda.

Otro ejemplos lo constituyen *el inhibidor de la C_1 esterasa del complemento ($C_1\text{INH}$) y la antitrombina III*.

8.2. Mecanismo por modificación covalente de proteínas

La modificación covalente significa que la proteína experimenta un cambio en su función en virtud de un nuevo enlace covalente (o ruptura de uno preexistente) de un grupo químico a una o más cadenas laterales aminoácidas, mediante una proteína kinasa específica. Frecuentemente el grupo es el fosfato y la cadena es de la serina o de la treonina. También existen tirosina-kinasas que fosforilan en tirosinas.

La conversiones de los zimógenos en enzimas activas son también representativas de este principio.

(Zimógeno \rightarrow proteína activa + fragmentos peptídicos).

Este universal mecanismo de regulación presenta, pues, dos grandes modalidades;

a) Por introducción covalente de grupos químicos en la proteína,

b) Por proteolisis limitada.

a) *Introducción covalente de grupos químicos en la proteína.*

Es un sistema reversible que requiere de una enzima que introduce el grupo modificador y otra que lo quita volviendo el sistema a la situación original.

Son numerosas las variantes (Fig. 13), siendo la más frecuente la de fosforilación-desfosforilación. Juega un papel muy significativo en la regulación aguda del metabolismo, constituyendo una de las bases moleculares de la acción hormonal.

Es interesante destacar la relación de este mecanismo con el de cambio conformacional señalado antes, pues muchas veces la modificación covalente va asociada a un cambio en la conformación de la proteína intacta.

1. **Fosforilación** (control actividad enzimática, factores transcripcionales, etc.)
2. **Metilación**, acetilación (cromatina, proteínas contráctiles, etc.)
3. **Hidroxilación** (en Prolina y Lisina: colágeno)
4. **Carboximetilación** (espermios, proceso secreción de Neurotransmisores)
5. **γ - carboxilación** (Glu \rightarrow Gla) (Factores de la coagulación, etc.)
6. **Glicación** (no enzimática) **glicosilación** (enzimática)
7. **Lipidación** [miristoilación y prenilación (farnesilación y geranilación): Tráfico subcelular]
8. **ADP-ribosilación** (acción de toxinas, regulación expresión génica, etc.)
9. **Ubiquitinación** (sistema ubiquitina- proteosoma para la degradación de proteínas alteradas)

(Gla= ácido γ -carboxiglutámico)

FIGURA 13. *Modificación covalente de proteínas.*

La fosforilación es un medio de sobreimponer el efecto de un estímulo extracelular (hormona, neurotransmisor) sobre el estado metabólico intracelular de esa misma célula, el cual está en parte regulado alostéricamente por metabolitos intracelulares (ATP, AMP, etc.).

Recientemente L. Wells ha demostrado que la introducción covalente del grupo β -N-acetilglucosamina O-unido (O-Glc Nac), bloquea la fosforilación (O-PO₄) de algunas proteínas citoplasmáticas y nucleares lo que representaría una importante modificación reguladora de las cascadas de transducción de señales. Este bloqueo transiente podría ser de gran relevancia en muchos procesos celulares básicos y patológicos.

Otras modalidades de introducción covalente de grupos químicos en las proteínas son las señaladas en la Fig. 13.

b) *Proteolisis limitada*

La iniciación y regulación de funciones biológicas por proteolisis es un mecanismo ampliamente difundido en los seres vivos. Se trata de un proceso irreversible, altamente específico, que convierte una proteína precursora en una forma biológicamente activa. El mecanismo se usa para regular un amplio rango de procesos en células eucarióticas, incluyendo no sólo la digestión, presión y coagulación sanguíneas y defensa (sistema del complemento) sino también el procesamiento de una serie de hormonas peptídicas y la síntesis del tejido conjuntivo. Ya hemos considerado algunos aspectos relacionados con el control de la actividad proteolítica misma en el acápite relativo a la interacción proteína-proteína. Un ejemplo de gran interés relacionado con el procesamiento de hormonas peptídicas es la producción de ACTH y endorfinas a partir de su propia proteína precursora, la pro-opiomelanocorticotropina (POMC), en las células de la adenohipófisis, en respuesta al factor hipotalámico liberador de corticotropina (CRF, un péptido de 41 aminoácidos).

8.3. Control alostérico versus control covalente: su significado funcional

La respuesta a la natural interrogante de por qué los organismos han desarrollado un sistema dual para regular la actividad de una misma enzima (Ej. fosforilasa kinasa, glicógeno fosforilasa, etc.) es la siguiente: el control alostérico refleja primariamente las condiciones intracelulares (Ej.: carga energética: niveles de AMP, ADP, ATP). En cambio el control covalente por fosforilación/desfosforilación de la enzima regulada responderá primariamente a señales externas o extracelulares (Ej. control de la glicemia por control del metabolismo del glicógeno hepático por hormonas).

La otra interrogante es ¿por qué la modificación covalente no es catalizada por una sola enzima en lugar de varias enzimas que actúan sucesivamente una sobre otra en una reacción en cascada? ¿Por qué se requiere una serie tan complicada de reacciones? (Ej.: degradación del glicógeno). En este caso la respuesta es triple:

- a) Porque se produce una considerable amplificación de la señal original por una secuencial activación de enzimas (Ej.: una sola molécula de glucagón lleva a la degradación de millones de moléculas de glicógeno, vía adenilato ciclasa? PKA? fosforilasa kinasa? glicógeno fosforilasa).

- b) Estas reacciones en cascada poseen funciones pleiotrópicas, es decir, que cada una de las enzimas reguladoras implicadas puede afectar a varias enzimas o proteínas de otras vías metabólicas en un proceso de integración de la regulación metabólica. Ej. la PKA al ser activada por AMP cíclico actúa no sólo en el metabolismo de los hidratos de carbono, sino también en el de los lípidos (vía triglicérido lipasa sensible a hormona). Igualmente la PKA y la fosforilasa kinasa actúan tanto sobre la glicógeno fosforilasa (activándola) como sobre la glicógeno sintetasa (inhibiéndola), impidiendo así un «ciclo inútil» con malgasto de ATP.
- c) Porque sería imposible almacenar en una sola proteína toda la información necesaria para estas múltiples interacciones (Por ej. la fosforilasa sola posee varios sitios para sus sustratos, cofactores y reguladores alostéricos, etc.) Justamente por ello, además, cada una de las enzimas reguladoras está constituida por diferentes subunidades, cada una portando el complemento de información que necesita para realizar su función característica.

9. LOS CUATRO PILARES DE LA UNIDAD DEL SER PLURICELULAR: SISTEMAS GENETICO, ENDOCRINO, NERVIOSO E INMUNITARIO. PROYECCIONES EN PATOLOGIA

Ya habíamos señalado anteriormente que la información y la acción son los elementos fundamentales, a nivel molecular de la vida, para posibilita la autorregulación del organismo constituyendo los sistemas genético, endocrino, nervioso e inmunitario los cuatro pilares o vías de información que dan la unidad de acción del ser pluricelular. Todos los mecanismos analizados anteriormente intervienen en estos cuatro sistemas en forma preponderante y con grandes proyecciones en Fisiopatología.

Así, la disfunción genética de la proteína Gs es la base de la alteración molecular de una endocrinopatía como es el pseudohipoparatiroidismo en que, a pesar de la capacidad de producción normal de parathormona, hay hipocalcemia debido a la insuficiencia de transducción del mensaje hormonal a la adenilato ciclasa en el hueso (bajan los niveles de AMP cíclico intracelular). Por otra parte en la esquizofrenia, en la cual se reconoce una participación genética, se ha postulado una hiperactividad de las vías dopaminérgicas que van a la región mesolímbica y núcleo accumbens del cerebro.

El tratamiento con flufenazina, fármaco bloqueador de los receptores dopaminérgicos, logra una significativa mejoría en muchos de estos pacientes. Se ha descrito muy recientemente una mayor activación de la adenilato ciclasa en el núcleo accumbens de pacientes esquizofrénicos, y ello parece deberse a una afinidad aumentada de la proteína Gs por el GTP al acoplarse el neurotransmisor dopamina a sus receptores. También existen evidencias de distribuciones bimodales de las densidades de receptores para dopamina en los cerebros de esquizofrénicos, todo lo cual apunta a categorías o tipos moleculares distintos de esquizofrenia, lo cual permitiría con el tiempo una terapia más racional.

En cuanto al sistema inmunitario, ya hemos analizado el problema de la capacidad defensiva disminuida en el macrófago y granulocitos por la toxina de la Bordetella

pertusis (tos convulsiva), la que, al inactivar a la proteína G_i , hace aumentar los niveles intracelulares de AMP cíclico disminuyendo así la actividad fagocítica y quimiotáctica de esas células. Anteriormente mencionamos, también, que en el asma alérgico, al interactuar el alérgeno con la IgE de la superficie de los mastocitos (células cebadas) del árbol respiratorio, los hace liberar histamina, la que actúa sobre los receptores H_1 de las células musculares lisas bronquiales, aumentando el Ca^{2+} citosólico (vía formación de IP_3 y salida de Ca^{2+} del retículo endoplásmico al citosol) y produciéndose la contracción de la musculatura bronquial que dificulta el paso del aire.

Un proceso análogo, con aumento del Ca^{2+} en la célula muscular lisa bronquial y su consiguiente contracción, tiene lugar en el asma de origen neurogénico pero en este caso es la liberación aumentada de acetilcolina en los terminales nerviosos colinérgicos la que inicia la respuesta anormal. (Fig. 11)

10. LAS MOLÉCULAS BIOINTEGRADORAS

En los últimos años hemos propuesto, en base a algunos ejemplos que la evolución ha desarrollado biomoléculas informadoras que permiten, en determinadas situaciones fisiológicas de particular demanda (estrés, régimen impulsional, etc.), una integración de todo el organismo para responder adecuada y coordinadamente a los requerimientos de esas situaciones. Hemos denominada biointegradoras a las moléculas que cumplen dicha función. Entre ellos tenemos la adrenalina, descargada por la médula adrenal en la reacción de alarma, la proopiomelanocorticotropina (POMC), producida por la adenohipófisis en el lóbulo anterior de la hipófisis bajo la acción del factor hipotalámico liberador de ACTH (CRF), y la interleukina-1 o pirógeno/leucocítico, producida por el macrófago activado.

10.1. La adrenalina. La Fig. 14 muestra sus efectos coordinados, en la reacción de alarma, en numerosos tejidos y órganos de la economía, mediados por los segundos mensajeros transductores cAMP y Ca^{2+} según el tipo de receptor adrenérgico que predomina en cada tejido.

Puede observarse la perfecta coordinación de respuestas: la sangre queda reservada para los órganos profundos; el aumento del aporte energético, por la glucosa producida a partir del glicógeno, queda reservado para el cerebro el cual no requiere insulina para la entrada de la glucosa a las neuronas pues, simultáneamente, la descarga de adrenalina provoca menor producción de insulina, lo que hace disminuir la utilización preferencial de glucosa por otros tejidos. Paralelamente, se relaja el músculo liso bronquial produciendo mayor ingreso de oxígeno, etc.

10.2. La proopiomelanocorticotropina (POMC). Esta poliproteína de gran tamaño, producida por la adenohipófisis en situaciones de estrés, genera por proteólisis limitada varios péptidos reguladores que, en conjunto, representan, como se aprecia en la Fig. 15, una respuesta armónica del organismo «*in toto*» al estrés al movilizar a distintos órganos y tejidos.

10.3. La interleukina-1 (IL-1). Originalmente se denominó «pirógeno leucocítico» a este péptido de PM 15.000 por hacer subir la temperatura corporal al producirlo el macrófago activado por agentes extraños (tejido necrótico o degradado, etc.). La IL-

ORGANO EFECTOR	TIPO DE RECEPTOR	cAMP	Ca ²⁺	EFEECTO
Musculatura Lisa Vasular	$\alpha 1$ (Vaso Periféricos)		↑	Vasoconstricción Periférica
	$\beta 2$ (Vasos Prof. y Coronarios)	↑		Vasodilat. Organos Prof.
Musculatura Lisa Bronquial	$\beta 2$	↑		Relajación Bronquial
Músculo Cardíaco	$\beta 1$	↑		↑ Actividad Cardíaca
Plaquetas	$\alpha 2$	↓		↑ Adhesividad Plaquetaria
Células β (Páncreas)	$\alpha 2$	↓		↓ Insulina (Glucosa reservada Cerebro)
Músculo Esquelético Hígado Tejido Adiposo	$\beta 2$	↑		Efectos Metabólicos: Glicogenolisis, Adipolisis
Hígado	$\alpha 1$		↑	Glicogenolisis

FIGURA 14. Efectos coordinados de la adrenalina mediados por Amp cíclico y Ca²⁺ en la reacción de alarma.

1 estimula a los infocitos T a producir IL-2 la cual autoestimula la proliferación de dichos linfocitos T.

El macrófago activado desempeña, pues, un papel central no sólo para activar a los linfocitos inmunocompetentes B y T al exponer el antígeno fagocitario, sino que es capaz de producir una serie de señales, tales como la interleukina-1, glicoproteína causante de la fiebre. Este pirógeno endógeno genera un segundo mensaje, que es la prostaglandina E₂ (PGE₂), tanto en hipotálamo como en músculo esquelético. En el hipotálamo la PGE₂ hace subir los niveles intracelulares de AMP cíclico, con lo que sube el umbral hipotalámico de la temperatura y se produce la fiebre, típica del pirógeno. Este aumento de temperatura acelera reacciones enzimáticas defensivas como la misma producción de PGE₂, proteolisis, etc. (Fig. 16)

Paralelamente, el aumento de la PGE₂ en músculo esquelético lleva a la mialgia o dolor muscular de los procesos infecciosos febriles y a la activación lisosomal de proteasas que provocan degradación de proteínas musculares y, por lo tanto, mayor aporte de aminoácidos musculares con fines energéticos y de reparación, o sea, defensivos.

Esto explica el uso de fármacos inhibidores de la síntesis de prostaglandinas, como la indometacina etc., que son analgésicos, antipiréticos y antiinflamatorios, en procesos patológicos unidos a la liberación de pirógeno.

El hecho de que este pirógeno leucocítico favorezca, además, la producción y liberación de neutrófilos desde la médula ósea, estimule la actividad de las poblaciones

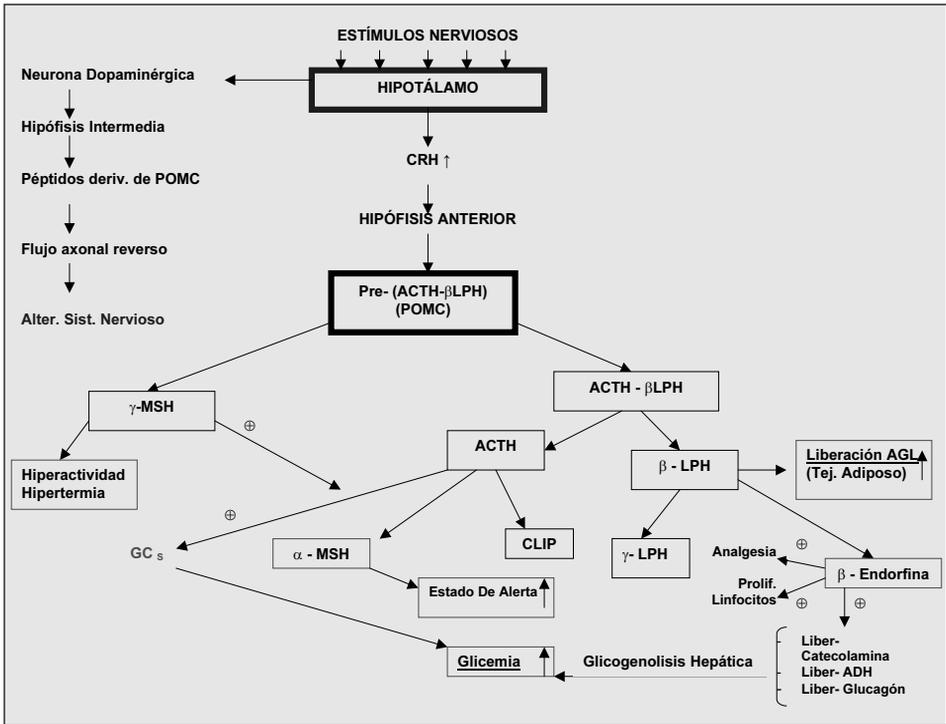


FIGURA 15. Función de los péptidos derivados del precursor ACTH-β LPH (POMC) en la respuesta al estrés.

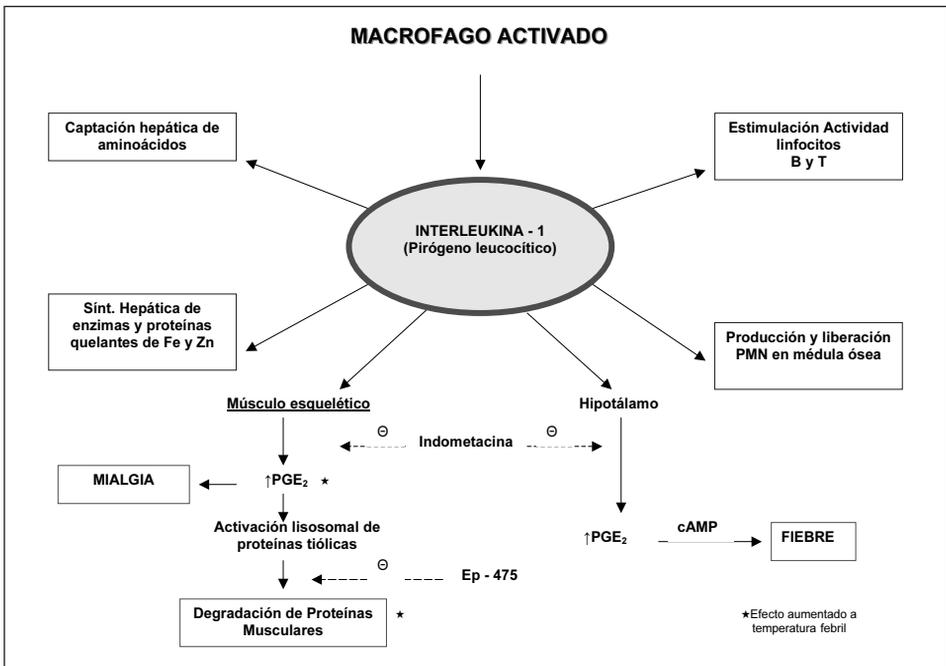


FIGURA 16. Efectos de la IL-1.

de fagocitos y linfocitos inmunocompetentes, así como la síntesis hepática de enzimas intracelulares y de proteínas ligantes de Fe y Zn (con lo que inhiben el desarrollo de los gérmenes, proceso que requiere de estos metales) y la captación acelerada por el hígado de aminoácidos desde el plasma, parecen apuntar a que el pirógeno leucocítico producido por el macrófago representa una «hormona» del estrés, que desencadena en diferentes tejidos respuestas distintas pero complementarias y benéficas para el organismo infectado o con traumatismo o inflamación, usando los grandes mecanismos universales de acoplamiento de la información a la acción (función).

11. EL ESTRÉS: UN EJEMPLO DE RESPUESTA BIOINTEGRATIVA

El estrés fisiológico y el ambiental constituyen una situación de padecimiento del organismo «*in toto*» ante la acción sostenida sobre él de diversos agentes o estímulos anormales, que se traducen en respuestas defensivas y restauradoras del equilibrio orgánico, con la participación coordinada e integrada de los cuatro pilares de la unidad del ser pluricelular: genético, nervioso, endocrino e inmunitario.

A nivel celular y molecular los organismos responden también a estas agresiones sintetizando mayor cantidad de las llamadas «proteínas del choque térmico (HSP)» o «proteínas del estrés», la mayoría de las cuales funcionan como «carabinas moleculares» (molecular chaperones), acompañantes estabilizadoras de otras proteínas, facilitando diversos aspectos celulares de plegamiento, maduración, transporte y degradación de las proteínas. Estas HSP se expresan en mayor grado en el estrés para hacer frente a la elevada generación de proteínas alteradas, previniendo así interacciones inapropiadas inter e intracelulares. Son, pues, importantes respuestas adaptativas con promisorias proyecciones clínicas y terapéuticas (M. Cascales).

El estrés fisiológico va acompañado por un síndrome general de adaptación que, generalmente, decursa con una primera etapa o reacción de alarma, con destacada participación de la descarga de las catecolaminas epinefrina y norepinefrina de la medula adrenal, seguida de una segunda etapa de resistencia, con gran intervención de hormonas de la corteza suprarrenal (glucocorticoides etc.) y otras hormonas (vasopresina angiotensina II, etc.) para culminar, si no se logra superar la situación de emergencia, con una tercera y última etapa, la de agotamiento de las reservas bioquímico-fisiológicas que, de no mediar una oportuna y adecuada intervención médica, genera una afección grave e incluso la muerte.

Los estímulos supranormales pueden ser ambientales, psicogenicos, etc. La fig. 17 muestra, esquemáticamente, un ejemplo de cómo un conflicto emocional sostenido puede originar con el tiempo una respuesta prolongada con niveles anormalmente elevados de algunas hormonas, especialmente catecolaminas y glucocorticoides (GCs) lo que conduce a la aparición de úlceras gastroduodenales, trastornos cardiovasculares y susceptibilidad a infecciones. La fig. 18 señala las vías endocrina y neuronal implicadas en situaciones de estrés y en estados depresivos, así como las relacionadas con estados infecciosos en que el sistema nervioso central recibe información de esta última situación a través de la producción de interleukinas. Estas estimulan paraganglios locales conectados a nervios vagos que llevan señales al cerebro, salvando así la dificultad que presentaría la barrera hematoencefálica. Igualmente, se muestra el aporte energético (glucosa, ácidos grasos libres AGL) para enfrentar la situación de estrés, así

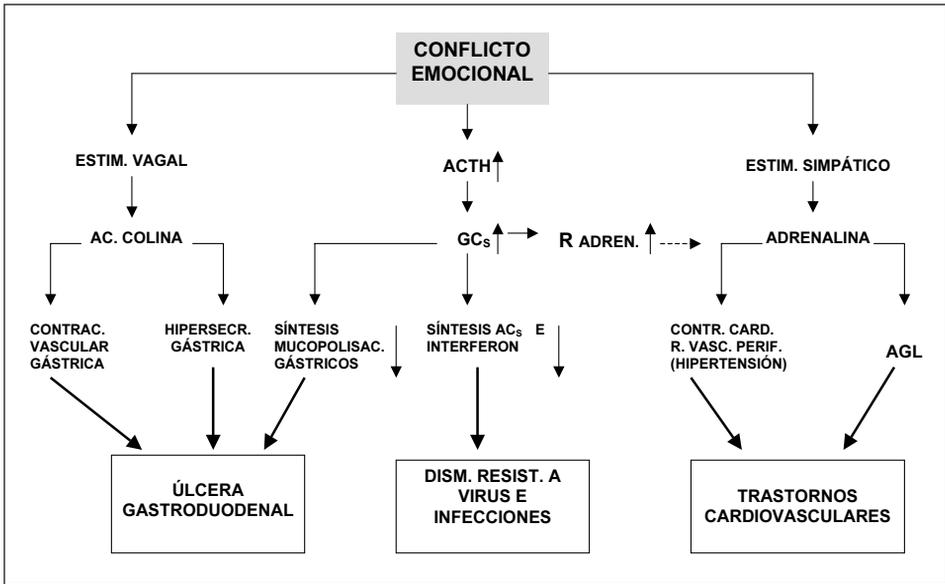


FIGURA 17. Efectos fisiopatológicos del estrés psicológico.

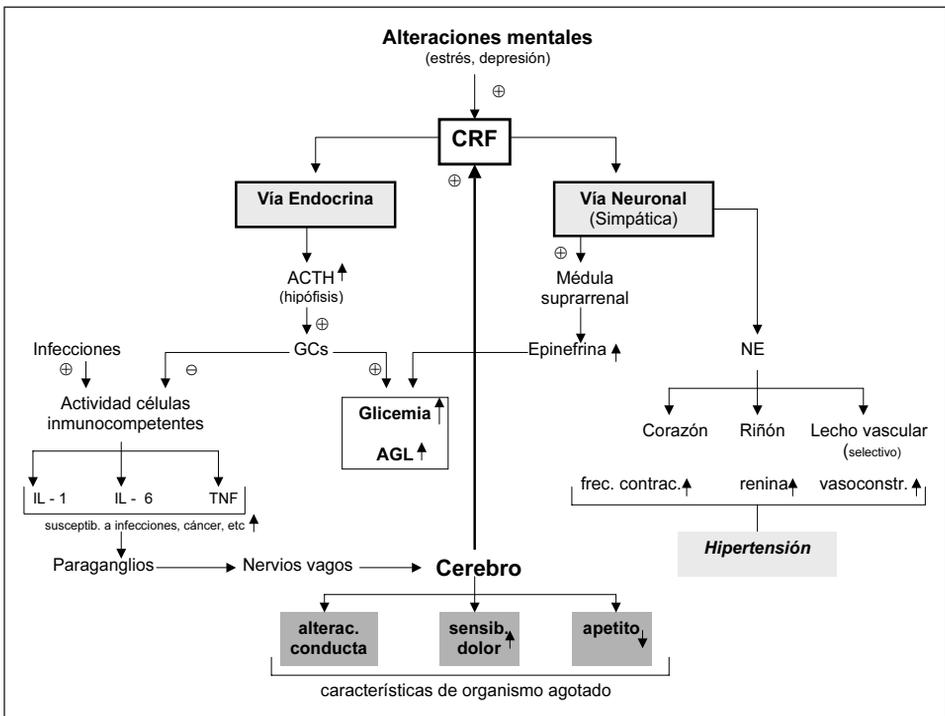


FIGURA 18. Vías endocrina y neuronal implicadas en situaciones de estrés y en estados depresivos.

como las alteraciones de conducta, dolor hipertensión y pérdida de apetito que acompañan al estrés.

La Fig. 19 muestra la intervención de las catecolaminas en el estrés de corta duración y la respuesta génica asociada al aumento del cortisol en el estrés de larga duración con su clásica disminución de la capacidad inmunitaria.

12. COROLARIO

El enfoque reduccionista del cuerpo humano ha sido muy fructífero pero es hora de volver a montar de nuevo las piezas de nuestro organismo e ir más allá de una simple visión dualista mente-cuerpo de la persona humana. El cerebro, el genoma y el cuerpo «*in toto*» están estrechamente unidos y no basta un simple determinismo genético.

La descripción de otras moléculas biointegradoras contribuirá, junto a los universales biomoleculares, a una concepción bioquímico-fisiológica molecular del hombre más lógica y predictiva, simplificando su estudio y abriendo nuevos cauces de comprensión de los estados patológicos, aportando nuevos e imaginativos abordajes terapéuticos integrativos para aliviar y curar las numerosas dolencias que acompañan y agudizan la fragilidad, sufrimiento y caducidad del hombre.

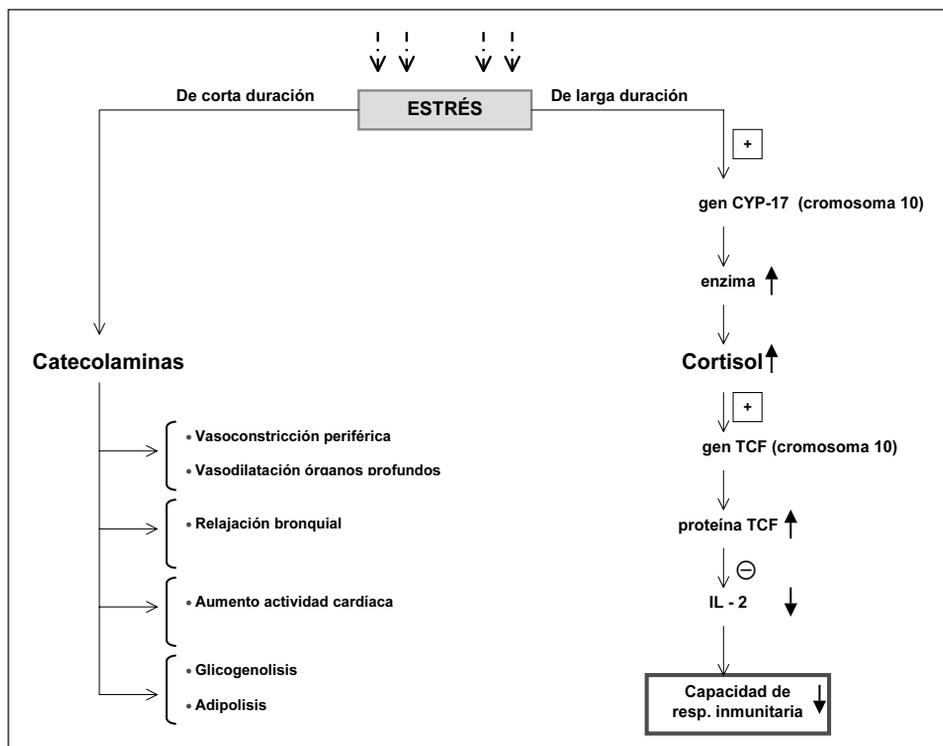


FIGURA 19. Catecolaminas, glucocorticoides y expresión génica en el estrés de corta y de larga duración y la disminución de la capacidad inmunitaria.

13. BIBLIOGRAFÍA

- Bowles D.J. (Ed.).** «Cell Signalling», Essays in Biochemistry 32 (1997)
- Bronowski J.** «The Ascent of Man» BBC Ed., London (1974)
- Cascales M.** «Proteínas del estrés y carabinas moleculares. Proyecciones clínicas y terapéuticas» Discurso Sesión Inaugural del Curso Académico, Real Academia de Farmacia, Madrid, Enero 2002.
- Darkins R.** «El Gen egoísta», Salvat Editores, Barcelona (1993)
- Estrella J.** «Tres Creadores: el Big-Bang, el ADN, la Mente». Cuadernos Universidad de Chile N°6, p.9-24, Editorial Universitaria, Santiago (1986)
- Green D. and Goldberger R.** «Molecular Insights into the Living Process». Academic Press, New York (1967)
- Hardie D.G.** «Biochemical Messengers; Hormones, Neurotransmitters and Growth Factors». Chapman & Hall, London (1991)
- Jacob F.** «La lógica de lo viviente», Ed. Universitaria, Santiago (1973)
- Jacob F.** «El ratón, la mosca y el hombre» Crítica - Grijalbo Mondadori, Barcelona (1998)
- Jacob F.** «El juego de lo posible», Grijalbo S.A., Madrid (1982)
- Lehninger A.L., Nelson D.L. & Cox M.M.** «Principles of Biochemistry», 2nd. Ed., Worth Publishers, N. York (1993)
- Monod J.** «El Azar y la Necesidad» Ediciones Orbis, S.A., Bs. Aires (1985)
- Morange M.** «A successful form of reductionism: a historical perspective», The Biochemist 23 (6) 37-39 (2001)
- Ridley M.** «Genoma», Taurus, Madrid (2001)
- Sapag - Hagar M.** «Ciencia, Evolución y Ética: de la herencia biológica a la herencia cultural» An. Acad. Estudios A. Leng 9, 37-41 (1991)
- Sapag - Hagar M.** «Universales Moleculares de Regulación e Integración Bioquímica en el Hombre». Apuntes Curso Química Fisiológica y Patológica - 1, Universidad de Chile (2002)
- Sapag - Hagar M.** «Evolución y Universalidad Bioquímico-molecular» Ibid (2002)
- Sapag - Hagar M.** «Importancia de la Biorregulación Celular en Patología Humana»; Cuadernos Universidad de Chile N°4 p.15-52 (1985)
- Sapag - Hagar M.** «Tiempo y Espacio en Bioquímica y Medicina», Anales Real Acad. Doctores (Madrid) 4, 99-113 (2000)
- Schrödinger E.** «¿Qué es la vida?, Ed. Orbis S.A., Madrid (1985)
- Schrödinger E.** «Ciencia y Humanismo», Tusquets Editores, Barcelona (1985)
- Silver B.L.** «The Ascent of Science», Oxford Univ. Press, N.Y. (1998)
- Wells L., Vosseller K. and Hart G.** «Glycosylation of Nucleocytoplasmic Proteins: Signal Transduction and O-Glc Nac». Science 291, 2376-8 (2001)

DETERMINACIÓN DEL TAMAÑO DE UNA MUESTRA BAJO LA HIPÓTESIS DE LA LEY DE PROBABILIDAD DE WEIBULL DE PARÁMETROS: $(0, \theta, 1)$

FCO. JAVIER DÍAZ-LLANOS Y SAINZ-CALLEJA
y CARMEN CERMEÑO CARRASCO

RESUMEN: En éste artículo, hemos encontrado unas fórmulas que nos permiten determinar, el tamaño de una muestra aleatoria simple y —a posteriori— una regla general de decisión cuando realizamos un test de hipótesis simple —para uno y dos parámetros— asociados a una y, dos Leyes de WEIBULL, respectivamente.

INTRODUCCIÓN: EL motivo de la realización de este artículo no es caprichoso sino que, se fundamenta, por una parte, en el hecho de que, las muestras —en la realidad— se extraen, de una variable aleatoria X , respectivamente, de un proceso que sigue—más bien— una Ley de WEIBULL:

$$X \rightsquigarrow W(0, \theta, 1), \theta \in \mathbb{R}_+^*$$

que, una Ley de LAPLACE-GAUSS [Karl PEARSON:Ley Normal(1893), KRAMP: Tablas de Ley Normal (1899)]

Por otra parte, sin embargo —curiosamente— la mayoría de los textos reflejan de una forma preponderante, los procesos, para esta última Ley que para la primera.

Dado estos dos hechos, en el presente trabajo, se ha desarrollado el problema del tamaño de la muestra- extraída de una o dos variables aleatorias - independientes-, - de WEIBULL- de parámetros

$$(0, \theta, 1) \text{ y } (0, \theta_1, 1) \text{ y } (0, \theta_2, 1),$$

respectivamente.

PROCEDIMIENTO

En primer lugar, mostraremos un procedimiento para la determinación del **tamaño de una muestra** aleatoria simple extraída de una variable aleatoria que sigue la Ley de WEIBULL:

y, a continuación, una **regla general de decisión**.

En segundo lugar, mostraremos un procedimiento para determinar el **tamaño de dos muestras** aleatorias simples extraídas de dos variables aleatorias independientes siguiendo dicha Ley:

para ofrecer después una **regla general de decisión**.

Estas **reglas generales de decisión** nos permitirán decidir si debemos aceptar o rechazar la **hipótesis nula** que vayamos a someter a un test de hipótesis simple, producto de las restricciones de la toma en consideración de determinadas verificaciones empíricas.

No obstante, las **reglas generales de decisión** no serán estrictamente las obtenidas mediante la aplicación del **lema de Jerzy NEYMAN-Egon PEARSON**, ya que en ellas aparecen las constantes asociadas a dicho lema:

siendo éstas desconocidas. De ahí que, las **reglas generales de decisión** las enunciaremos tal como mostraremos más adelante.

Test de hipótesis para el parámetro

$$\theta$$

de una variable aleatoria que sigue la Ley de WEIBULL:

$$X \rightsquigarrow W(0, \theta, 1)$$

Primera etapa:

El investigador deberá tomar la decisión de plantear una hipótesis nula para el parámetro

$$\theta$$

, que en nuestro caso concreto será una hipótesis simple:

Dado que toda hipótesis nula debe ir acompañada de su contra hipótesis (hipótesis alternativa, que en nuestro caso concreto será también simple), el investigador deberá formularla de una de estas dos formas que proponemos:

$$H_1: \theta = \theta_1, \theta_o > \theta_1$$

o bien

$$H_1: \theta = \theta_1, \theta_o < \theta_1$$

Segunda etapa:

El investigador deberá tomar la decisión, en su campo de experimentación concreto, no sólo del cual va a ser el **nivel de significación** que elija, es decir, el **umbral crítico de decisión** a partir del cual aceptaremos o rechazaremos la **hipótesis nula**, sino también, la **potencia del test**.

Tercera etapa:

El investigador extraerá una muestra aleatoria simple de tamaño pequeño, para verificar si la muestra es compatible con la **hipótesis nula**.

Teniendo en cuenta todas las **hipótesis** establecidas, tanto **no distribucionales** como **distribucionales**, deduciremos aquellas fórmulas que nos permitirán responder a los dos puntos clave de este trabajo: el **tamaño de la muestra** y la **regla general de decisión**, bajo las dos situaciones hipotéticas, que ya hemos mencionado. Tanto para $H_o: \frac{\theta_1}{\theta_2} = c$ primera como para la segunda, el cálculo del tamaño de la muestra lo determinaremos igualando los **umbrales críticos de decisión** obtenidos a partir del **nivel de significación** y de la **potencia del test** tan como mostraremos a continuación.

Test de hipótesis para los parámetros

$$\theta_1 \text{ y } \theta_2$$

de dos variables aleatorias independientes que siguen la Ley de WEIBULL:

$$X \mapsto W(0, \theta_1, 1) \text{ e } Y \mapsto W(0, \theta_2, 1)$$

Primera etapa:

El investigador deberá tomar la decisión de plantear una hipótesis nula para los parámetros

$$\theta_1 \text{ y } \theta_2$$

, que en nuestro caso concreto será una hipótesis simple:

Dado que toda hipótesis nula debe ir acompañada de su contra hipótesis (hipótesis alternativa, que en nuestro caso concreto será también simple), el investigador deberá formularla de una de estas dos formas que proponemos:

$$H_1: \frac{\theta_1}{\theta_2} = c_1, c_1 < c_0$$

o bien

$$H_1: \frac{\theta_1}{\theta_2} = c_1, c_1 > c_0$$

Para no resultar reiterativos, la **segunda** y la **tercera etapa** serán las mismas que en el apartado anterior.

I. Primera situación hipotética para el parámetro

θ de una ley de WEIBULL: $X \rightarrow W(\theta, \theta, 1)$

I.1. Cálculo de:

$K^l(\alpha_1)$ (umbral crítico de decisión)
a partir de α_1 (nivel de significación)

$H_0: \theta$
 $H_1: \theta$
 $\theta_1 <$

La fórmula de partida, que va a permitirnos expresar:

$K^l(\alpha_1)$ en función de:

$$\theta_0, n \text{ y } F_{\chi^2_{2n}}^{-1}(\alpha_1)$$

es la siguiente:

$$\alpha_1 = P \left(\frac{\sum_{i=1}^{i=n} X_i}{n} \leq K^l(\alpha_1) / \theta = \theta_0 \right)$$

Teniendo en cuenta el siguiente resultado,

$$\frac{2}{\theta_o} \frac{\sum_{i=1}^{i=n} X_i}{n} \rightsquigarrow \chi_{2n}^2$$

llegamos —sin dificultad— a la expresión,

$$F_{\chi_{2n}^2} \left(\frac{2n}{\theta_o} K^I(\alpha_1) \right) = \alpha_1$$

tal como puede verse a continuación:

$$\begin{aligned} P \left(\frac{\sum_{i=1}^{i=n} X_i}{n} \leq K^I(\alpha_1) / \theta = \theta_o \right) &= P \left(\frac{2}{\theta_o} \frac{\sum_{i=1}^{i=n} X_i}{n} \leq \frac{2}{\theta_o} K^I(\alpha_1) \right) = \\ &= P \left(\frac{2}{\theta_o} \sum_{i=1}^{i=n} X_i \leq \frac{2n}{\theta_o} K^I(\alpha_1) \right) = P \left(\chi_{2n}^2 \leq \frac{2n}{\theta_o} K^I(\alpha_1) \right) = F_{\chi_{2n}^2} \left(\frac{2n}{\theta_o} K^I(\alpha_1) \right) \end{aligned}$$

Por lo tanto:

$$F_{\chi_{2n}^2} \left(\frac{2n}{\theta_o} K^I(\alpha_1) \right) = \alpha_1$$

Pre-multiplicando ambos miembros de esta expresión por la función inversa de la función de distribución de la variable aleatoria

$$\chi_{2n}^2 \text{ de HELMERT (1875)}$$

tenemos que,

$$\frac{2n}{\theta_o} K^I(\alpha_1) = F_{\chi_{2n}^2}^{-1}(\alpha_1)$$

Despejando

$$K^I(\alpha_1)$$

de esta igualdad, obtendremos la fórmula que queríamos deducir:

$$K^I(\alpha_1) = \left(\frac{\theta_o}{2n} \right) F_{\chi_{2n}^2}^{-1}(\alpha_1)$$

I.2. *Cálculo de:*

$K^I(\alpha_1)$ (umbral crítico de decisión)
a partir de η (potencia del test)

La fórmula de partida, que va a permitirnos expresar:

$K^I(\alpha_1)$ (umbral crítico de decisión), en función de:

$$\theta_1, n \text{ y } F_{\chi^2_{2n}}^{-1}(\eta)$$

es la siguiente,

$$\eta = P \left(\frac{\sum_{i=1}^{i=n} X_i}{n} \leq K^I(\alpha_1) / \theta = \theta_1 \right)$$

La fórmula de la **potencia del test** es similar a la del **nivel de significación**. Así (para no resultar reiterativos en las operaciones), y actuando de la misma manera que hicimos con éste, llegamos al siguiente resultado:

$$K^I(\alpha_1) = \left(\frac{\theta_1}{2n} \right) F_{\chi^2_{2n}}^{-1}(\eta)$$

Si igualamos ambos **umbrales críticos de decisión**, obtenemos la fórmula que nos permite el cálculo del **tamaño de la muestra**:

$$\frac{\theta_o}{\theta_1} = \frac{F_{\chi^2_{2n}}^{-1}(\eta)}{F_{\chi^2_{2n}}^{-1}(\alpha_1)}$$

Tomaremos aquel n que verifique lo máximo posible esta relación.

I.3. *Regla general de decisión*

Para una muestra de media

$$\bar{x}_n \text{ (valor particular de } \bar{X}_n \text{)}$$

susceptible de ser extraída, la **hipótesis nula** será rechazada o aceptada bajo las siguientes condiciones:

$$\text{Si } \frac{\sum_{i=1}^{i=n} x_i}{n} \leq \left(\frac{\theta_o}{2n} \right)^{-1} F_{\chi_{2n}^2}^{-1}(\alpha_1) \text{ se rechaza } H_o$$

$$\text{Si } \frac{\sum_{i=1}^{i=n} x_i}{n} > \left(\frac{\theta_o}{2n} \right)^{-1} F_{\chi_{2n}^2}^{-1}(\alpha_1) \text{ se acepta } H_o$$

II. Segunda situación hipotética para el parámetro

θ de una ley de WEIBULL: $X \rightarrow W(0, \theta, 1)$

II.1. Cálculo de:

$K^D(\alpha_2)$ (umbral crítico de decisión)
a partir de α_2 (nivel de significación)

$H_o: \theta = \theta_o$ La fórmula de partida, que va a permitirnos expresar:

$H_1: \theta = \theta_1$ $K^D(\alpha_2)$ (umbral crítico de decisión), en función de:
 θ_o, n y $F_{\chi_{2n}^2}^{-1}(1 - \alpha_2)$

es la siguiente:

$$\alpha_2 = P \left(\frac{\sum_{i=1}^{i=n} X_i}{n} \geq K^D(\alpha_2) / \theta = \theta_o \right)$$

Esta fórmula se diferencia de la del apartado anterior (ver: I.1) en:

1. El signo de la desigualdad
2. Que en lugar de:

$$K^I(\alpha_1)$$

está:

$$K^D(\alpha_2)$$

Por consiguiente, para no ser reiterativos,

$$K^D(\alpha_2)$$

tomará la siguiente forma:

$$K^D(\alpha_2) = \left(\frac{\theta_o}{2n} \right) F_{\chi_{2n}^2}^{-1}(1 - \alpha_2)$$

II.2. Cálculo de:

$K^D(\alpha_2)$ (umbral crítico de decisión)
a partir de η (potencia del test)

La fórmula de partida, que va a permitirnos expresar:

$$K^D(\alpha_2), \text{ en función de:}$$

$$\theta_1, n \text{ y } F_{\chi_{2n}^2}^{-1}(1 - \eta)$$

es la siguiente,

$$\eta = P \left(\frac{\sum_{i=1}^{i=n} X_i}{n} \geq K^D(\alpha_2) / \theta = \theta_1 \right)$$

Esta fórmula se diferencia de la del apartado anterior (ver:I.2) en:

1. El signo de la desigualdad
2. Que en lugar de:

$$K^I(\alpha_1)$$

está:

$$K^D(\alpha_2)$$

Por consiguiente, para no resultar reiterativos,

$$K^D(\alpha_2)$$

tomará la siguiente forma:

$$K^D(\alpha_2) = \left(\frac{\theta_1}{2n} \right) F_{\chi_{2n}^2}^{-1}(1 - \eta)$$

Al igualar ambos **umbrales críticos de decisión**, podemos obtener la fórmula que nos permite el cálculo del **tamaño de la muestra**:

$$\frac{\theta_1}{\theta_o} = \frac{F_{\chi^2_{2n}}^{-1}(1-\alpha_2)}{F_{\chi^2_{2n}}^{-1}(1-\eta)}$$

Tomaremos aquel n que verifique lo máximo posible esta relación.

II.3. Regla general de decisión

Para una muestra de media

$$\bar{x}_n \text{ (valor particular de } \bar{X}_n \text{)}$$

susceptible de ser extraída, la **hipótesis nula** será rechazada o aceptada bajo las siguientes condiciones:

$$\begin{array}{l}
 H_o : \frac{\theta_1}{\theta_2} = c_o \\
 H_1 : \frac{\theta_1}{\theta_2} = c_1 \\
 c_1 < c_o
 \end{array}
 \quad
 \begin{array}{l}
 \text{Si } \frac{\sum_{i=1}^{i=n} x_i}{n} \geq \left(\frac{\theta_o}{2n} \right) F_{\chi^2_{2n}}^{-1}(1-\alpha_2) \text{ se rechaza } H_o \\
 \text{Si } \frac{\sum_{i=1}^{i=n} x_i}{n} < \left(\frac{\theta_o}{2n} \right) F_{\chi^2_{2n}}^{-1}(1-\alpha_2) \text{ se acepta } H_o
 \end{array}$$

III. Tercera situación hipotética para los parámetros

$$\begin{array}{l}
 \theta_1 \text{ y } \theta_2 \text{ de dos leyes de WEIBULL:} \\
 X \mapsto W(0, \theta_1, 1) \text{ e } Y \mapsto W(0, \theta_2, 1)
 \end{array}$$

III.1. Cálculo de:

$K^I(\alpha_1)$ (umbral crítico de decisión)
a partir de α_1 (nivel de significación)

La fórmula de partida, que va a permitirnos expresar:

$$K^I(\alpha_1), \text{ en función de:}$$

$$c_o, n_1 \text{ y } n_2, \text{ y } F_{F_{2n_1}, 2n_2}^{-I}(\alpha_1)$$

es la siguiente,

$$\alpha_1 = P \left(\frac{n_2 \sum_{i=1}^{i=n_1} X_i}{n_1 \sum_{j=1}^{j=n_2} Y_j} \leq K^I(\alpha_1) / \left(\frac{\theta_1}{\theta_2} \right) = c_o \right)$$

Teniendo en cuenta el siguiente resultado,

$$\frac{\theta_2 n_2 \sum_{i=1}^{i=n_1} X_i}{\theta_1 n_1 \sum_{j=1}^{j=n_2} Y_j} \hookrightarrow F_{2n_1, 2n_2}$$

llegamos sin dificultad a la expresión,

$$F_{F_{2n_1}, 2n_2} \left(\frac{K^I(\alpha_1)}{c_o} \right) = \alpha_1$$

tal como mostramos a continuación:

$$P \left(\frac{n_2 \sum_{i=1}^{i=n_1} X_i}{n_1 \sum_{j=1}^{j=n_2} Y_j} \leq K^I(\alpha_1) / \left(\frac{\theta_1}{\theta_2} \right) = c_o \right) = P \left(\frac{\theta_2 n_2 \sum_{i=1}^{i=n_1} X_i}{\theta_1 n_1 \sum_{j=1}^{j=n_2} Y_j} \leq \frac{K^I(\alpha_1)}{c_o} \right) =$$

$$= P \left(F_{2n_1, 2n_2} \leq \frac{K^I(\alpha_1)}{c_o} \right)$$

Por lo tanto:

$$\alpha_1 = F_{F_{2n_1}, 2n_2} \left(\frac{K^I(\alpha_1)}{c_o} \right)$$

Pre-multiplicando ambos miembros de esta expresión por la función inversa de la función de distribución de la variable aleatoria

$$F_{2n_2}^{2n_1} \text{ de FISHER-SNEDECOR}$$

tenemos que,

$$\frac{K^l(\alpha_1)}{c_0} = \bar{F}_{F_{2n_2}^{2n_1}}^{-1}(\alpha_1)$$

Despejando

$$K^l(\alpha_1)$$

de esta igualdad, obtenemos la fórmula que queríamos deducir:

$$K^l(\alpha_1) = c_0 \bar{F}_{F_{2n_2}^{2n_1}}^{-1}(\alpha_1)$$

III.2. *Cálculo de:*

$K^l(\alpha_1)$ (umbral crítico de decisión)
a partir de η (potencia del test)

La formula de partida, que va a permitirnos expresar:

$K^l(\alpha_1)$, en función de:

$$c_1, n_1 \text{ y } n_2, \text{ y } \bar{F}_{F_{2n_2}^{2n_1}}^{-1}(\eta)$$

es la siguiente,

$$\eta = P \left(\frac{\sum_{i=1}^{n_1} X_i}{n_2 \sum_{j=1}^{n_2} Y_j} \leq K^l(\alpha_1) / \begin{pmatrix} \theta_1 \\ \theta_2 \end{pmatrix} = c_1 \right)$$

La fórmula de la **potencia del test**, es similar a la del **nivel de significación**. Así (para no resultar reiterativos en las operaciones), y actuando de la misma manera que hicimos con éste, llegamos al siguiente resultado:

$$K^l(\alpha_1) = c_1 \bar{F}_{F_{2n_2}^{2n_1}}^{-1}(\eta)$$

Igualando ambos **umbrales críticos de decisión**, obtenemos la fórmula que nos permite el cálculo del **tamaño de la muestra**:

$$\frac{c_0}{c_1} = \frac{F_{F, 2n_1}^{-1}(\eta)}{F_{F, 2n_2}^{-1}(\alpha_1)}$$

Tomaremos aquellos n_1 y n_2 que verifiquen lo máximo posible esta relación.

III.3. Regla general de decisión

Para dos muestras de medias

$$\bar{x}_{n_1} \text{ e } \bar{y}_{n_2} \text{ (valores particulares de } \bar{X}_{n_1} \text{ e } \bar{Y}_{n_2} \text{)}$$

susceptibles de ser extraídas, la **hipótesis nula** será rechazada o aceptada bajo las siguientes situaciones:

$$\text{Si } \frac{n_2}{n_1} \frac{\sum_{i=1}^{i=n_1} x_i}{\sum_{j=1}^{j=n_2} y_j} \leq c_0 F_{F, 2n_1}^{-1}(\alpha_1) \text{ se rechaza } H_0$$

$$\text{Si } \frac{n_2}{n_1} \frac{\sum_{i=1}^{i=n_1} x_i}{\sum_{j=1}^{j=n_2} y_j} > c_0 F_{F, 2n_1}^{-1}(\alpha_1) \text{ se acepta } H_0$$

$$H_0: \frac{\theta}{\theta}$$

$$H_1: \frac{\theta}{\theta}$$

$$c_1 >$$

IV. Cuarta situación hipotética para los parámetros

$$\theta_1 \text{ y } \theta_2 \text{ de dos leyes de WEIBULL:}$$

$$X \rightsquigarrow W(0, \theta_1, 1) \text{ e } Y \rightsquigarrow W(0, \theta_2, 1)$$

IV.1. Cálculo de:

$K^D(\alpha_2)$ (umbral crítico de decisión)
a partir de α_2 (nivel de significación)

La fórmula de partida, que va a permitirnos expresar:

$$K^D(\alpha_2), \text{ en función de:}$$

$$c_o, n_1 \text{ y } n_2, \text{ y } F_{F_{2n_1}, 2n_2}^{-1}(1-\alpha_2)$$

es la siguiente,

$$\alpha_2 = P \left(\frac{n_2 \sum_{i=1}^{i=n_1} X_i}{n_1 \sum_{j=1}^{j=n_2} Y_j} \geq K^D(\alpha_2) / \left(\frac{\theta_1}{\theta_2} \right) = c_o \right)$$

Esta fórmula se diferencia de la del apartado anterior (ver: III.1) en:

1. El signo de la desigualdad.
2. Que en lugar de

$$K^I(\alpha_1)$$

está:

$$K^D(\alpha_2)$$

Por consiguiente, para no ser reiterativos,

$$K^D(\alpha_2)$$

tomará la siguiente forma:

$$K^D(\alpha_2) = c_o F_{F_{2n_1}, 2n_2}^{-1}(1-\alpha_2)$$

IV.2. Cálculo de:

$K^D(\alpha_2)$ (umbral crítico de decisión)
a partir de η (potencia del test)

La fórmula de partida, que va a permitirnos expresar:

$$K^D(\alpha_2), \text{ en función de:}$$

$$c_1, n_1 \text{ y } n_2, \text{ y } F_{F_{2n_1}^{2n_2}}^{-1}(1-\eta)$$

es la siguiente,

$$\eta = P \left(\frac{\sum_{i=1}^{n_1} X_i}{n_1 \sum_{j=1}^{n_2} Y_j} \geq K^D(\alpha_2) / \left(\frac{\theta_1}{\theta_2} \right) = c_1 \right)$$

Esta fórmula se diferencia de la del apartado anterior (ver:III.2) en:

1. El signo de la desigualdad
2. Que en lugar de

$$K^I(\alpha_1)$$

está:

$$K^D(\alpha_2)$$

Por consiguiente, para no ser reiterativos,

$$K^D(\alpha_2)$$

tomará la siguiente forma:

$$K^D(\alpha_2) = c_1 F_{F_{2n_1}^{2n_2}}^{-1}(1-\eta)$$

Igualando ambos **umbrales críticos de decisión**, obtenemos la fórmula que nos permite el cálculo del **tamaño de la muestra**:

$$\frac{c_1}{c_0} = \frac{F_{F_{2n_1}^{2n_2}}^{-1}(1-\alpha_2)}{F_{F_{2n_1}^{2n_2}}^{-1}(1-\eta)}$$

Tomaremos aquellos n_1 y n_2 que verifiquen lo máximo posible esta relación.

IV.3. Regla general de decisión

Para dos muestras de medias

$$\bar{x}_{n_1} \text{ e } \bar{y}_{n_2} \text{ (valores particulares de } \bar{X}_{n_1} \text{ e } \bar{Y}_{n_2} \text{)}$$

susceptibles de ser extraídas, la **hipótesis nula** será rechazada o aceptada bajo las siguientes condiciones:

$$\text{Si } \frac{n_2}{n_1} \frac{\sum_{i=1}^{n_1} x_i}{\sum_{j=1}^{n_2} y_j} \geq c_o \quad F_{F, 2n_1}^{-1}(1-\alpha_2) \text{ se rechaza } H_o$$

$$\text{Si } \frac{n_2}{n_1} \frac{\sum_{i=1}^{n_1} x_i}{\sum_{j=1}^{n_2} y_j} < c_o \quad F_{F, 2n_1}^{-1}(1-\alpha_2) \text{ se acepta } H_o$$

ACLARACIONES DE LAS NOTACIONES MÁS RELEVANTES

$$\alpha = \alpha_1 + \alpha_2$$

α : nivel de significación.

α_1 : nivel de significación

[test de hipótesis unilateral a la izquierda]

$$[\alpha = \alpha_1 + \alpha_2; \alpha_2 = 0]$$

α_2 : nivel de significación

[test de hipótesis unilateral a la derecha]

$$[\alpha = \alpha_1 + \alpha_2; \alpha_1 = 0]$$

$$K^I(\alpha_1)$$

Umbral crítico de decisión

[test de hipótesis unilateral a la izquierda]

$$K^D(\alpha_2)$$

Umbral crítico de decisión

[test de hipótesis unilateral a la derecha]

$$\bar{F}_{\chi^2_{2n}}^{-1}(\delta)$$

*Función inversa de la función de distribución
de la variable aleatoria χ^2_{2n} de HELMERT
con $2n$ grados de libertad para un área
igual a $\delta : \delta \in [0,1]$*

$$\bar{F}_{F_{\frac{2n_1}{2n_2}}}^{-1}(\delta)$$

*Función inversa de la función de distribución
de la variable aleatoria $F_{\frac{2n_1}{2n_2}}$ de FISHER - SNÉDECOR con
 $2n_1$ grados de libertad para el numerador y
 $2n_2$ grados de libertad para el denominador
para una área igual a $\delta : \delta \in [0,1]$.*

*Nota: en este artículo δ toma los valores:
 $\alpha_1, 1 - \alpha_2, \eta$ y $1 - \eta$*

BIBLIOGRAFÍA

- BAILLE A., BARRA J R. (1969). Problèmes de Statistique Mathématique. Dunod
- BAZOVSKY I. (1966). Fiabilité. Théorie et pratique de la sûreté de fonctionnement. Dunod
- BERNIER J., ULMO J. (1973). Éléments de décision statistique. Presses Universitaires de France.
- BERRETTONNI J.N. (1964). Practical. Applications of the WEIBULL Distribution. Industrial Quality Control.
- BOULEAU N. (1986). Probabilités de l'ingénieur. Variables aléatoires et simulation. Préface de Alain BENSOUSSAN. Hermann. Éditeurs des sciences et des arts.
- CALOT G. (1967). Cours de Calcul des Probabilités. Dunod.
- CALOT G. (1967). Exercices de Calcul des Probabilités. Dunod.
- CARON N., TASSI Ph. (1991). Problèmes résolus de Statistique Mathématique. Economica.
- DIAZ-LLANOS y SAINZ-CALLEJA Fco. J. (1993). Formulaciónes de interés en la Estadística Aplicada. Registro Provincial de la Propiedad Intelectual de Madrid. Número 14000.
- DIAZ-LLANOS y SAINZ-CALLEJA Fco. J. (1995). Un estudio de la ley de Vilfredo Federico Dámaso PARETO (1848-1923). Ediciones UEM-CEES.
- DIAZ-LLANOS y SAINZ-CALLEJA Fco. J. (1996). Un estudio de la Ley de W. WEIBULL. Ediciones UEM-CEES.
- DIAZ-LLANOS y SAINZ-CALLEJA Fco. J. (1999). Un nuevo procedimiento para la determinación del tamaño de la muestra en las ciencias experimentales. Anales de la Real Academia de Doctores. Volumen 3, pp. 143-156.
- DOURGNON F., REYROLLE J. (1966). Tables de la fonction de répartition de la loi WEIBULL. Revue de Statistique Appliquée, 14 (4): 83-116.
- DUDEWICZ E., MISHRA S N. (1988). Modern Mathematical Statistics. John Wiley & Sons.
- FZ DE TROCONIZ A. (1993). Probabilidades. Estadística. Muestreo. Tebar Flores.
- FOUCART Th. (1991). Introduction aux tests statistiques. Enseignement assisté par ordinateur. Editions Technip.
- KALBFLEISCH J G. (1984). Probabilidad e inferencia estadística. Tomos 1 y 2. Editorial AC.
- KAO J H K. (1959). A graphical Estimation of Mixed. WEIBULL Parameters in Life. Testing of Electron tubes. Technometrics, 1:389-407.
- KAUFFMANN P. (1994). Statistique. Information. Estimation. Tests. Dunod
- KOLMOGOROV A. N. (1933). Grundbegriffe der Wahrscheinlichkeitsrechnung. Berlin, Springer-Verlag. Traducción inglesa: Foundation of the Theory of Probability, New York, Chelsea Publishing Company, 1950.
- LECOUTRE J.P., LEGAIT S., TASSI Ph. (1987). Statistique. Exercices corrigés avec rappels de cours. Masson.
- LEGAIT S., TASSI Ph. (1990). Théorie des probabilités en vue des applications statistiques. Editions Technip.
- LEPAGE Y., MOORE M., ROY R. (1975). Introduction à la Théorie des Probabilités. Les Presses de l'Université de Québec.
- MENON M.V.(1963). Estimation of the shape and scale parameters of the WEIBULL distribution. Technometrics, vol. 5, pp. 175-182.
- MONFORT A. (1980). Cours de probabilités. Annexe de Philippe TASSI. 2° Edition. Economica.

- MONFORT A. (1982). Cours de Statistique Mathématique. 2^e Edition. Economica.
- PLAIT A. (1962). The WEIBULL distribution with Tables. Industrial Quality Control, 19:17-28.
- POLLARD A., RIVOIRE C. (1968). Méthode de WEIBULL. Mémoire d'études. École Nationale Supérieure d'Arts et Métiers.
- POLLARD A., RIVOIRE C. (1971). Fiabilité et Statistiques prévisionnelles. Méthode de Weibull. Editions Eyrolles.
- RAO C R. (1965). Linear Statistical Inference and its applications. John Wiley & Sons, Inc., New York. London. Sydney.
- SAPORTA G. (1990). Probabilités. Analyse des Données et Statistique. Editions Technip.
- SCHWOB M., PEYRACHE G. (1964). Traité de fiabilité. Masson.
- TASSI Ph. (1985). Méthodes Statistiques. Economica. Paris.
- VALLECILLOS JIMÉNEZ A. (1996). Inferencia estadística y enseñanza: un análisis didáctico del contraste de hipótesis estadísticas. Editorial COMARES.
- WEIBULL W. (1951). A Statistical distribution function of wide applicability. Journal of Applied Mechanics, 18.
- WILKS S.S. (1962). Mathematical Statistics. John Wiley & Sons, Inc., New York. London. Sidney.
- ZADULOVA A.H. (1965). Problèmes de durée de vie. Applications à l'industrie Automobile. Revue de Statistique Appliquée, vol XII, n^o 4, pp. 75-98.

CLONACION REPRODUCTIVA Y TERAPEUTICA **—Células madre—** **Presente y Futuro***

FÉLIX PÉREZ Y PÉREZ

RESUMEN

Las células madre son células pluripotentes que se pueden diferenciar en los distintos tipos de células, dependiendo del ambiente fisiológico en el que se encuentren. Se pueden cultivar *in vitro* a partir de blastómeros o se pueden obtener del cordón umbilical y, en menor medida, de la placenta. Otra fuente de células madre es el tejido diferenciado, donde estas células pueden permanecer en una fase quiescente esperando ser activadas para sustituir células que han sufrido apoptosis.

Pese a la gran repercusión que tendría el uso de células madre en el campo de la medicina, ya que permitiría el diseño de nuevas estrategias para el tratamiento de enfermedades degenerativas, su aplicación en la especie humana está sujeta a controversia por motivos éticos. Este estudio analiza los problemas éticos que han surgido como consecuencia de la utilización de las células madre humanas.

ABSTRACT

Stem cells are non-differentiated cells that can be differentiated into any type of cell depending upon the physiological signals they receive. Stem cells can have different origins. They can be harvested from *in vitro* cultured cells in a blastocyst stage, or collected either from the umbilical cord or, to a lesser extent, from the placenta. Another source for stem cells can be differentiated tissue, where they remain in a quiescent phase waiting to be activated for replacing apoptotic cells.

Despite of the great impact that the use of stem cells would have on medicine, by allowing new therapeutic approaches to treat degenerative diseases, their medical applications on the human species is a controversial due to ethical reasons. This review discusses the ethical issues that have arisen as the consequence of the use of human stem cells.

* Conferencia pronunciada en la Real Academia de Doctores el 23 de enero de 2002.

INTRODUCCION

El **Siglo XIX** ha pasado a la historia como el «*Siglo de las luces*» y, al mismo tiempo, por la ansiedad del hombre por encontrar una «*conciencia de lo definitivo y el conocimiento soberano de las cosas*» tras someter los hechos a un análisis profundo —experimentación— para transformar **las Tesis en Doctrinas**. A pesar de estos intentos, hemos llegado al siglo XX sin conseguir el referido objetivo y, por el contrario, con una enorme preocupación en lo ético, moral, social, religioso y político; circunstancias que han condicionado al ser humano creando grandes zozobras principalmente en la juventud.

Al **siglo XX**, se le ha denominado «*siglo de la Ciencia*, en el transcurso del mismo han tenido lugar episodios realmente llamativos que han servido de base a un desarrollo extraordinario —progresos en cadena, ampliados por el poder de las nuevas tecnologías—. El siglo XX ha sido definido como el «**siglo del avance científico**», en este sentido el Presidente Bush, así como el Congreso y Senado Norteamericanos, aprobaron el 12 del X del 1999 una Resolución de apoyo a la Ciencia, designándola como el gran acontecimiento que definirá a nuestro momento histórico como «**década del conocimiento**», caracterizada fundamentalmente por los avances en el conocimiento de la Fisiología cerebral y del Genoma —sintetizando en definitiva los referidos avances en el átomo, el big y el gen—.

A grandes rasgos, los episodios más importantes del Siglo XX se han referido fundamentalmente en la primera mitad del mismo al desarrollo de la Física, las Matemáticas, que han dado como resultado nuevas tecnologías de aplicación práctica tales como: el procesamiento de datos, los ordenadores, computadoras, en definitiva la cibernética, etc., que han revolucionado la tecnología del conocimiento y como consecuencia de este desarrollo se han producido grandes avances en el conocimiento del Espacio. De tal manera que al hacer un balance del desarrollo científico del año 1999, se ponen de manifiesto tres ideas fundamentales. **Ya el año 1997 termina con una serie de acontecimientos que marcan el pasado y perfilan el futuro** en el quehacer científico de la Humanidad. Los científicos antropólogos de Atapuerca propusieron una especie nueva de Homínido «*el Homo antecesor*», que, además de ser el primer habitante de Europa, sería el último eslabón entre los humanos modernos y el hombre de Neanderthal —desaparecido por si mismo—; investigaciones que constituyen un referente paleoantropológico mundial.

El desarrollo de las biotecnologías: inseminación artificial, trasplante de embriones, fecundación in vitro, obtención de transgénicos, clonación, desarrollo de células madres —en este momento en plena actualidad— han significado acontecimientos destacables. Los referidos planteamientos corresponden al campo de la Biotecnología, entendiendo por **Biotecnología el conjunto de acciones que el hombre ejerce de manera programada** sobre los seres vivos, alterando las funciones —especialmente las de reproducción— a fin de conseguir resultados amplificados de interés económico (producción de alimentos), salud pública, etc. En el año 1972, la Doctora Norman Ende y su hermano Milton, de la Universidad de Nueva Jersey, publicaron los primeros resultados del tratamiento de leucemia (jóven de 16 años) tratado en base a transfusiones de sangre procedentes de cordón umbilical (células madre), observando que la supervivencia de las células trasplantadas al cabo de varios años.

Pero quizá la noticia más revolucionaria que ha preocupado a la comunidad científica y social ha sido el anuncio de la obtención de células clonadas procedentes del ser humano por el Profesor Michael West (25-11-2001) en la Universidad de Madison (Wisconsin). Este descubrimiento —para algunos investigadores— es quizás el resultado más espectacular y trascendente en los avances de la Biotecnología del siglo XX.

No hay que olvidar que el 26 de Junio de 1976 en Manchester nace la denominada «niña probeta», descendiente del matrimonio Lesley-Braun, que se sometieron a la FIV-T como con motivo del problema de esterilidad que padecía la esposa. Estos resultados fueron conseguidos en base al trabajo del Equipo técnico del hospital, integrado por un médico y un fisiólogo. El nacimiento de la niña probeta —que hoy tendrá aproximadamente 26 años— creó un verdadero conflicto desde el punto de vista ético, moral y religioso que fue motivo fundamental de la promulgación de la Instrucción sobre Bioética publicada por el Vaticano en 1983, de la que luego hablaremos.

CLONACION

El 27 de Febrero de 1997, los medios de comunicación anunciaban que en el Roslin Institute de Edimburgo se habían obtenido resultados tras los programas de investigación planteados por el Doctor Ian Wilmut que culminaron con la obtención de una oveja clónica partiendo de células adultas del donante.

El ambicioso programa se completa con la incorporación de algún gen en el ovocito fecundado a fin de conseguir una **descendencia capaz de producir sustancias o productos de gran interés terapéutico**, entre los cuales se consideró en aquel momento «estrella» para el tratamiento de la mucovisciriosis, factor alfa-1 antitripsina (AAT), así como la proteína IX (factor de coagulación de enorme eficacia para el tratamiento de los hemofílicos), así como productos eficaces para la terapia del enfisema pulmonar, de la enfermedad de Parkinson (producción de dopamina), etc. Desde el punto de vista económico estos planteamientos según los economistas pueden alcanzar una magnitud económica superior a los 18 mil millones de dólares en un futuro muy próximo. La obtención de la oveja Dolly (primer mamífero transgénico) fue un episodio realmente sensacional que dio entrada a nuevas consideraciones respecto a la clonación.

Analizaremos tres tipos de clonación: la reproductiva, la terapéutica y la conductual

Se entiende por clon, al grupo de organismos de idéntica constitución genética que en definitiva proceden de un mismo individuo mediante multiplicación asexual del mismo, siendo exactamente iguales a él desde el punto de vista estructural y morfológico; es una técnica que se caracteriza porque la reproducción es sencillamente una transmisión del material primitivo sin incorporación genética de ningún tipo con lo cual los individuos descendientes son idénticos y además carecen de la fuerza imanente de la heterosis, es decir de la incorporación del material genético procedente del otro sexo.

Consituído el óvulo —ovocito fecundado— y el cigoto sucesivamente, la vida ya está en marcha y no se interrumpirá más que a través de un proceso anormal, agresivo, que interrumpe la gestación y que hay denominarlo aborto por muy precoz que sea.

El concepto de preembrión es una denominación púramente artificial (consoladora, falsa) a efectos permisivos, puesto que el preembrión para algunos investigadores sería la situación en que se encuentra el complejo celular del ovocito fecundado antes del día 14 —en él no existiría la vida, se trataría simplemente de un conjunto de células viables, pero no vida—.

Para algunos ha habido otras interpretaciones percibidas en el Reino Unido desde el punto de vista jurídico, en el sentido de que para el Alto Tribunal del Reino Unido (Supremo) no es vida realmente aquella que se consigue cuando se mezcla un núcleo de una célula con el complejo celular de un ovocito. Esta interpretación realmente peligrosa no es en primer lugar exacta puesto que el complejo así formado tiene capacidad de convertirse en vida terminal (si se le coloca en condiciones adecuadas — trasplante a un útero preparado biológicamente—).

En términos generales existen tres mecanismos para conseguir la clonación: **biseción** o separación de los blastómeros (rompiendo la mórula) en los primeros estadios del desarrollo cuando aquellas células son todavía totipotentes, circunstancia que ocurre aproximadamente antes de los seis días cuando se trata de gestaciones de nueve meses (ganado vacuno, etc.); mediante **transferencia de núcleos diploides** a ovocitos previamente enucleados, mediante el trasplante de células diferenciadas del donante, es decir procedentes de animales adultos de los que al conocer su calidad genética, rendimiento, etc., plantean líneas de gran interés desde el punto de vista comercial, genético, zootécnico, etc. Este es el punto de partida del experimento de Wilmut para la obtención de la oveja Dolly. Otro tipo de clonación es aquel que se obtiene **partiendo del núcleo de células embrionarias**, cuyo desarrollo es mucho más fácil ya que presentan circunstancias muy diferentes a cuando se trata de núcleos procedentes de células del adulto, así como la activación artificial del genoma (partenogénesis, etc.).

La tecnología moderna de clonación ha tenido que resolver temas muy importantes: en primer lugar la **fecundación del ovocito** para conseguir el óvulo fecundado; en segundo lugar **la obtención de las células procedentes del individuo adulto** y de un tejido lo más favorable posible —para el ulterior desarrollo— al trasplante (células procedentes del tejido epitelial, especialmente fibroblastos, o procedentes de glándulas en desarrollo como consecuencia de situaciones gestacionales —tal como ocurrió con la oveja Dolly cuyas células procedían de la glándula mamaria—). En todo caso los fracasos fueron inicialmente alarmantes, el gran descubrimiento de I. Wilmut fue el descubrir que para que el desarrollo ulterior se produzca tras el trasplante del núcleo al óvulo fecundado pero enucleado era la desprogramación de las células adultas a fin de retrasar su **reloj biológico** para volverlas a cero, desintonizando de esta manera con los impulsos del desarrollo del ovocito al que iban a ser trasplantadas. Esto se consigue mediante el tratamiento de las referidas células a base de reducir el aporte energético de las mismas a un 0,5 % sometiéndolas a una especie de hibernación durante cinco días a través de lo cual se abordan las potencias determinantes (programación) quedando en la fase G0, en consecuencia su cronología biológica pasaría de la fase G2 a la fase G0 y de este modo aquéllas sintonizan con mucha más facilidad los estímulos de crecimiento que van a recibir del nuevo alojamiento en el ovocito enucleado.

En el humano a partir de las 24 horas del desarrollo positivo se obtienen 6 blastómeros, llegando a los 8 aproximadamente a las 48 horas y a partir de este momento

comienza a formarse el blastocisto. Solamente a partir de la formación del blastocisto es cuando se pueden obtener las llamadas «**células madres**» —de gran interés puesto que a través de su cultivo podemos generar tejidos de gran importancia para el trasplante y sustitución de células muertas o situación patológica como consecuencia de determinadas dolencias—. Este fenómeno constituye una verdadera preocupación en el momento actual ya que los últimos planteamientos respecto al clonaje humano no han conseguido en todo caso llegar a este punto, sino más bien a un crecimiento anterior que no ha permitido obtener células madres cultivables a tal efecto.

La clonación en anfibios por transferencia de núcleos se inició en la década de los 50 en base a planteamientos experimentales de Briccs y King que trabajaron principalmente con la rana Pipens en base a células tomadas de mórulas con diferente número de blastómeros (grado de madurez), llegando a la conclusión de que cuanto más precoces eran los blastómeros que se transplantaban mayores eran los éxitos; posteriormente trabajaron con renacuajos con resultados bastante alentadores, si bien hay que tener en cuenta que el renacuajo no es un animal adulto sino más bien en proceso de desarrollo. Los experimentos fueron completados por los investigadores Gurdon (1960-1962), continuando posteriormente (1966) por Gurdon y Uehlingr, partiendo de células de renacuajo tomadas del epitelio intestinal (células viscerales) activadas por la luz ultravioleta. Los resultados, más o menos satisfactorios (en general no muy exitosos) condujeron a planteamientos experimentales en mamíferos mediante transferencia de núcleos, tomando como modelo experimental el ratón y, posteriormente, la oveja —tal como ocurre en las investigaciones de I. Wilmut— y posteriormente en la vaca.

Una modificación técnica muy importante (1983) de Mc Grath y Solter fue el trasplante del contenido total de la célula, es decir de lo que se llamó «**masa celular interna**» (MCI), simplificando notablemente el proceso. En todo caso, se llegó a la conclusión de que para poner en marcha el proceso divisional una vez hecho el trasplante nuclear al ovocito (enucleado) era muy importante el empleo de activadores; en este sentido se pusieron en práctica diferentes tecnologías tales como la aplicación del virus Sendai inactivado que favorecería la fusión de estos elementos, así como la utilización del Arginato sódico, la Promoza, el Polietinelticón, luz ultravioleta, estímulos eléctricos y finalmente la Telomerasa (fermento protector de los telómeros que ponen en marcha la actividad de los cromosomas en función a su estado de desarrollo e integridad). En todo caso, existía un gran pesimismo en orden a las posibilidades de la clonación en mamíferos superiores, de tal manera que en el año 1984 Mc Grath y Solter llegaron a manifestar «*la clonación en mamíferos superiores es imposible, puesto que se necesita la «impronta genética» que tiene lugar cuando funciona un genoma de origen materno y paterno*».

No obstante hubo equipos de investigación que mantuvieron la fe en la clonación y siguieron con numerosas investigaciones, así no sólo se consiguió la oveja Dolly (1997) por el equipo del Instituto Roslin de Edimburgo, sino un ternero en el Laboratorio de Virginia procedente de células adultas que recibió el nombre de «Mister Jefferson» en honor al importante ocupante de la Casa Blanca y, en Julio de 1998, el equipo japonés del Instituto de Investigación Animal de la Prefectura de Ishikawa, así como el de la Universidad de Kinki, dirigidos por el Profesor Poyokazu Morita, anunciaban el importante episodio del nacimiento de dos terneros gemelos generados por la misma tecnología que la oveja Dolly.

Como es sabido, el anuncio del nacimiento de la oveja Dolly se produce seis meses después de ocurrido aquél —tiempo que se dedicó al establecimiento jurídico de las patentes que se deducían del mismo y, no sólo de este hecho, sino de las perspectivas de obtención de medicamentos a través de animales clónicos obtenidos posteriormente por clonación—. En este episodio participó fundamentalmente la empresa GERON que es la que en la actualidad posee mayor número de patentes al respecto, así como la empresa PPL Therapeutics y la Red Neuron, entre otras; empresas sometidas a grandes presiones capitalistas empeñadas en participar en las perspectivas económicas de futuro que pueden deducirse y que se han cifrado en varios miles de millones a partir del año 2002. Los responsables de grandes laboratorios de investigación como Richard Seed (EEUU), Avelino Antinori (Italia), Setsum (Japón), representan las intenciones más activas en orden a conseguir la clonación en la especie humana. Con razón el rotativo Financial Times (1998) anunciaba: «*la medicina entra en la ciencia-ficción, con perspectivas económicas impensables a través de la clonación terapéutica y el uso de las células madre (embrionarias stem cells)*».

Las ventajas de la clonación reproductiva en los animales domésticos se pueden reducir a las siguientes:

- Conseguir animales morfológicamente idénticos que constituyen punto de partida -muy interesante para planteamientos experimentales puesto que partimos de una homologación de individuos con la respuesta correspondiente, que es la que tendrá que evaluar el planteamiento experimental planteado.
- Cuando se trata de animales de compañía (afectivos), la clonación permite conseguir individuos idénticos con las mismas características morfológicas, si bien hay que hacer notar que estos individuos no responden fisiológicamente ni conductualmente a las características del donante, de tal manera que nos podemos encontrar con cachorros exactamente iguales a las madres, etc., pero que su conducta puede ser totalmente distinta.
- Por lo que respecta al ganado vacuno lechero, la clonación reproductiva genera igualmente fenotipos perfectos, iguales, etc., con las mismas características, si bien el rendimiento lácteo depende de otras variantes como es el equilibrio neuroendocrino, la sensibilidad de la glándula mamaria (receptores de la misma) a los impulsos endocrinos, comportamiento nutricional, capacidad asimilativa, metabólica, etc., por lo cual la morfología es un punto de partida importante pero no significa una respuesta productiva idéntica a la que podría esperarse del animal clonado.
- Por lo que se refiere a especies productoras de carne, en la que el valor fundamental de las mismas depende de su morfología (desarrollo muscular), etc., o determinados órganos de interés (aprovechamiento por el hombre), etc; en este caso la clonación representa un punto de partida muy interesante ya que solamente la respuesta dependerá de la capacidad asimilativa y nutritiva pero menos directamente del equilibrio neuroendocrino, tal como sucede en la producción de leche.

A primeros de Noviembre (2001) la Empresa Immerge Biotherapeutics (Universidad de Missouri) anunció la obtención de cinco cerditos clonados, con modificación en

el genoma, consistente en suprimir (desactivar) un gen; precisamente el responsable del rechazo, que desde el punto de vista bioquímico es el determinante desde la superficie celular (molécula galaetosil transferasa -A-1,31), azúcar que el sistema inmunológico del receptor reconoce como extraño, generando el rechazo.

Este descubrimiento abre perspectivas a la utilización de órganos de animales (cerdo, monos, etc.) en la terapia clínica humana, si bien quedan temas importantes que resolver como la reactivación de virus en el receptor, desfase en el metabolismo entre los órganos intercambiados, etc., que determinan el rechazo.

Hasta aquí podríamos considerar las ventajas de la clonación reproductiva en los animales, si bien las investigaciones principalmente por parte de la Emprera PPL Therapeutics se han llevado a cabo en el sentido de introducir genes determinantes de la producción de ciertas sustancias: hormonas de crecimiento, factor IX estimulante de la coagulación de la sangre para el tratamiento de la diabetes, así como otras sustancias de interés terapéutico. En estas condiciones los animales así tratados se convierten en bioreactores y su respuesta da lugar a un concepto nuevo «**animales biofarmacia**», capaces de producir medicamentos.

Se apunta un percance en el primer animal clonado, la oveja Dolly. El Instituto Roslin de Edimburgo anunciaba hace unos días que la famosa oveja Dolly padece artritis. Episodio que hay que analizar con cautela antes de responsabilizar del mismo a la deficiente tecnología de la clonación. Al respecto, hay que tener en cuenta lo siguiente: la oveja Dolly no es un clon puro, más bien una quimera, lleva material genético del ovocito receptor (mitocondrias, etc.). Quizás la sincronización biológica entre el núcleo (donante) y el ovocito (receptor) no fuera absolutamente perfecta. De otra parte, no es infrecuente la artritis en óvidos de más de 4-5 años: agentes infecciosos, vida demasiado sedentaria para el nomadismo normal de la especie, alimentación demasiado elevada en los balances energía/proteínas, irregular régimen ambulatorio y funcional (manejo).

El acortamiento de los telómeros que padece no es tan alarmante. El conjunto núcleo donante y ovocito receptor demuestra singular concentración en telomerasa —factor de protección de los telómeros—, circunstancia que justifica el envejecimiento lento —a tenor de la edad de la oveja— 5-6 años desde la clonación. Ciertamente la edad —desde antes y después de la clonación— (11-12 años) significa que por su comportamiento biológico que nació después de —y con la clonación—. En todo caso, la hipótesis más posible sugiere que los problemas surgen de la tecnología de la clonación —la reproducción podría resultar imperfecta, incompleta, etc.—. Tampoco es fiable la técnica, como señala Harry Griffin, utilizada para seleccionar embriones, blastómeros (células totipotentes). Otro aspecto importante a tener en cuenta es que la observación de animales clónicos (48 vacas), es que su ciclo vital no termina con la muerte por senectud, sino con el sacrificio cuando dejan de ser útiles a efectos económicos.

El acortamiento de los telómeros en la oveja Dolly, anunciado por I. Wilmut en 1999, es normal, pero lo interesante es que este fenómeno se ha estabilizado —circunstancia que nos hace sospechar en ciertos mecanismos de conservación o regeneración de telomerasa en el ambiente cromosómico—. La oveja Dolly lleva material genético de la donante de raza Finn Dorsett y el ovocito de la receptora —Black face— (cabeza negra).

En términos generales la clonación reproductiva —de gran interés en la especie animal y preocupante por su posible aplicación al hombre— ha resultado exitosa a base de resolver los siguientes problemas:

- Estimulación hormonal de determinadas hembras (de normal capacidad procreativa) para la producción de ovocitos maduros mediante hormonas gonadotropas, etc.
- Recolección de los ovocitos conseguidos, bien por vía natural, lavado, ecográfica, quirúrgica, etc., representa en este momento una realidad económicamente planteable.
- Recolección de los núcleos de la hembra donante (objeto de clonación) o bien de tejidos glandulares (glándula mamaria, como ocurrió en el caso de la oveja Dolly) o de tejido epitelial (fibroblastos) que es la técnica más generalizada. En estas circunstancias por lo que respecta a la oveja Dolly se tuvo la duda de que tal vez las células obtenidas para la extracción del núcleo pudieran ser, no adultas, sino células embrionarias del desarrollo mamario, puesto que la hembra donante en aquel momento se encontraba en gestación. Investigaciones —observaciones posteriores— han demostrado que ello no fue así. Fue un clon casi puro —quimera—.
- Desprogramación de estas células adultas. En realidad la clonación por células adultas es ciertamente la más importante puesto que permite partir de animales o de seres cuya conducta ya se conoce. En esta circunstancia la mayor aportación de las investigaciones de I. Wilmut consistieron en demostrar que la desprogramación genética de estas células era condición muy importante para el éxito final. Tal desprogramación se consigue mediante el sometimiento de las mismas a ciertos tratamientos metabólicos anteriormente anunciados y en tal caso tales células pasan de la fase G2 a la fase G0, sincronizando de esta manera su situación con la del ovocito al cual se le extrae el núcleo.
- Empleo de estímulos para la puesta en marcha del proceso de desarrollo del núcleo incorporado al óvulo (enucleado): luz ultravioleta, estímulos eléctricos, virus desactivado Sendai, Arginato sódico, La Promoza, el Polietilenglicol y la Telomerasa que constituye el estimulante —hasta el momento— más activo. De otra parte, se llegó a demostrar que no es preciso transplantar exactamente el núcleo sino también la masa celular interna de la célula adulta (MIC). Sin embargo está todavía por demostrar el papel de las mitocondrias del óvulo receptor que en algunos casos se eliminan y en otros no, pudiendo de esta manera colaborar a una determinada genética por parte de la receptora que pudiera interferir la calidad (clonación pura) del núcleo trasplantado.

CLONACION TERAPEUTICA

La clonación terapéutica es sencillamente aquella clonación cuyos resultados son la obtención de células totipotentes, pluripotentes o unipotentes —según los casos—, circunstancias que desde el punto de vista de biología molecular corresponden al grado de metilación, al punto que se entiende que las células totipotentes están totalmente metiladas y por tanto no reciben ninguna orden de división ni de diferenciación; a medida que pierden esta condición, probablemente a consecuencia del enzima transmetilasa, se convierten en células pluripotentes obteniendo algunas facultades de po-

tencia y perdiendo parte de las que poseían anteriormente y en procesos ulteriores la nueva pérdida de grupos metilicos haría que estas células pluripotentes se conviertan en células unipotentes y por tanto específicas del desarrollo de un determinado tejido. Este descubrimiento representa algo realmente fundamental desde el punto de vista médico y en especial para el tratamiento de enfermedades degenerativas.

La clonación reproductiva la hemos tratado con anterioridad en la especie animal y si bien esta tecnología lo mismo que las anteriores llegaron a inquietar seriamente a la moral, a la ética y especialmente a la religión, el verdadero planteamiento —en serio— tiene lugar cuando se anunció el nacimiento de la oveja Dolly por clonación de una célula adulta, ya que como es sabido la clonación puede conseguirse de varias maneras: de una parte, por la rotura de la mórula y la obtención de blastómeros pluripotentes o totipotentes que cuando se cultivan in vitro dan lugar a un organismo completo o cuando se transplantan a un medio adecuado (útero receptivo); otro método es el basado en el trasplante de núcleos de células en desarrollo a ovocitos enucleados, estos núcleos pueden proceder de material en desarrollo de carácter embrionario de tal manera que cuanto más jóvenes sean estos blastómeros a trasplantar el éxito responde con mayor garantía; o por el contrario mediante el trasplante de núcleos de células adultas que es la última tecnología —de gran interés— que resulta exitosa bajo diferentes condicionantes y el cultivo de células madres tomadas de diferentes tejidos del ser vivo (sangre umbilical, placenta, hígado, páncreas, etc.)

La clonación conductual es aquella que logra por modificación del genoma, cambiar la conducta —supuesta— habitual del organismo para generar sustancias de interés terapéutico (hormonas, etc.) para el hombre por el momento.

Células madres

Se denominan células madres, también denominadas troncales —aunque esta denominación no tiene una verdadera significación biológica—, aquellas que son capaces por su pluripotencia o totipotencia de generar células adultas que pueden incorporarse a determinados tejidos a fin de sustituir células envejecidas, destruidas (muerte por apoptosis) y de esta manera resolver un problema fisiológico, de carencia e insuficiencia, de células normales.

Las células madres se obtienen generalmente del blastocisto, es decir del óvulo fecundado a partir de cierto número de divisiones (8 días en las especies de nueve meses de gestación) en que el conjunto morular se convierte en blastocisto tras la aparición de la laguna líquida que permite el desplazamiento de los blastómeros y en cierto modo la separación de los mismos; de tal manera que mientras los periféricos asumen funciones trofoblásticas, es decir de incorporación de material nutritivo hacia el interior (energía para el desarrollo del complejo celular), el resto de las células se agrupan en el denominado «**botón embrionario**» en el cual ya se van diferenciando: unas, ectodérmicas para el desarrollo del ectodermo propiamente dicho, otras mesodérmicas y finalmente las endodérmicas; de tal manera que las tres líneas fundamentales del origen tisular vendrían representadas por estas células. Para obtener las células madres desde el origen señalado es necesario por tanto un determinado desarrollo del complejo blastocitario que como mínimo ha de alcanzar los ocho días, es decir generalmente unas cien células, si ésto no ocurre la obtención de las células madre es difícil.

Otro origen de las células madre es el referente a la sangre del cordón umbilical donde se encuentran dichas células a disposición como excedente —podríamos decir— del desarrollo embrionario, placenta, así como en órganos adultos, donde esperan ponerse en marcha para sustituir a las células normales muertas por apoptosis o otro proceso patológico. El descubrimiento de estas células madre procedentes del cordón umbilical ocurre en el año 1974, si bien ya con anterioridad se había sospechado de la presencia de las mismas. Se encuentran fundamentalmente en el líquido sanguíneo y son capaces de restituir los tres principales elementos hemáticos: hematíes, leucocitos y placentas, así como la de generar microglia y portar en el antígeno capaz de resolver no sólo la leucemia —objeto fundamental para la trasfusión de estas células a personas que padecen dicha enfermedad—, sino también anticuerpos capaces de resolver la inmunodeficiencia congénita. En este momento se establece una cuestión muy importante respecto al interés de estas células sobre los trasplantes de médula. La investigación actual se inclina por el uso de células madre procedentes de la sangre del cordón umbilical que presentan mucha mayor eficacia, simplifican la técnica de compatibilidad y se consideran más eficaces, si bien hay que tener en cuenta que este tema —eficacia— depende de la cantidad de células madre trasferidas; de aquí que exista una relación entre el volumen de sangre transfusible y el desarrollo del individuo receptor.

Finalmente un tercer origen —muy importante— son las células madre que quedan en los tejidos, sencillamente esperando órdenes para ponerse en desarrollo cuando alguna de las células de los mismos muere (apóptosis) y recibe entonces la orden de desarrollarse convirtiéndose entonces en células mitóticas en desarrollo. De tal manera que hay que entender que la apoptosis es una «muerte celular programada», es una muerte que podríamos llamar atraumática, anecrótica, muy diferente por tanto a la necrosis y a la inflamación; y, por el contrario, la mitosis es la reacción contraria, es decir la puesta en marcha de la actividad procreativa (divisional) de células que están expectantes, latentes, a la espera de estímulos de desarrollo para conseguir el equilibrio tisular del tejido correspondiente.

El 25 de Noviembre del año 2001 la información científica nos sorprende con la clonación humana obtenida a partir de células madre, de tal manera que la Empresa de investigación Advanced Cell Technology (ACT) anuncia a través del Director y a su vez Investigador responsable del Programa de la referida Empresa, Doctor Michael West, la obtención de células madre conseguidas por clonación basada en la misma tecnología empleada por I. Wilmut para la obtención de la oveja Dolly, es decir trasplante de núcleos de células —en este caso epiteliales, fibroblastos— al ovocito receptor correspondiente tras haber eliminado el núcleo propio. A partir de este momento se establece un tremendo revuelo en los ámbitos científicos, sociales, éticos y morales.

La primera respuesta del **Doctor Michael West** fue que lo que se ha obtenido no es vida humana sino un conjunto de células (una bolita celular) que se han obtenido con el simple objetivo e importante objetivo de utilizar las mismas tras su cultivo para inyectarlas en tejidos degenerados y de este manera conseguir la regeneración, mediante incorporación de estas células jóvenes, de los propios tejidos, naciendo de esta manera una clonación terapéutica de extraordinario interés.

Las argumentaciones señaladas no sirven para contestar a la pregunta **¿Si a esta célula así obtenida por transferencia nuclear se incorpora a un útero receptivo**

<i>Compañía</i>	<i>Localización</i>	<i>Personal</i>	<i>Especialidad</i>
Aastrom Biosciences	Ann Arbor (EEUU)	33	Células madre hematopoyéticas
Geron Corp.	Menlo Park (EEUU)	100	Células madre de embriones y fetos
Layton BioScience	Atherton (EEUU)	25	Células madre neuronales de fetos
NeuralSTEM			
Biopharmaceuticals	Bethesda (EEUU)	14	Células madre neuronales de fetos
Neuronyx Inc.	Malvern (EEUU)	10	Células madre neuronales
Nexell			
Therapeutics Inc.	Irvine (EEUU)	120	Células madre hematopoyéticas
Osiris Therapeutics	Baltimore (EEUU)	75	Células madre de médula
ReNeuron	Londres (G. Bretaña)	17	Células madre neuronales
Stem Cell Sciences	Melbourne (Australia)	—	Células madre de embriones
StemCells Inc.	Sunnyvale (EEUU)	16	Células madre neuronales adultas

La batalla comercial de las células madre

(preparado), será posible el nacimiento de un ser vivo? La respuesta es positiva, por lo cual no se trata ya de un conjunto de células sino sencillamente de una vida nueva que generará un individuo a través del proceso gestacional. La interrupción de este proceso es ni más ni menos un aborto, con lo cual no cabe la menor duda desde el punto de vista biológico que el proceso es realmente grave y de que de lo que se trata es de crear una vida para salvar otras vidas. En este sentido hay que tener en cuenta que la vida es vida en sí misma y es tan importante la vida de estos embriones incipientes como la de los sujetos que recibirán las células después del sacrificio de aquélla para reparar su organismo, con la duda —todavía sin resolver— de si estas células pueden prender con absoluta eficacia en el organismo receptor o por el contrario no se adaptarán al mismo. La Santa Sede ha respondido a estas preguntas de una manera clara: el Papa en fecha reciente se pronuncia diciendo: *«de lo que se trata es de mantener un absoluto respeto a la vida, desde que nace hasta que el ser humano muere e incluso después»*.

En realidad el anuncio, en la Revista Journal of Regenerative medicine, de José Cibelli, Robert Lanza y Michael West, investigadores de la Agencia Advanced Cell Technologie (ACT), lo que nos comunican **es haber dado los primeros pasos** —siguiendo la tecnología de I. Wilmut en relación con la oveja Dolly— para conseguir el clonaje humano, si bien un clonaje terapéutico pero al fin y al cabo clonaje en la especie humana. Es posible que se hubieran hecho muchos intentos anteriores —sin duda alguna—, lo único que sabemos al respecto es que el programa se inició hacia varios meses partiendo de un reclutamiento de doce mujeres de 24 a 32 años con historial procreativo normal (algún hijo biológico) que se prestan al experimento. Estas mujeres tras ser estimuladas con hormonas desde julio de este mismo año, dan como resultado 71 (ovocitos) a disposición de la investigación.

Otro origen muy interesante de las células madre podría ser aquellas obtenidas por **partenogénesis**, planteamiento experimental de la ACT, llevada a cabo por el Doctor Michael West, llegando a conseguir embriones a partir de ovocitos sin fecundar, activados mediante el estímulo divisional de los mismos por efectos muy diferentes y totalmente distintos a la incorporación del espermatozoide. Estas células así obtenidas serían células unilaterales, completamente desprovistas de material genético, sin programación genómica y por tanto nunca podrían constituir seres vivos, aunque una vez conseguidas se incorporasen al útero (incubación de los mismos). Sin embargo hasta

el momento este fenómeno es simplemente un planteamiento experimental que no ha conseguido mayor trascendencia y, por otra parte, se duda de si estas células obtenidas por división partenogenética podrían de algún modo sustituir a las células madres responsables de reemplazar células de tejidos alteradas (acción terapéutica).

En todo caso, las células madre sirven exclusivamente para un tratamiento individualizado, es decir para las enfermedades que padece el propio individuo del cual se han obtenido las mismas y no generalizables. Por lo cual el interés práctico como acción terapéutica se refiere a un solo individuo que previamente ha sido clonado, que no sabemos si esas células se van a adaptar y por supuesto recuperar la actividad funcional que se requiere de su desarrollo.

Es interesante la reflexión que a este respecto nos hace Kant: «la medicina ha utilizado venenos para curar y para matar —depende de las circunstancias—. Es difícil concebir la existencia de una sustancia (técnica) tan perversa que no sirva más que para matar»

La clonación humana —está servida—

El tema era previsible desde que en el año 1997 se anunciase el nacimiento de la oveja Dolly por clonación, si bien aunque la Empresa ACT asegure que se trata de una clonación puramente terapéutica, es decir cuya objetivo es la obtención de un conjunto de células y no de un ser viviente, la realidad es que este conjunto de células si se trasplantan —como señalábamos anteriormente— a un útero preparado tiene lugar el nacimiento de un individuo —con lo cual se trata no sólo de células vivas, se trata por tanto de una gestación, de una vida creada—. ***La vida en condiciones naturales comienza desde el momento en que se establece un genoma integrado por materiales procedentes del macho y de la hembra respectivamente.*** Aunque la Agencia ACT indique que se trata simplemente de una clonación de tipo celular (conjunto de células vivas) y no de un ser humano, la realidad es que se abre el camino de una manera clara al clonaje humano con todas sus consecuencias y por tanto dan pie al planteamiento que se ha establecido en el ámbito científico, técnico, ético, moral y religioso. A primera vista da la impresión que se trata de un enfrenamiento entre los avances científicos y técnicos y por otra parte la Ética, Moral y Religión, cuando esto no debe ser así —no puede ser así—. Hay que tener en cuenta que la Ética y la Moral están por encima de todo esto y que las creencias religiosas no se refieren a conquistas materiales, sino más bien a la vida trascendente; por eso la Iglesia —en definitiva, aunque tuvo sus titubeos en principio— no se opone al avance científico y técnico, simplemente hace las correspondientes anotaciones —tal como señalábamos anteriormente— en orden al peligro que ello significa como atentado de la dignidad humana.

Ante los acontecimientos ocurridos —ciertamente perturbadores para el colectivo científico y social— hasta el año 1983, el Cardenal Ratzinger con la autorización del Papa hizo pública la **Instrucción sobre Bioética** (22-II-1983) que el Obispo Valenzuela la comunicó a los españoles en Enero (día de San Pedro) del referido año.

La Instrucción no es «artículo de Fe», sino simplemente un informativo para poner en antecedentes a la sociedad de creyentes y no creyentes respecto a la trascendencia de los avances sensacionales en materia de reproducción (Biotecnología). De tal ma-

nera que el responsable de la Comisión Episcopal para la «Doctrina de la Fe», redactó el referido documento que ha sido ratificado por el actual responsable de la Comisión Episcopal para la «Doctrina de la Fe», Monseñor Martínez Camino, quien afirma: «*cualquier método de reproducción artificial que atente contra el modo natural de la reproducción* -refiriéndose especialmente a la clonación y células madre —1999— *es inadmisibile*».

El Cardenal Ratzinger señalaba claramente que «no todo lo posible es viable», tenemos la bomba atómica —la hemos conseguido pero no puede utilizarse—; el hombre no es un «algo» es «alguien», tiene una vida trascendente y es antinatural que la vida humana se consiga en un laboratorio, tiene otras connotaciones muy diferentes al proceso material. En tal caso, si la vida humana pudiera obtenerse en el laboratorio bajo una planificación habría que discutir a quién corresponde esa vida humana, es decir, al fabricante de la misma —ello enfrenta definitivamente a la Ética, la Moral y la trascendencia del ser humano—.

Cualquiera que fuera el concepto que tengamos de la vida, vida trascendente, origen en la Creación Divina, o, por el contrario entendida como, una condición que es propia de los seres vivos superiores, hay que tener en cuenta que en cualquier caso merece un respeto, una consideración, que refrenda el pronunciamiento del Papa en el sentido de pedir *un absoluto respeto a la vida humana, desde que nace —integración del genoma— hasta que el individuo muere* con todas las connotaciones que éste representa.

De otra parte, ha habido otros planteamientos desde el punto de vista oficial, tal como el del Reino Unido, en el que el Tribunal Supremo consideraba que las células obtenidas de esta manera (clonación) no eran seres vivos y que por lo tanto no merecían el tratamiento como tales; era un conjunto de células en desarrollo, un proyecto de vida sencillamente pero no una vida en si misma. Esta sentencia del Alto Tribunal, formulada por el Juez Crone se base en que «a su juicio» la unión entre componentes celulares no gaméticos no genera un ser nuevo (en este caso humano). Se trataría simplemente de un conjunto de células pero no de una nueva vida. La referida decisión judicial fue muy llamativa, creando lo que se llamó «paraíso para la clonación humana» al que se apresuraron a acudir los partidarios de la misma y en especial el ilustre ginecólogo italiano Severino Antinori. Esta Ley (1990) fue inmediatamente recurrida por el Gobierno que se puso en marcha para promulgar una Normativa anulatoria. Frente a los partidarios de la clonación humana representada incluso por personalidades relevantes (76 Premios Nobel), la Alianza Pro Vida estableció una interesante controversia; mientras que la AAAC (Asociación Americana para el Anace de las Ciencias de la Academia de Medicina de los Estados Unidos) se muestra partidaria de la utilización de células madre (clonación terapéutica) para el tratamiento de enfermedades degenerativas, etc., en la especie humana.

Desde otro punto de vista y antes de analizarse la polémica —ha debido tenerse muy en cuenta— **¿Qué es lo que en realidad se ha conseguido?** En realidad no se ha conseguido más que el inicio de la división del núcleo trasplantado durante unos tres días que representan entre 6 y 8 ocho células y en estas condiciones no es posible la obtención de células madre, con lo cual —la verdad— es que no se han obtenido todavía células madres procedentes del blastocisto puesto que el mismo no se ha conseguido. En este sentido, las investigaciones de James Thompson en 1998 lograron

la multiplicación in vitro de estas células pero sin llegar nunca al estado de blastocisto y por tanto la posibilidad de obtener por este procedimiento células madre; en definitiva, hasta el momento no hay razones fundadas para un alarmismo que quizá pueda llegar, pero por el momento no existe: **«lo importante no ha ocurrido»**, es decir, la división blastocitaria, la incorporación de este complejo a un útero preparado y, por tanto, la posibilidad de nacer un individuo clonado propio en la especie humana. Se trata simplemente de un experimento de laboratorio que no ha tenido continuidad ni por tanto el éxito esperado.

La Revista Nature Biotechnology publicó las investigaciones del Equipo de la Universidad de Wisconsin, en el sentido de haber obtenido células nerviosas cultivadas en laboratorio siguiendo las técnicas publicadas en 1998 por Hadassah (Israel), células procedentes de ratón cultivadas in vitro mediante estímulos generados al introducir en los medios de cultivo la hormona de crecimiento (GF). Los resultados, publicados por el Equipo de James Thomson y Benjamín Reubinoff han sido en este sentido concluyentes; estas células fueron posteriormente transplantadas al cerebro de ratones recién nacidos, demostrando que las neuronas se adaptan bien al medio, sin embargo está todavía por demostrar si estas células adaptadas al nuevo medio (neuronas) son capaces de alcanzar la madurez suficiente e incorporarse a las funciones propias del individuo receptor, puesto que en tal caso sería una solución de extraordinario interés para resolver enfermedades neurodegenerativas como: el mal de Huntington, Parkinson, Alzheimer, así como diferentes lesiones medulares que incluso podrían representar la recuperación de parálisis generadas por procesos degenerativos o traumáticos de la médula espinal. Al menos in vitro las células trasplantadas generan dopamina, fundamental para el tratamiento del Parkinson.

La aceptación de la clonación terapéutica sigue siendo tema controvertido cualquiera que sea el concepto que tengamos de la vida: planteamiento religioso o confesional, fenómeno natural de todo ser vivo, etc. Todo depende de la concepción que se defiende sobre la vida humana y sobre el origen y fundamento de la dignidad. En este sentido no pueden pensar lo mismo los abortistas, que entienden la vida como una propiedad inminente de ciertos seres autónomos que pueden disponer libremente de ella, o de quienes limitan la existencia de la persona a un cierto estado de madurez o reducen el deber moral al principio de no causar daño a un ser sensible o consciente. La opinión será distinta también para quienes postulan la existencia de deberes absolutos que limitan el deber a la producción del placer o a la evitación del dolor. La clonación terapéutica puede ser lícita en cuanto que los fines son laudables (aliviar, curar al hombre enfermo), pero de otra parte ello es inadmisibles si comporta la destrucción de una vida anterior que es la del blastocisto (ovocito fecundado convertido en óvulo y por tanto en una vida incipiente que comienza a desarrollarse). En este sentido, el Papa ha calificado la clonación como una amenaza contra la vida y en este sentido ha difundido la idea fundamental de que no se puede crear una vida para destruirla en beneficio —en todo caso improbable— de salvar un enfermo (Alocución del 29-XI-2001, a los niños católicos de Oriente Medio). Antepone ante toda tentativa técnica y científica —por muy beneficiosa que sea— el respeto absoluto de la vida, desde que esta comienza hasta que la vida muere, es decir el Ser desaparece.

A partir del anuncio de la ACT, clonación de células adultas procedentes de la especie humana, la polémica está siendo muy acentuada. No se trata de poner «en coto» a los avances científicos y al desarrollo de la Biomedicina, pero una cosa es

el impulso de la investigación y otra distinta la utilización de técnicas que destruyen la vida y reducen los seres humanos a la condición de «**mera mercancía**». En este sentido, como diría Mostesquieu, «*no se puede ir más allá de la ley si queremos vivir en paz*» y la Ley señala lo siguiente: casi todos los gobiernos se han mostrado contrarios a la clonación y a la experimentación con embriones humanos aunque se realice con fines terapéuticos; de tal manera que la Carta de Derechos Humanos Fundamentales de la U.E., así como el Protocolo del Consejo Europeo, contienen artículos que rechazan de plano este tipo de técnica reproductiva. El procedimiento empleado por la referida Empresa, aunque en principio se limite a crear un conjunto de células que para ellos no representan vida humana, lo cierto es que estas células tienen el porvenir humano y que, de otra parte, se ha constituido un individuo nuevo desde el principio al activarse un genoma que es una vida, aunque sea una vida incipiente.

El Ejecutivo del Reino Unido (Tony Blair) adopta una decisión peligrosa, en el sentido de discutir lo que significa el preembrión o también si el conjunto de esas células obtenidas por clonación —células adultas humanas— es una vida o por el contrario un proyecto de vida; ante la situación planteada se ha precipitado a la declaración de una Normativa legal que prohíba todo intento de clonación en la especie humana a pesar de la sentencia favorable a la misma emitida por el Tribunal Supremo del referido país. España, desde el punto de vista jurídico, tiene clara la situación que se plantea a tenor de lo dispuesto en la Ley de Reproducción Asistida de 1988 y posteriormente en el Convenio Internacional de Oviedo como un tratado internacional que establece de manera explícita que «**se prohíbe la constitución de embriones humanos con fines de experimentación**». Esta limitación es hoy reconocida por el Informe de la Comisión Nacional de Reproducción Asistida igualmente. La puesta marcha de estos embriones —activación—, debe producirse según la ley antes de los 5 años de su conservación —fecha en la que se considera que han perdido toda su viabilidad—. Sin embargo, para tomar esta actitud sería necesario —tal como marca nuestra normativa— que los progenitores de los referidos embriones den autorización para tal episodio, trasladando a los padres la responsabilidad ética de decidir el destino de los embriones sobrantes.

La empresa británica ReNeuron es la única empresa europea que ha trabajado con células troncales procedentes de fetos humanos, ha anunciado, sin embargo, con fecha 3-12-2001, que suprime estos planteamientos (proyectos de investigación) semejantes a los llevados a cabo en la Universidad de Wisconsin por considerar poco exitosos estos experimentos y excesivamente caros, deducidos de la dificultad técnica de extraer las células madre de blastocistos entre 5 y 7 días de desarrollo (con 100 células producidas) y, por otra parte, teniendo en cuenta el precio de las referidas células en caso de ser importadas —que en el momento actual en la Universidad de Wisconsin se cifra en un millón de pesetas por vial—.

El planteamiento de trabajos experimentales con embriones residuales —al menos en nuestro país— necesitaría modificar la Ley de Reproducción Asistida, ya que la normativa vigente las posibilidades de investigación a embriones no viables y excluye cualquier otra clase de investigación que no tenga carácter diagnóstico y terapéutico con embriones viables. La referida modificación, desde el punto de vista jurídico, plantea aclarar el concepto de **viabilidad biológica**, objeto de muchas interpretaciones que afectan incluso al Tribunal Constitucional.

En todo caso, la responsabilidad de la puesta en marcha de los embriones congelados existentes en este momento dependería de las correspondientes Autonomías puesto que tal competencia la tienen transferida y, en este caso, será el Comité de Ética —pendiente de constituirse en algunos casos— quien decida sobre este problema.

El problema es tan llamativo que en el Congreso de los Estados Unidos el propio **Presidente George Bush, se ha pronunciado totalmente en contra** de experimentos conducentes a la clonación en la especie humana —reproductiva y terapéutica—; del mismo modo el **pronunciamiento del Papa ha sido total y absoluto en contra** a la referida tecnología. Sin embargo algunos científicos de Empresas privadas tales como la «**Advanced Cell Technologies (ACT)**» insiste en su investigación afirmando que dentro de poco la clonación del ser humano será un hecho, puesto que podrá ser limitado a la obtención de conjuntos de células clonadas tomando todo tipo de medidas para que este proceso no continúe y, termine sencillamente, en la obtención de células —materia prima— para el tratamiento de determinadas enfermedades del hombre.

La clonación humana es previsible ya que se tardará más o menos tiempo en producirse pero al fin vendrá. Esta afirmación se deduce que —sería la primera vez que el hombre renuncia a un adelanto científico—, como dijo el Profesor Severo Ochoa «*cuando un científico consigue un logro, sigue con él hasta el final imparablemente*». El hombre no renunció a la creación de artefactos mortíferos como pueden ser la bomba atómica, la bomba de hidrógeno, la de neutrones, etc., a pesar de los males; sin embargo ante esto hay que responder que no todo lo que es posible es factible, aquello que se puede hacer no debe siempre hacerse ya que hay que tener unos límites marcados por la Ética y la Moral. Este concepto lo debe tener muy en cuenta el hombre que, además de tener derecho a vivir sobre el Planeta Tierra, realizarse (ut operatur terram), tiene además la percepción del «*eppur*».

Es importante destacar que el experimento llevado a cabo bajo la dirección de Michael West y anunciado por la Agencia ACT, no ha sido más que un aviso pero representa en definitiva una alarma absolutamente fundada, ya que hay que tener en cuenta que de los 71 ovocitos —a los cuales se les trasplantó el núcleo de las células adultas objeto de clonación— sólo se pudieron obtener —de acuerdo con las publicaciones de la revista *Journal of Regenerative Medicine*— unos cuantos —entre 3 y 5— embriones aptos para el trasplante o también para el desarrollo ulterior a fin de obtener las células madre. Los detalles de este proyecto fueron publicados así mismo por la *Revista Scientific American*, así como la *Revista US News and World Report*. Son un testimonio de un intento relativamente exitoso, pero en absoluto del todo, puesto que ninguno de los embriones creados por clonación sobrevivió más de 5 días —tiempo insuficiente para la obtención de las células madre—, todos murieron antes de alcanzar la fase de desarrollo blastocitario —cuando es posible dentro de ellos aislar los blastómeros que representan las células madres.

En todo caso, hay que tener en cuenta que si es cierto que con la tecnología de la ACT se han conseguido estas células, también es importante señalar que pudo alcanzarse la reprogramación de las mismas, lo cual hacía muy viable la continuación de la técnica para conseguir una clonación auténtica. Por lo que respecta a la partenogénesis tiene sus grandes limitaciones, ya que se trataría de un material homólogo para un individuo y que sólo podría ser utilizado para la donante; es decir, en el caso de la especie humana en las mujeres.

En resumen, la situación actual en cuanto la legitimación de las técnicas de clonación reproductiva y terapéutica quedan expresadas en el siguiente cuadro, cuya fuente es la Fundación Europea de la Ciencia.

País	Clonación reproductiva prohibida por Ley nacional		Investigaciones autorizadas por ley nacional	
		Células madre	Embriones humanos	Fetos abortados
Austria	Si	Sin legislar	Sin legislar	Sin legislar
Bélgica	No	Sin legislar	Sin legislar	Sin legislar
Rep. Checa	No	Sin legislar	Sin legislar	Sin legislar
Dinamarca	Si	Si	Si	Si
Finlandia	Si	Si	Si	Si
Francia	Si	Si	No	Si
Alemania	Si	Sin legislar	No	Si
Grecia	No	Sin legislar	Sin legislar	Sin legislar
Hungría	En preparación	No	Si	No
Irlanda	No	Sin legislar	Sin legislar	Sin legislar
Italia	Si	Si	No	Si
Holanda	En preparación	En preparación	En preparación	En preparación
Noruega	Si	Sin legislar	No	En preparación
Polonia	No	Sin legislar	Sin legislar	Sin legislar
Portugal	En preparación	En preparación	En preparación	En preparación
Eslovenia	Si	Sin legislar	Sin legislar	Sin legislar
España	Si	Si	Si	Si
Suecia	Si	No	Si (14 días)*	Si
Suiza	Si	Sin legislar	Sin legislar	Sin legislar
Turquía	No	Sin legislar	Sin legislar	Sin legislar
R. Unido	Si	Si	Si (14 días)*	Si

* Investigación permitida en embriones humanos hasta los 14 días de edad

Fuente: Fundación Europea de la Ciencia.

Regulación en Europa de las investigaciones con células humanas embrionarias.

El referido cuadro expresa la situación legal correspondiente a cada uno de los países, pero a partir de la misma podemos significar que una vez conocidas las investigaciones positivas de la Empresa ACT hubo un gran revuelo político en todos los países. En el nuestro todos los partidos políticos, tanto el PP como el PSOE e IU, reaccionaron en el sentido de admitir como necesario **una reforma** —clara definición— haciendo, por tanto, una distinción entre los límites éticos para evitar que este tipo de experimentos sirva para la reproducción de seres humanos genéticamente idénticos. De tal manera, que el Portavoz del Partido Popular en la Comisión de Sanidad del Congreso valoró la posibilidad de elaborar en un futuro próximo una Reglamentación que respalde jurídicamente los experimentos llevados a cabo en los Estados Unidos, etc., respetando el valor de la Ley de Reproducción Asistida, así como los acuerdos tomados por la Comisión Internacional de Bioética de Oviedo, para la defensa del hombre en relación con la clonación.

La situación jurídica difiere de un país a otro dentro de la Unión Europea, desde Irlanda donde la propia Constitución prohíbe cualquier práctica que lleve a la clonación humana, hasta la permisibilidad del Reino Unido —aunque en este país se ha

vuelto a reconsiderar el tema de una forma precipitada al emitir una Ley que prohíbe tales planteamientos experimentales. Mucho se espera de la Comisión Organizadora de la discusión del tema los días 18 y 19 de Diciembre respecto a las células madre con fines terapéuticos; en todo caso la Asamblea Nacional Francesa debatirá un Proyecto de Ley sobre Bioética que prohíbe la clonación con fines terapéuticos. En el mismo sentido se define Alemania e Italia que calificó el experimento de ACT de «**inaceptable**», en cuyo concepto coinciden Grecia, Portugal, España, etc. Voces tan autorizadas como la de los Estados Unidos a través de su Presidente Bush se pronunciaron con la siguiente afirmación: «*no se debe crear vida para destruirla y eso es lo que exactamente está ocurriendo, por lo que considero que el Proyecto es moralmente equivocado*». Su Santidad el Papa se ha pronunciado drásticamente: «*es necesario un respeto absoluto a la vida humana, desde que el individuo nace (activación del genoma del nuevo ser) hasta que muere e incluso respeto a la vida antes y después de la propia vida*». En este sentido el Journal of Regenerative Medicine muestra, en todo su dramatismo, la gravedad del acto realizado ya que confirma que la vida humana comienza con la concepción, estando de acuerdo con la Santa Sede al pensar que las intenciones humanitarias de quienes prometen curaciones espectaculares a través de la clonación, necesitan una valoración tranquila, firme, serena y especialmente con vistas al presente y futuro de la Humanidad.

Las investigaciones sobre clonación humana de la ACT han sido realmente impresionantes, especialmente en los Estados Unidos, de tal manera que el 25-XI-2001 — día en que se celebra en el referido país la festividad nacional y familia por antonomasia (Día de Acción de Gracias)— el País es sacudido por esta noticia y cuyo alcance está todavía por determinar. Mientras que los tremendos incidentes del 11 de Septiembre provocados por el terrorismo, y sin olvidarse de los mismos, se superpone esta tremenda noticia que conmueve desde el punto de vista ético y moral a los Estados Unidos. Tema que al mismo tiempo planteaba un porvenir económico impresionante en cuanto a la posibilidad de crear líneas terapéuticas para el tratamiento de enfermedades —terribles— que afectan a la Humanidad. A pesar de todo la Casa Blanca mostró ese mismo día su oposición a las investigaciones de la ACT, a través de su Presidente de Gobierno, significando que el avance anunciado representa un reto a la legislación Estadounidense respecto al uso de la tecnología y destacando que existe un vacío legal en la legislación Norteamericana que debería —a pesar de la situación de máxima preocupación actual— tener una definición rápida por parte de los órganos legislativos. La preocupación no solamente está en el anuncio en sí sino en el éxito de algunas operaciones previas —fundamentales para la clonación humana— como es el haber demostrado la efectividad de las técnicas de reprogramación de las células adultas antes de su incorporación (núcleo) al ovocito. De esta manera podía afirmar el investigador Robert Lanza —Vicepresidente de la ACT— que, si bien es cierto que se han conseguido fases importantes en el desarrollo tecnológico, la finalidad última no se ha llegado a conseguir del todo ya que clonar significa copiar; copiar, en este caso, podría ser **fácilmente sustituido por crear o re-crear** ya que la Legislación de algunos países europeos veta expresamente la clonación humana y las Leyes Federales Estadounidenses prohíben abiertamente la financiación (uso de dinero público) para estos experimentos —**pero el peligro está latente**—. El resultado no es una improvisación sino que ya hace varios meses la Revista Scientific American así lo anunciaba —en todo caso, hay que reconocer que la ACT siempre ha asegurado que nunca tuvo como objetivo la clonación humana sino más bien la obtención de células madre con fines exclusivamente terapéuticos, resultados que para ellos no son en absoluto un

intento de clonación humana sino el tratamiento de enfermedades degenerativas del sistema nervioso como el Parkinson, el Alzheimer y otras muchas—.

Las investigaciones de la ACT, con Laboratorios centrales en Worcester (Massachusetts), consiguieron hasta el momento células madre embrionarias. En este sentido, hay que señalar que existen 62 líneas de células embrionarias repartidas en 11 centros de investigación y empresas de varios países, la mayoría de los Estados Unidos, Suecia, Israel y Australia. Estos cultivos fueron obtenidos mediante el trasplante nuclear.

Como señalábamos anteriormente, para conseguir estos resultados la ACT ha utilizado 72 ovocitos que fueron donados por siete mujeres entre 24 y 32 años que presentaban una historia sexual aceptable y con descendencias como mínimo de un hijo biológico. Los óvulos fueron conseguidos tras un fenómeno de reprogramación, estímulo de crecimiento, como señalábamos anteriormente en relación con las técnicas ya clásicas de la clonación empleada con la oveja Dolly, partiendo de células adultas tomadas de fibroblastos cutáneos que fueron aislados tras realizar biopsias de piel de 3 mm a varios voluntarios. Los óvulos obtenidos (17) fueron utilizados para la técnica de transferencia nuclear que dio como resultado 10 embriones clónicos, de los cuales 3 lograron desarrollarse hasta tener 6 células pero no más. A partir de este momento está el verdadero peligro, que tal desarrollo continúe si este complejo embrionario fuera incorporado a un útero receptivo dando lugar al nacimiento de un nuevo ser. En este sentido la Agencia ACT se pronunció de una manera tajante en relación a que tomó todo tipo de precauciones para que tal proceso no pudiera ocurrir. Sin embargo el peligro está aquí.

Existen líneas de investigación preparadas para iniciar lo antes posible la clonación humana, a pesar de los peligros que encierra. Entre los expertos más decididos al efecto está el Profesor Antinori, en cuyos planes están implicados Rudolph Jenisch del Instituto de Tecnología de Massachusetts, pidiendo la colaboración de Ian Wilmut del Instituto Roslin de Escocia —Padre de la oveja Dolly—. Los puntos de vista han sido totalmente contradictorios. Existe un temor real de que los individuos clonados presenten alteraciones considerables, anomalías que se reflejen en la conducta, en la longevidad, en la propensión a determinadas enfermedades dimanantes —para algunos investigadores— de la tecnología inoportuna. A este respecto el Profesor (Ginecólogo italiano) Severino Antinori, ha señalado que su procedimiento es capaz de superar estas alteraciones y por tanto conseguir resultados definitivos y por consiguiente fetos absolutamente normales; es decir, evitando periodos de vida más cortos, daños en los cromosomas de las células, problemas de alteraciones pulmonares, cardiovasculares. En todo caso el «padre» de la oveja Dolly, gran conocedor e investigador del tema llega a pronunciarse en el sentido de que no está de acuerdo, en absoluto con los planes del Doctor Antinori, que considera irresponsables y criminales, al tiempo que señala que no existe ninguna publicación científica sobre desregulación de los genes en la clonación humana —aunque de esto se ha hablado afirmativamente—.

Si es cierto que al Profesor Antinori no le sería fácil conseguir un equipo colaborador para tan macabro propósito, es necesario —afirma el Doctor Harris (máxima autoridad en ginecología humana del Reino Unido)— **tomar medidas al respecto**, señalando que el Ministerio no debe dejarse llevar por el pánico y que antes de introducir una Ley hecha de prisa y corriendo, lo más sensato sería ver si prospera el

recurso del Alto Tribunal que en este caso estaría formado por tres Jueces. Cuanso se conozca esta segunda sentencia sería el momento adecuado para introducir una nueva Ley —que no antes—. No obstante, ante el recurso presentado y la falta por el momento —señala el referido Profesor— de decisión al respecto, sería conveniente un replanteamiento legal puesto que la Ley de 1990 —enmendada varias veces— pretendía prohibir la clonación reproductiva, la creación humana mediante clonación, pero permite el experimento con técnicas de clonación para producir embriones y posteriormente aislar células madre con la posibilidad seguidamente de tratamiento, es decir clonación terapéutica. En definitiva, el Gobierno del Reino Unido se afana en promulgar una Ley que prohíba terminantemente la clonación en la especie humana, tanto desde el punto de vista reproductivo como terapéutico; todo esto como consecuencia de la decisión tomada por el Juez Mr. Justice Crone, declarando que *un organismo creado mediante reemplazamiento del núcleo (clonación) no es propiamente un embrión* y por lo tanto no cae en el ámbito de la Ley de Fertilización Humana y Embriológica de 1990. En este sentido podrían realizarse clonaciones humanas sin que las autoridades tengan instrumentos legales para combatirlo en el Reino Unido, circunstancia que aprovechan los protagonistas de programas orientados a la clonación humana; decisión que provocó el enfrentamiento con la Asociación «Alianza-pro-Vida», opuesta a cualquier tipo de clonación.

Como conclusiones referentes al avance de las biotecnologías y a la preocupación social que esto significa en orden al porvenir, dignidad humana, planteamientos éticos y morales, podemos expresar lo siguiente:

- Está justificada la reacción de la Iglesia «**Instrucción Vaticana sobre Problemas de Bioética**», elaborado por Joseph Ratzinger y aprobado por Juan Pablo II el 22-II-1983 con un:
 - **No**, a la fecundación de la mujer con esperma de un donante distinto al marido (inseminación heteróloga).
 - **No**, a las madres de alquiler
 - **No**, a los experimentos de congelación de embriones sin una dedicación especial a resolver problemas de esterilidad.
 - **Si**, con muchas condiciones, a la fecundación con semen del propio marido
 - **Si**, al diagnóstico prenatal siempre que no dañe al feto
 - **Si**, a las investigaciones para resolver y remediar las causas de esterilidad
- Se trata de defender al hombre contra los excesos del propio poder.
- No es un «no» a la Ciencia, sino un «si» a la dignidad humana.
- No todas las posibilidades de la Ciencia deben ser aplicadas.
- El hombre cuenta con títulos de nobleza, dignidad y trascendencia suficientes como para evitar que la tecnología tenga en sus manos su propio destino. No es

el laboratorio el lugar adecuado para dar origen al ser humano. El hombre no es nunca «algo» sino «alguien» y jamás debe ser producido sino engendrado, en el ámbito del amor conyugal y en el seno de una familia como demanda su dignidad sobre el resto de las especies vivas.

- La manipulación genética en sus últimas posibilidades puede generar individuos sustancialmente diferentes a los actuales.
- Hay que señalar que se oyen voces de protesta y preocupación por la defensa, el bienestar y el derecho de los animales afectados —objeto de manipulación— y que la palabra «explotación animal» en beneficio del hombre suena cada vez peor, identificándose como cruel e inadmisibles en el mundo culto y sensible al que aspiramos.
- El esfuerzo del Homo sapiens «que ha alcanzado el merecimiento de tres veces sapiens» ha de orientarse a reducir la presión consumista y deteriorante sobre el entorno en el que le ha tocado vivir y las especies animales y vegetales que le acompañan en su ciclo vital, marcando así su porvenir más luminoso para el Planeta Azul, frágil, limitado e irreversible.
- El hombre en su incontenible afán por imitar al Creador, podría mediante el progreso científico y técnico —en un rasgo de generosidad— reducir y preservar el espacio que le ha sido dado en la Tierra para su realización (ut operaretum terram) en beneficio de las generaciones venideras y del Planeta mismo.
- «*Hay mucho en juego en un mundo hambriento*» —ha dicho el Profesor Bette-ridge—.
- «*Una mala utilización de la biotecnología y la incorrecta información sobre sus objetivos en orden a la medicina, biología básica y producción animal, podrían dar lugar al rechazo; entonces nuestro esfuerzo no habría cumplido sus nobles objetivos, nosotros seríamos los responsables*» (Discurso de Ingreso en la Real Academia Nacional de Medicina del Profesor Félix Pérez y Pérez, Junio 1990).

A estas conclusiones podemos añadir:

- En orden al resultado de las investigaciones realizadas hasta el momento en orden a la clonación humana:
 - **No**, a la clonación humana en ninguno de los aspectos reproductivos o terapéuticos.
 - **No**, a la obtención de células madre procedentes del blastocisto, que significa la destrucción de una vida para salvar otra, es decir tratamiento de enfermedades degenerativas, en caso de que aquellas células tengan posibilidad de adaptación y recuperación de la función esperada.
 - **Si**, al estudio de células madre no derivadas del blastocisto sino de otros tejidos tales como sangre umbilical, tejidos embrionarios o adultos en los que se encuentran dichas células madre.

- **Si**, considerar que las células madre existentes en los tejidos tienen la misión de ponerse en marcha (actividad reproductiva por mitosis) para sustituir a las células adultas muertas por degeneración, etc., mediante un fenómeno hoy perfectamente conocido cual es la apoptosis. Estudiar el juego apoptosis-mitosis.
- **Si**, a la puesta en marcha de estas células embrionarias (latentes) que esperan la activación mediante distintos tratamientos capaces de motivar en ellas la mitosis.
- **Si**, al estímulo de la mitosis de células embrionarias para resolver problemas de tejidos degenerados e incluso para el trasplante de las mismas a órganos enfermos respectivos.
- **Si**, al estudio profundo de la relación apoptosis (muerte celular programada) y la mitosis (activación de células embrionarias latentes para sustituir a las mismas)
- **No**, al enfrentamiento de la Ciencia y la Tecnología con la Ética y la Moral, así como la religión, puesto que se trata de actividades completamente diferentes que no hay que mezclar.
- **Si**, a una Reglamentación que asegure la utilización prudente de las células madre y evite toda posibilidad de que el blastocisto obtenido (vida en marcha) pueda ser, colocado en un ambiente biológico adecuado, y desarrollar un individuo total y completo que finalmente correspondería a un origen por clonación.
- **En tema tan delicado —el HOMBRE— debe actuar con amor** «*las buenas obras* (S. Ramón y Cajal) *surgen después del AMOR*».

BIBLIOGRAFIA

A disposición de los interesados.

El primer mono transgénico acelerará el diseño de nuevas terapias humanas

Los científicos necesitaron manipular 244 óvulos para lograr el experimento

ANDi, el primer mono manipulado genéticamente



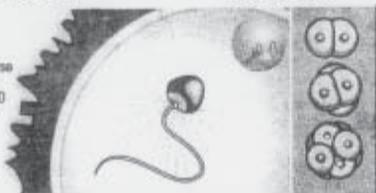
1 Los científicos inyectaron, en la superficie de óvulos, partículas de un virus inocuo, que contenían copias de un gen que produce una proteína de color verde fluorescente. Al penetrar en el interior, las partículas liberaron este gen que se incorporó al genoma del óvulo.



2 Los óvulos manipulados fueron luego fecundados con espermia de mono.

3

A partir de 244 óvulos, se lograron 40 embriones que se implantaron a 20 hembras. Hubo cinco gestaciones, de las cuales prosperaron tres.



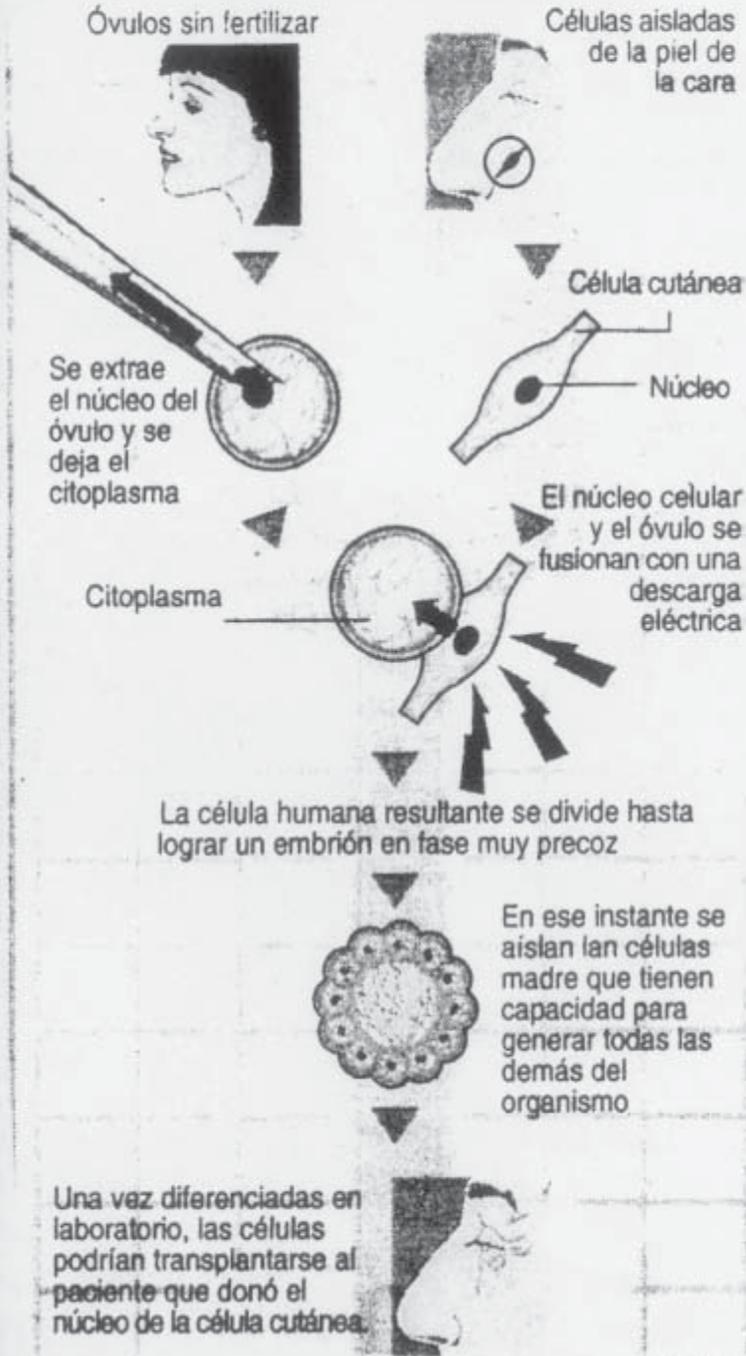
C.G.SIMÓN ABC



Sólo uno de los monos nacidos, ANDi, tenía en sus células el gen extra.

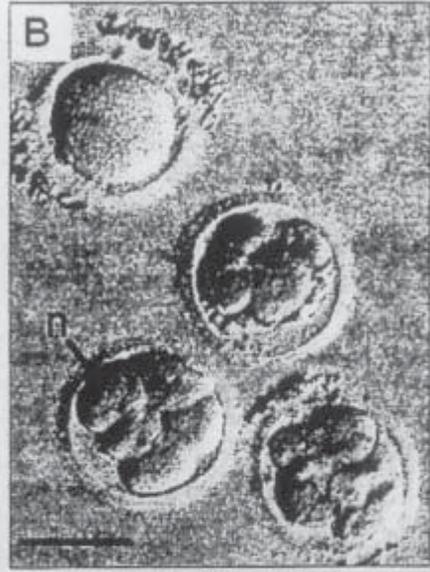
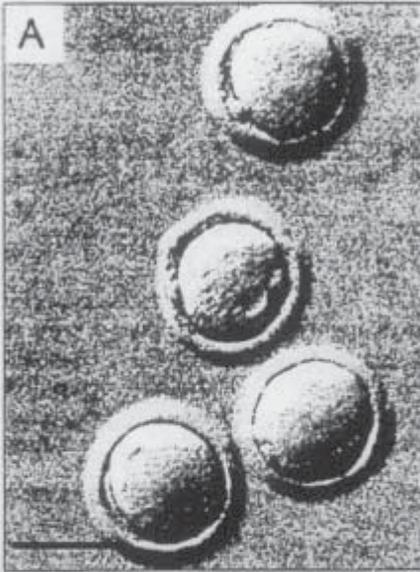
Científicos estadounidenses han logrado el nacimiento del primer mono manipulado genéticamente, en un avance que acelerará la investigación de nuevas terapias contra muchas enfermedades humanas, desde el mal de Alzheimer al sida. «ANDi» es el nombre de este mono transgénico, logrado mediante la manipulación de óvulos antes de su fecundación.

Clonación terapéutica



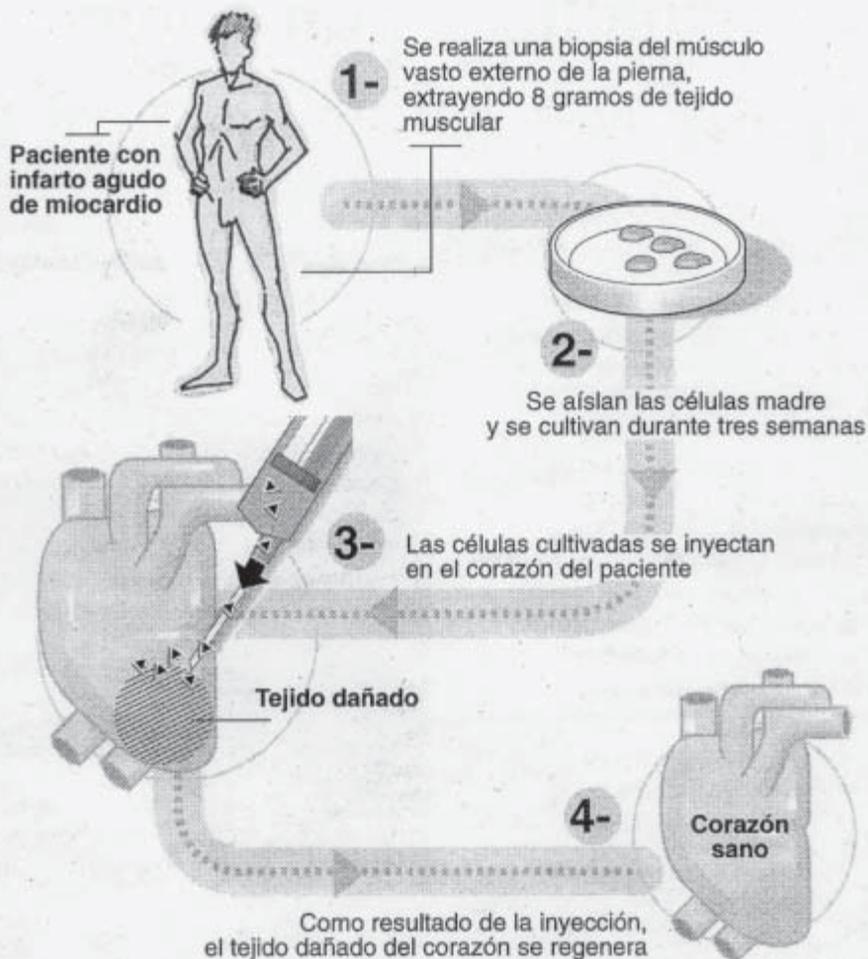
C.A./ABC.

Una nueva materia prima



THE JOURNAL OF REGENERATIVE MEDICINE

Células madre en la terapia de la cardiomioplastia celular



Carlos Aguilera

LOS PREMIOS NOBEL DE CIENCIAS 2001

ÁNGEL SANTOS RUIZ

Este año 2001 se celebra el Centenario de la concesión del Premio Nobel con tan, trascendental motivo la Academia sueca presenta una extensa obra de dos volúmenes. Se trata de un ambicioso libro, con amplia información sobre los primeros cincuenta años de la existencia del Nobel de Literatura. Documento histórico de gran valor, editado por la real institución, bajo el título: «**Premio Nobel de literatura 1901-1950. Nominaciones y comentarios**». Según el secretario permanente de la Academia Sueca Horace Engdahl, esta excelente obra será un «must» para todos los interesados.

Durante los primeros cincuenta años de vida del premio Nobel el número de candidatos presentados fue de 1.256. El año 1950 fue el más fecundo con el mayor número de nominaciones, nada menos que 54, y el más pobre 1915 con «solamente» once. Varios autores son nominados por diferentes personas o instituciones muchas veces a lo largo de los años, como el danés Johannes W. Jønsen cuyo nombre apareció en las listas de voto definitivas de la junta ¡en 18 ediciones!, antes de que se le concediera el premio. Sin embargo, el ser nominado varias veces no es garantía para ser laureado. Suecia, siempre fiel a sus tradiciones, celebra por todo lo alto el centenario de la entrega de los premios que en su primera andadura fueron solamente cuatro: Wilhem Conrad Röntgen, Física; Jacobus Henricus Van't Hoff, Química; Emil Adolf von Behring, Fisiología o Medicina, y Sully Prudhomme, Literatura.

La Fundación Nobel (institución que reúne a los siete comités Nobel de las Reales Academias que conceden los galardones) ha invitado a los festejos de la denominada «Semana Nobel» a todos los Nobel. Casi 250 aceptan la invitación. Son tantos los asistentes a los festejos que la ceremonia de entrega y fiesta de gala Nobel, en vez de tener por marco la Casa de Conciertos y el Ayuntamiento de Estocolmo, se realiza en la gran arena Globen, el centro de la capital con cabida para más de 11.000 personas. La Fundación Nobel, el Ayuntamiento de Estocolmo, las empresas ABB, Ericsson, Skandia y Volvo contribuyen económicamente. Esta en marcha el proyecto del Museo Nobel en la sede de la Academia (Casa de la Bolsa) con la historia de los premios y la vida y obra de muchos galardonados.

En este año conmemorativo de los cien años los Premios Nobel de Ciencias concedidos lo han sido los que a continuación se reseñan:

El Premio Nobel de Física se ha otorgado a Eric A. Cornell, Carl E. Wieman y Wolfgang Ketterle por la consecución de un nuevo estado de la materia.

El Premio Nobel de Química lo lograron William S. Knowle, Barry Sharpless y Ryoji Noyori por el desarrollo de una catálisis asimétrica para la síntesis individual de medicamentos y sustancias biológicas activas.

El Premio Nobel de Medicina se concedió a Leland Hartwell, Paul Nurse y Timothy Hunt por el descubrimiento de los genes universales que rigen el proceso básico de división celular.

Con el Premio Nobel de Economía fueron galardonados George Akerlof, Michael Spence y Joseph Stiglitz por sus trabajos sobre los mercados con asimetría de información.

PREMIO NOBEL DE FISICA

Experimentos realizados con trampas magnéticas, láseres y las temperaturas más bajas existentes en el Universo produjeron en 1995 un nuevo estado de la materia, que fue postulado en los años 20 por Albert Einstein y el físico indio Satyendra Nath Bose. Se trata de un estado a temperatura ultrabaja en el que los átomos se comportan de modo idéntico, como un único superátomo, regidos por las leyes de la mecánica cuántica. Es nada más y nada menos que la consecución del **condensado Bose-Einstein**. Los trabajos referentes a este tema han sido objeto de la concesión del Premio Nobel de Física a tres científicos: Eric Cornell, de 79 años, Carl Wieman, de 43 años y Wolfgang Ketterle, de 50 años.

Han entrado así los científicos citados en la galería de los premio Nobel de Física por la demostración experimental de ese quinto estado de la materia. Sus trabajos fueron publicados en 1995 por las revistas «Science» y «Physical Review Letters». Los tres premiados consiguieron, por primera vez, hacer condensados Bose-Einstein. En realidad, Cornell y Wieman, ambos del National Institute of Standards & Technology y de la Universidad de Colorado, lo lograron cuatro meses antes que Ketterle del Massachusetts Institute of Technology, pero el alemán obtuvo en su experimento muchos más átomos en el condensado lo que permitió estudiar mejor sus propiedades. Los tres nuevos Nobel utilizaron temperaturas superbajas en sus experimentos. De hecho batieron todos los records de frío, con 20 milmillonésimas de grado por encima del cero absoluto (273 grados centígrado bajo cero), lo que sería «presumiblemente la temperatura más baja del universo». En esa situación extrema de ultrafrío los átomos se coordinan como si fueran uno solo. Precisamente por su coherencia, los físicos dicen que el condensado Bose-Einstein es a la materia ordinaria lo que la luz láser es a la luz de una bombilla. Los átomos, como todas las partículas, son también ondas. Están moviéndose continuamente, y cuando más lentos su longitud de onda es mayor. Cuando se enfría un gas, la longitud de onda de sus átomos se alarga hasta el punto de superponerse. En ese momento se produce el condensado de Bose-Einstein y la materia está en un nuevo estado en el que todos los átomos oscilan de forma coordinada, formando una única onda.

Con motivo de estos experimentos se han desarrollado métodos específicos de enfriamiento. Se parte de átomos a temperatura ambiente y se enfrían con láseres y técnicas de evaporación del gas, que debe estar aislado en cámaras de vacío, se dan dos propiedades nuevas: Una es que los átomos están congelados, lo que hace que la

interacción entre ellos sea muy débil, pero sigue siendo un gas, se comporta como sólido pero no lo es; La segunda propiedad es que los átomos son coherentes, forman una única onda, igual que la luz en los láseres. El principal beneficio es indirecto: si entendemos este nuevo estado de la materia en que los átomos en el condensado de Bose-Einstein son a los normales, lo mismo que el láser a la luz ordinaria.

Respecto a los antecedentes cabe recordar los cálculos teóricos del físico Satyendra Nath Bose sobre los fotones, las partículas de la luz. En 1924, Bose remitió sus trabajos a Albert Einstein, que extendió la teoría a otras partículas y predijo que si un gas formado por cierto tipo de átomos pudiese enfriarse a temperaturas próximas al cero absoluto, esos átomos se agregarían y entrarían en un coherente estado cuántico, como una especie de único y ordenado «superátomo». Los físicos llamaron a ese estado de la materia, que probablemente nunca ha existido en el Universo, con el nombre de condensado de Bose-Einstein (BEC). Aunque los científicos pudieron intuir la existencia de ese fenómeno en compuestos superconductores y en el helio superfluido, los intentos por producirlo en laboratorio fracasaron porque las técnicas de criogenia eran incapaces de enfriar átomos a temperaturas adecuadas.

A finales de los años 80, Carl Wieman intentó culminar el reto con láseres y un equipo de criogenia que él mismo diseñó. Un año después se unió al proyecto Eric Cornell, pese al escepticismo del resto de la comunidad científica. Pero pronto llegaron los primeros resultados y varios equipos entraron en liza. En Julio de 1995, Cornell y Wieman habían producido ese quinto estado de la materia con un gas formado por dos mil átomos de rubidio, confinados en una trampa creada con láseres. Los átomos eran bombardeados en todas direcciones por un veloz flujo de fotones. Luego, los átomos fueron atrapados con un campo magnético hasta lograr temperaturas 300 veces más bajas de las conseguidas en un laboratorio. De esta forma, Wieman y Cornell observaron que los átomos se comportaban al dictado de las leyes de la física cuántica. Sune Wallgren, del Comité Nobel, dijo que ambos lograron que los átomos cantaran al unísono.

Wolfgang Ketterle anunció que en su laboratorio había logrado producir el condensado BEC con átomos de sodio. No llegó primero a la meta, pero sus resultados fueron superiores a los de Wieman y Cornell con un método distinto de enfriamiento y otro tipo de trampa magnética. Ketterle logró inducir este estado de la materia con medio millón de átomos y además en sólo siete segundos. Los resultados impresionaron a Cornell, que reconoció la necesidad de producir grandes cantidades de condensado BEC para estudiar sus propiedades, pero también para aprovechar sus potenciales aplicaciones prácticas, entre ellas el desarrollo de láseres atómicos. Revolucionarias aplicaciones están a la vuelta de la esquina en litografía, nanotecnología y holografía: desde circuitos microscópicos para ordenadores a sistemas de posicionamiento muy precisos para los aviones. En algunos medios científicos españoles se conocían directamente las investigaciones de Wolfgang Ketterle puesto que éste estuvo en la Universidad Autónoma de Madrid en 1999.

PREMIO NOBEL DE QUÍMICA

Los estadounidenses William S. Knowles y Barry Sharpless y el japonés Ryoji Noyori han desarrollado la catálisis asimétrica, que se utiliza en la síntesis industrial de productos farmacéuticos y otras sustancias biológicas activas. Según la Real Aca-

demia de Ciencias de Suecia estos premiados con el Nobel han abierto así un campo de investigación completamente nuevo. La mitad del galardón la comparten Knowles y Noyori por sus trabajos sobre «las reacciones de hidrogenación catalizadas por la quiralidad» y la otra mitad se le ha otorgado a Sharpless por las reacciones de oxidación del mismo tipo. Knowles tiene 84 años y está jubilado tras haber colaborado en la empresa Monsanto (Misuri, EEUU). Noyori de 63 años trabaja aún en la Universidad de Nagoya (Japón), mientras que Barry Sharpless tiene 60 años y está actualmente en el Instituto Scripps de California. Como vemos los tres investigadores se han dedicado su esfuerzo al estudio de la síntesis de moléculas quirales mediante el uso de catalizadores. El conjunto de estas reacciones conforman el área de la química que se denomina catálisis asimétrica. El término quiral proviene del griego (mano), y hace referencia a aquel objeto que no coincide con su imagen en el espejo.

Los seres vivos están compuestos por moléculas quirales como las proteínas, los ácidos nucleicos o los hidratos de carbono, y las funciones biológicas del curso de la vida dependen del reconocimiento preciso entre moléculas quirales. La naturaleza, durante millones de años, ha perfeccionado la síntesis de las moléculas quirales que intervienen en los procesos biológicos, y es capaz de sintetizar un compuesto quiral de un modo muy eficiente y sin que se produzca simultáneamente la especie que es su imagen en el espejo, lo que reviste una dificultad. Las aportaciones de los laureados se centran en el desarrollo de procedimientos para la preparación selectiva de moléculas quirales. Para este cometido utilizan catalizadores, generalmente especies metálicas, que son capaces de efectuar multitud de veces una reacción química. De este modo, una pequeña cantidad del catalizador permite la transformación de un elevado número de moléculas, de un modo análogo a las enzimas de los seres vivos. Según un portavoz de la Real Academia de Ciencias Suecas, Per Ahlberg, las dos formas de las moléculas quirales son como las caras de una misma moneda, aunque con funciones biológicas distintas. De hecho, una forma puede ser beneficiosa y la otra perjudicial cuando se utilizan en Medicina, como ocurrió con el fármaco talidomida en la década de los años 60. Los tres científicos premiados han conseguido moléculas capaces de desencadenar reacciones que producen, a gran escala, sólo una de las dos formas de estas moléculas quirales.

Knowles desarrolló catalizadores quirales para reacciones de hidrogenación que permitieron la producción industrial de la L-dopa, fármaco muy utilizado en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson. Noyori, mejoró el procedimiento de síntesis. Por su parte, Sharpless, desarrolló catalizadores quirales para reacciones de oxidación. Según el fallo del jurado, estos tres investigadores proporcionaron la posibilidad de sintetizar moléculas y materiales con propiedades hasta ahora desconocidas. En conexión con todo lo anterior, es interesante consignar que Sharpless en 1980 en la Universidad de Stanford trabajaba con Tstuomu Katsuki y se le ocurrió utilizar titanio (presente en la pintura blanca) y ácido tartárico (del vino) como catalizador para añadir átomos de oxígeno a las moléculas y producir millones de ellas, con la misma orientación espacial, mediante oxidación. El procedimiento se utilizó luego para hacer más veloces las reacciones químicas necesarias en la producción de fármacos del tipo de los betabloqueadores, pero la aplicación más inmediata, fue una patente para atraer sexualmente a cierta especie de mariposas.

Estos compuestos tienen una repercusión práctica importante. Sus aportaciones han provocado el extraordinario desarrollo que ha experimentado la catálisis asimétrica las

últimas dos décadas. Ha llegado a convertirse en un área de notable relieve dentro de la química según ha indicado Antonio Pizarro: Investigador del Instituto de Investigaciones Químicas de Sevilla. Ruiz Elvira ha señalado que el trabajo de Knowles abrió el camino para llegar a la L-dopa (precursor de la dopamina levógira u orientada a la izquierda) y también anti-inflamatorios y medicamentos cardiovasculares. Noyori continuó esta línea de investigación y puso a punto los catalizadores quirales modernos que han tenido múltiples usos; En 1984 por ejemplo, sintetizó una hormona y, después creó el mentol como agente aromático. Mientras tanto Sharpless hacía camino en reacciones de oxidación.

Durante los últimos años, la demanda de productos quirales sintéticos por parte de diversas industrias como la agroquímica, la de los aromas o la farmacéutica ha crecido extraordinariamente. Hoy los resultados los trabajos de esta investigación básica son empleados en un gran número de procesos industriales para la síntesis de productos varios farmacéuticos, como antibióticos, fármacos anti-inflamatorios y medicamentos para la patología cardíaca. Como colofón es curioso reseñar que es el segundo año consecutivo que un japonés obtiene el Nobel de Química, ya que lo obtuvo Hidek Shirakawa el año pasado. En España, Ernesto Carmona, sin embargo, ha echado en falta entre los premiados al francés Henri B. Kagan.

PREMIO NOBEL DE MEDICINA

El Instituto Karolinska de Estocolmo subrayó, en su día, que el Premio Nobel de Medicina 2001, que comparten Leland Hartwell, Timothy Hunt y Paul Nurse, se concedió por los destacados hallazgos en el control del ciclo celular, al identificar moléculas clave que tienen un papel relevante en este complicado proceso. De ahí que no es exagerado afirmar que la división celular es uno de los problemas más centrales que cabe imaginar en biología. Cada uno no somos más que una masa de unos 100 billones de células, desde los glóbulos blancos, que nos protegen de las infecciones, hasta las neuronas, que nos permiten pensar. Todas ellas vienen por divisiones sucesivas de una sola célula: el cigoto formado por fusión de un óvulo de la madre y un espermatozoide del padre, que también son dos células.

Leland Hartwell, nacido en 1939 pertenece al **Fred Hutchinson Cancer Research** de Seattle, y Timothy Hunt de 58 años y Paul Nurse de 52 años trabajan en **Imperial Cancer Research Fund de Londres**. Hartwell y Nurse recibieron en 1998 el premio Lasker de Biomedicina, un galardón calificado habitualmente como la antesala del Nobel de Medicina. Además, Hartwell y Nurse dirigen actualmente dos de los principales centros de referencia internacional en la investigación del cáncer. Tim Hunt es el responsable del laboratorio sobre los mecanismos que controlan la división celular. Por supuesto, Hartwell es estadounidense y Nurse y Hunt británicos. La pionera aportación de estos científicos en activo se remonta en algún caso a finales de los años 60. Los investigadores ya sabían entonces que las células se multiplican a través de su división, pero desconocían qué moléculas controlan ese proceso, que consta de varias fases. El ciclo de división comienza con el crecimiento de la célula, que aumenta de tamaño para proceder a duplicar el material genético contenido en su núcleo, realizando una copia de cada cromosoma. Posteriormente, la célula se prepara para su división (mitosis) en otras dos, cada una de las cuales recibirá un juego de cromosomas. Hartwell, Nurse y Hunt identificaron los primeros y principales genes

que regulan este vital ciclo de división celular y constataron que se han conservado a lo largo de la evolución, ya que son prácticamente idénticos en seres humanos, hongos, animales y plantas, todos ellos organismos formados por células con núcleos. Los trabajos de los tres Nobel han sido de capital importancia.

Lee Hartwell, comenzó a investigar el ciclo celular con métodos genéticos, utilizando la levadura «*Saccharomyces cerevisiae*». En experimentos realizados en 1970 y 1971, aisló células que mostraban mutaciones en los genes que controlan su división. Con esta estrategia pudo identificar más de un centenar de genes involucrados en el ciclo de división celular. El más importante recibió el nombre de CDC28. En otros experimentos, Hartwell estudió los efectos de la radiación en células de levadura y descubrió que la división se detiene si el material genético sufre daños.

Paul Nurse, en Londres, siguió en los años setenta la estrategia de Hartwell y descubrió, utilizando otra especie de levadura, que uno de los genes hallados por el norteamericano (llamado a veces *start*, a veces *cdc2*, a veces *cdk1*, pero siempre la misma cosa) desempeñaba una función crucial en la más importante decisión que puede tomar una célula a lo largo de su vida: dividirse o no. El gen *start*, o *cdk1*, fue el anzuelo que permitió pescar media docena de proteínas reguladoras de la división celular en los seres humanos, llamadas CDK. Conviene recordar que un gen no es más que la información necesaria para construir una proteína, y que las proteínas son las *nanomáquinas*, que ejecutan las tareas en la célula viva.

Tim Hunt identificó, a principios de los años ochenta, otra familia de proteínas reguladoras de la división, las llamadas ciclinas. Su estrategia fue distinta de las de Hartland, Nurse y sus levaduras. Hunt descubrió las ciclinas en el erizo de mar.

Una de las razones por las que estos científicos abordaron la cuestión de la división celular fue su intuición de que los principios básicos que descubrieran, fueran los que fueran, tendrían importancia para una enfermedad causada precisamente por la división celular fuera de control: el cáncer. Actualmente hay ensayos clínicos varios probando fármacos diseñados para bloquear las proteínas CDK, que funcionan demasiado en muchos tumores. Las ciclinas serán utilizadas pronto en el diagnóstico de varios tipos de cáncer. «*Omnis cellula e cellula*», para bien o para mal. Estos trabajos de investigación tienen gran relevancia, no sólo desde el punto de vista de comprender cómo funciona la división normal de las células, sino también para entender la génesis de tumores. Como ha explicado el investigador Santiago Moreno, el cáncer no es más que una enfermedad de la división celular y se genera porque la maquinaria básica o los sistemas de vigilancia no funcionan de forma correcta.

Su relación con estos temas hay que tener en cuenta que la división celular ocupa sólo una pequeña parte del ciclo celular. Una célula pasa el mayor tiempo en fase de crecimiento. Su núcleo se encuentra en lo que se llama interfase, dirigiendo las actividades sintéticas de la célula y preparándose para la siguiente división mitótica. Con el objetivo de entender el ciclo celular, diversos grupos de investigadores llevan trabajando muchos años en la identificación y aislamiento de los genes, así como en el estudio de la función e interacción con las proteínas. Este marco teórico era utópico en los años setenta, pero con el desarrollo de las avanzadas técnicas de genética molecular se está haciendo realidad.

En la actualidad, los estudios se orientan a comprender con detalle el ciclo celular. De hecho, el pasado mes de septiembre la ciudad de Salamanca acogió a dos de los premiados, Hunt y Nurse, en unas jornadas científicas organizadas por el Centro de Investigación del Cáncer del C.S.I.C. en el que trabaja, entre otros científicos, el citado Santiago Moreno. En estas sesiones se analizaron los avances sobre el ciclo celular y su relación con el cáncer. Para Pedro Ripio, investigador del Centro de Biología Molecular Severo Ochoa, como ocurre también con los genes necesarios para el desarrollo embrionario el complejo fenómeno de la división celular sigue las mismas reglas de hace millones de años, y la llegada de aparentemente nuevos tipos de división celular a lo largo de la evolución no hace sino complicar un sistema primitivo básico.

Mediante los trabajos de estos tres Nobel hoy se sabe que los genes que codifican proteínas CDK y ciclinas pueden actuar como oncogenes implicados en la aparición de tumores y también interaccionar con las proteínas de relevantes genes supresores de tumores, como el p53. Todas estas investigaciones tienen ya impacto práctico en el diagnóstico del cáncer, porque niveles elevados de proteínas CDK y ciclinas suelen detectarse en tumores de mama y cerebro. Y actualmente hay varios fármacos inhibidores de las proteínas CDK en fase de ensayo clínico con seres humanos contra varios tipos de cáncer. Nurse ha declarado que los avances en la investigación sobre el cáncer se logran con estudios de largo alcance, como los reseñados antes. En el centro británico de Nurse investigan españoles, como Mercedes Pardo, discípula en la Universidad Complutense de los profesores Concha Gil y César Nombela. Hartwell, Nurse y Hunt han participado en Madrid, en 1995, 1998 y 1999 en los workshops organizados por el Centro de Reuniones Internacionales sobre Biología del Instituto Juan March de Estudios e Investigaciones.

Creo que es razonable incluir en este artículo que investigadores del C.S.I.C., en colaboración con la Universidad de Utrech, han identificado un nuevo mecanismo que controla la última fase del ciclo de división celular, según detallan en «Nature». El trabajo de Beatriz Alvarez y Ana Carrera, del Centro Nacional de Biotecnología (CNB), desvela que la correcta división de una célula exige, de forma simultánea durante la mitosis, la activación de una proteína llamada «forkhead» y la inactivación de dos llamadas «P13K» y «PKB». Estos científicos afirman que ese mecanismo de seguridad está afectado en gran número de tumores humanos. También los estudios del Departamento de Oncología e Inmunología del CNB, que dirige Carlos Martínez, suscitan nuevas dianas terapéuticas contra el cáncer.

PREMIO NOBEL DE CIENCIAS ECONOMICAS

La Real Academia de Ciencias Sueca acordó conceder el Premio Nobel en Ciencias Económicas a los profesores Akerlof, Spence y Stiglitz por sus trabajos sobre los mercados con asimetría de información; es decir, aquellos en los que los distintos agentes que actúan sobre un mismo mercado, manejan niveles diferentes de información que marcan sus decisiones.

Los tres premios Nobel son estadounidenses y proceden del mundo universitario. George Akerlof, nacido en Connecticut hace 61 años, es en la actualidad catedrático de Economía en la Universidad de California de Berkley, donde ha analizado también las dificultades a las que se enfrenta la tercera edad para obtener seguros de enferme-

dad y las discriminaciones a las que son sometidas algunas minorías en sus puestos de trabajo. Michael Spence, de 58 años y originario de Nueva Jersey, ha ocupado el decanato de las Universidades de Harvard y Stanford, Por su parte, Joseph Stiglitz, también de 58 años, imparte clases en la Universidad de Columbia, después de trabajar en Yale, Princeton, Stanford y Oxford. Los tres galardonados crearon en la década de los 70 una teoría, que hoy es universal, sobre el mercado con información asimétrica. Esa teoría explica algunos fenómenos a primera vista poco importantes, aunque su aplicación es enorme ya que se extiende a todos los sectores, desde la agricultura al mercado bursátil. Así ha explicado Jörgen Weibull, profesor de Economía Nacional de la Escuela de Ciencias Económicas (Handelshögskolan) el valor de los trabajos de los nuevos Nobel.

El más conocido de los tres es Stiglitz dada su condición de economista jefe del Banco Mundial (BM) y por haber tenido una misión importante en las intervenciones de este organismo financiero internacional en países como Rusia, Indonesia y Brasil.

Las investigaciones de Akerlof han sido pioneras para explicar cómo la información desigual de la que disponían concesionarios de créditos y sus beneficiarios disparó las tasas de interés en los mercados del Tercer Mundo. Además sus trabajos sobre la asimetría de la información, han desarrollado la teoría económica en sus lazos con la sociología y la antropología social. Su más notable aportación se refiere a la eficiencia del uso de la información de los mercados.

Spence, por su parte ha escrito una forma de ajuste del mercado desde acciones individuales, en las que los agentes mejor informados intentan favorecer sus resultados económicos, transmitiendo los datos en su poder a los peor informados. En esta circunstancia se inscribiría, por ejemplo, el reparto de dividendos por parte de las compañías como un intento de señalar a los mercados la rentabilidad de la empresa.

Stiglitz ha dejado claro que la información asimétrica es causante de fenómenos desgraciados en algunas sociedades o grupos étnicos ya que crea desempleo y pobreza, que a veces puede estar basada en la imposibilidad de conseguir un crédito bancario. Mercados de información asimétrica son, por ejemplo, aquellos en que los prestatarios disponen de mejor información que los prestamistas sobre sus posibilidades de reembolso de un crédito o aquellos en los que la junta directiva de una compañía tiene más datos sobre su rentabilidad que sus accionistas.

El trabajo de los premiados constituye el núcleo duro de la teoría moderna de la economía y la información, hasta el punto de que los actuales modelos de análisis económico son impensables sin el componente de la información asimétrica. Esta teoría ha constituido un campo vital de investigación durante más de dos décadas y sus fundamentos fueron sentados en los años setenta por los citados economistas. Sus aplicaciones han sido innumerables desde entonces y comprenden desde los tradicionales mercados agrícolas hasta los modernos mercados financieros y bursátiles de todo el mundo. La información asimétrica ha constituido durante largo tiempo un desafío de primer orden para la teoría económica por la validez de sus análisis sobre la marcha de la economía contemporánea.

Para José M^a García-Hoz, el premio Nobel de Economía equidistante entre las pasiones suscitadas, por política o literatura y la indiferencia que provoca cualquier

avance científico sin conexiones inmediatas con la vida cotidiana) se mueve en territorio de nadie. Por más que su nombre evoque cifras y operaciones matemáticas, la Economía no es una ciencia exacta, ni siquiera empírica. En términos teóricos las reflexiones de los nuevos Nobel suministran elementos adicionales para el análisis del funcionamiento de la mano invisible del mercado. Pero en el terreno del debate tanto ideológico como político, los amigos del intervencionismo económico del Estado, y adversarios por tanto del libre funcionamiento del mercado, se han apresurado a apuntarse un tanto: En realidad en los viejos y conocidos hallazgos detectaron novedosa y científicamente muchas veces que la información es asimétrica, pero seguramente eso lo sabían los compradores y vendedores antes de que existiera el Premio Nobel.

NORMAS PARA LA PRESENTACIÓN DE ORIGINALES

1. **PRESENTACIÓN:** De cada trabajo se enviará a la Real Academia de Doctores un texto original con una extensión de entre quince y veinticinco hojas en Din A-4 a doble espacio. Se acompañará de un disquete de ordenador correspondiente al texto.
2. **BIBLIOGRAFÍA:** Las citas bibliográficas irán al final del original, correlativamente numeradas, por orden de aparición en el texto.
3. **PRUEBAS:** Deberán devolverse debidamente corregidas, en un plazo máximo de ocho días a partir de la fecha de envío.
4. **SEPARATAS:** Cada autor recibirá 30 separatas de su artículo.

Para cualquier aclaración pueden dirigirse a la encargada de publicaciones de la Academia, Ángela García en el teléfono 91 532 00 69, fax 91 524 00 27, correo electrónico rad@radoctores.es