

VIII SESIÓN CIENTÍFICA

DÍA 25 DE MARZO DE 2003

PRESIDIDA POR EL EXCMO. SR.  
D. AMADOR SCHÜLLER PÉREZ

**LA DROGODEPENDENCIA TABÁQUICA.  
LA OTRA CARA DE LA MONEDA**  
*SMOKING HABIT, BOTH SIDES OF A QUESTION*

Por el Ilmo. Sr. D. LUIS CORPORALES LÓPEZ

Académico de Número de la Real Academia de Medicina  
de Valladolid

**VISIÓN ACTUAL DE LA GLÁNDULA PINEAL**  
*THE PINEAL GLAND TODAY*

Por el Ilmo. Sr. D. JOSÉ MARÍA RECIO PASCUAL

Académico de Número de la Real Academia de Medicina  
de Valladolid



**LA DROGODEPENDENCIA TABÁQUICA.  
LA OTRA CARA DE LA MONEDA**  
***SMOKING HABIT, BOTH SIDES OF A QUESTION***

Por el Ilmo. Sr. D. LUIS CORPORALES LÓPEZ

Académico de Número de la Real Academia de Medicina  
de Valladolid

**Resumen**

La presión de los científicos sobre la sociedad tiene por objeto que ésta considere fumar en público un acto intolerable y sobre la administración para que prohíba todo tipo de publicidad del tabaco.

La prohibición del tabaco provocaría una destrucción de 100 millones de puestos de trabajo, pues no parece posible ni buscar otro empleo a esta planta, distinto al de ser fumada o masticada, ni es posible sustituir el tabaco por otro cultivo.

Hacer propaganda de un producto que causa la muerte a 4 millones de personas al año, sea legal o no, en cualquier caso siempre será inmoral.

**Abstract**

The pressure of scientists has the aim that the society considers smoking in public an intolerable act and that public administrations forbide any tobacco asdvertisement.

Prohibition of tobacco wond destroy 100 million jobs because it does seem posible either look for a different use for this plant other than being shewed or smoked nor replace tobacco by another kind of crop.

Advertising a product that kills 4 million people each year, being it legal or not, will always be any way immoral.

La drogodependencia tabáquica es un tema actual; raro es el día que no lo tratan los medios de comunicación, quizá debido a la

presión que están ejerciendo los científicos en dos sentidos, primero sobre la sociedad, resaltando los gravísimos efectos del tabaco sobre la salud, ya no del fumador, que esto es problema suyo, sino sobre la de las personas que le rodean o fumadores pasivos, presión cuyo objetivo es que la sociedad considere un acto totalmente intolerable el fumar en público y en segundo lugar sobre la administración para convencerla de que los suculentos ingresos procedentes de los impuestos con los que grava la venta del producto unido a las subvenciones europeas para el cultivo, no cubren ni de lejos los gastos que tiene que sufragar para tratar las patologías resultantes del tabaco unido a las pensiones por invalidez y otros gastos sociales por el mismo motivo.

Hoy voy a tratar sumariamente aspectos frecuentemente relegados a un segundo plano del tabaquismo en tres frentes distintos. El clínico, el socio-económico y en el del marketing en los aspectos que esta rama de la economía de empresa se relaciona con el estímulo de la demanda, es decir, la propaganda.

Respecto al primero eludiremos repetir las patologías en las que el tabaco está demostrado que es un factor de riesgo. Hablaremos solamente del fumador pasivo, entendiendo por tal el fumador involuntario obligado a respirar aire contaminado por la combustión del tabaco en el mismo recinto donde otros están fumando.

Este tabaco no fumado pero inhalado representa un grave problema para el fumador pasivo. Se estima que en un fumador pasivo aumenta el riesgo de padecer cáncer broncopulmonar en un 25 % respecto a los no fumadores ni expuestos al humo (1). El 31 de mayo ha sido declarado por la OMS como «Día mundial sin tabaco»; el lema del año 2001 era «El humo ambiental del tabaco mata. Acalremos las cosas».

Los efectos del tabaquismo pasivo son semejantes a los del activo. Si tomamos como referencia a adultos no fumadores ni activa ni pasivamente los fumadores pasivos independientemente del sexo presentan una mayor frecuencia del cáncer de pulmón, EPOC, enfisema e infecciones del tracto respiratorio y de la patología cardiovascular la cardiopatía isquémica y la aterosclerosis.

En la mujer embarazada tanto la nicotina como el monóxido de carbono pueden provocar alteraciones vasculares en la placenta, lo cual es causa de partos prematuros o abortos, habiéndose demostrado un aumento del 28 % de mortalidad perinatal en las madres fumadoras pasivas (2).

Los hijos de fumadoras pasivas pesan al nacer un promedio de 200 grs. menos que los de las no fumadoras. En el niño los efectos del tabaquismo pasivo son fundamentalmente tres: la muerte súbita del lactante, alteraciones del aparato respiratorio y la mayor frecuencia del cáncer broncopulmonar al llegar a la edad adulta. El tabaquismo de los padres se ha señalado como factores de riesgo en el síndrome de la muerte súbita del lactante, así como poner a dormir al lactante en posición prono. La etiología de este síndrome no es conocida pero se ha establecido un efecto dosis dependiente entre el número de cigarrillos fumados por la madre y la frecuencia de la aparición del síndrome (3).

La explicación de los perjuicios del tabaco en los fumadores pasivos es la siguiente. Al fumar se producen dos corrientes de humo procedentes de la combustión del tabaco. La corriente principal que inhala el fumador al aspirar el cigarrillo, cigarro o pipa y la secundaria procedente de la combustión pasiva del tabaco sin mediar la aspiración del fumador. Hoy sabemos que la corriente secundaria que es la que afecta al fumador pasivo, contiene productos cancerígenos y tóxicos a mayor concentración que la corriente principal. Ello es debido a los siguientes hechos. La corriente principal atraviesa en toda su longitud el cigarrillo o cigarrillo antes de llegar a la boca del fumador. El propio tabaco sirve de filtro reteniendo algunas sustancias presentes en el humo; también pierde temperatura a lo largo del cigarrillo, lo que hace que otras sustancias se condensen y depositen en él y no lleguen a la boca del fumador. Por ello el primer tercio del cigarrillo es menos tóxico, el segundo es más tóxico y el tercero es el de mayor toxicidad y, por tanto, el más peligroso de ser fumado. Al extremo que en el año 1970 una campaña antitabaco en EE.UU. tenía el siguiente lema: «Si no se siente capaz de dejar de fumar, recuerde por lo menos que el último tercio del cigarrillo es el más peligroso».

La corriente secundaria no tiene ningún tipo de filtro ni sufre condensaciones, motivo por el cual algunos productos están en ella en mayor concentración que en la principal. Además, al aspirar el fumador penetra aire a través del papel que envuelve el tabaco que se mezcla con el humo procedente de la combustión diluyéndole. Este efecto es potenciado por algunas labores llamadas *light* al poner un papel muy poroso en los cigarrillos, cuyo tabaco es igual al de las labores normales, pero el humo se diluye más reduciendo por unidad de volumen la nicotina, alquitrán y otros productos. La re-

ducción de estos productos en el tabaco, que serían las verdaderas labores *light* sólo lo han utilizado algunas marcas, ya que el proceso es difícil, largo y caro. Si bien esta denominación no tiene ninguna importancia respecto a su acción sobre la salud del fumador. Es más, según la legislación actual en septiembre de este año será prohibida retirándose del mercado todas las labores que la ostenten.

Por último, al aspirar el fumador a través del cigarrillo aumenta la temperatura de la combustión y los productos resultantes de la pirolisis son distintos a cuando la combustión es espontánea sin mediar aspiración porque la temperatura es más baja también las partículas incorporadas al humo son de menor tamaño si no aspira el fumador, lo que les facilita su llegada a la intimidad del alveolo pulmonar, cosa que no conseguirán si su tamaño es mayor, como sucede con las de la corriente principal.

En el ambiente de la industria tabaquera también se considera que el humo ambiental es el problema más grave al que han tenido que enfrentarse durante toda su existencia. En un informe interior de esta industria ya en 1978 (4) se dice textualmente «puede que aquello que el fumador se haga a sí mismo sea su problema, pero aquello que el fumador hace al no fumador es una cuestión totalmente diferente. Consideramos que éste es el hecho más peligroso para la industria tabaquera que ha ocurrido hasta la fecha».

Hoy el problema de los fumadores pasivos sigue siendo el más grave al que tienen que enfrentarse las compañías tabaqueras. Su estrategia para minimizar los efectos de este hecho es doble: por un lado tratan de desprestigiar las campañas antitabaco ridiculizándolas, como veremos al hablar de la propaganda, y por otro intentan introducir controversia en el problema publicando estudios científicos que niegan la evidencia del efecto pernicioso del tabaco pasivo.

Deborah y col. (5) han tratado de acalarar porque de vez en cuando aparecen artículos en revista de alto impacto en los que se pone en duda el grave peligro para la salud de los fumadores pasivos. Establecieron dos causas para el desacuerdo. La primera podría ser un defecto en la confección del estudio (datos mal recogidos, mal interpretados, etc.). Para determinar esta causa se enviaron los artículos a dos asesores independientes de forma anónima (después de suprimir los nombres de los autores, lugar de trabajo, revista en que se publicó, etc.). El resultado fue que en este grupo se pudo incluir un escasísimo número de artículos.

La segunda causa posible era la filiación del autor o autores con

la industria del tabaco. Se consideraba filiación cuando uno o varios autores habían recibido fondos directa o indirectamente de la industria tabaquera o el artículo había sido subvencionado por las compañías de tabaco, el Instituto del Tabaco o por el Consejo del Tabaco. Los resultados fueron que existía una estrecha relación entre las conclusiones del artículo y la filiación de los autores. Más del 94 % de los artículos subvencionados por la industria tabaquera, concluyen que el ser fumador pasivo no es peligroso para la salud.

Estos hallazgos sugieren, dice Deborah, que la industria del tabaco puede estar intentando influir en la opinión de los investigadores, inundando la literatura científica con artículos que sostienen que la condición pasiva no es peligrosa.

A más abundamiento hace unos meses saltó a la prensa diaria (6) la siguiente noticia «Philip Morris sobornó a científicos del prestigioso Instituto Karolinska». El instituto anunció inmediatamente y de manera formal que rompía todo tipo de colaboración con la empresa Philip Morris aduciendo que ésta había sobornado a algunos de sus investigadores.

Warnes y col. (7) han hecho un estudio estadístico entre el número de anuncios de tabaco que inserta una revista y el número de artículos advirtiendo del peligro de fumar, encontrando una relación inversa, es decir, cuanto mayor es el número de anuncios menor es el número de artículos contra el tabaco. Estos mismos resultados los han obtenido otros autores (8).

El segundo aspecto que vamos a tratar son los problemas socio-económicos. Quizá sean los más importantes y difíciles de modificar si lo que se pretende es erradicar el consumo de tabaco para ser masticado o fumado.

Antes de iniciar su estudio tenemos que partir de las siguientes premisas:

— El tabaco es el cultivo más extendido por el mundo, más que otras solanáceas de uso común y universal como los tomates o las patatas. Se cultiva en todos los continentes y en más de cien países.

— Es un cultivo con el que hay que ser muy cuidadoso y metódico, por lo que precisa mucha mano de obra. Dicho en otras palabras, proporciona muchos jornales. Erradicar su cultivo en muchos países no es posible si no se dispone de una alternativa.

— Proporciona sustanciosos beneficios a los braceros, a la industria manufacturera, a los vendedores, a los medios de comunicación,

a las empresas de marketing y a los Estados por los cuantiosos impuestos con los que lo gravan.

— Su cultivo está subvencionado por la mayor parte de los Estados y por instituciones internacionales, como la Comunidad Europea.

En España la facturación de la industria del tabaco representa el 1,3 % del PIB nacional y en el año 2001 alcanzó la cifra de 8.414 millones de euros según la Asociación Empresarial del Tabaco.

Por todo esto, para terminar con la drogodependencia tabáquica se necesita tiempo, dinero, paciencia, imaginación y energía suficiente para no caer en el desánimo.

La semilla del tabaco se siembra en bandejas con tierra y humedad especiales; cuando crece se trasplantan a la tierra desechándose las más débiles o con las raíces dañadas. Posteriormente se lleva a cabo la función llamada de «despunte», que consiste en arrancar las flores y las hojas de la parte superior de la planta para permitir la maduración de las de la parte inferior. Producida la maduración se arrancan las hojas o toda la planta incluido el tallo, según el tabaco que se quiera obtener. La cosecha se lleva a los lugares de secado. La industria llama a esta función «curado» de la hoja. Todas estas labores son manuales y requieren mucha mano de obra. El curado se puede hacer de cuatro formas distintas, según el tipo de tabaco.

— Pueden ser depositadas en una nave tardándose en secar entre mes y medio y dos meses. Así se obtiene un tabaco con un fuerte sabor.

— También se puede curar en el mismo tiempo al sol en lugares al aire libre. Es el tabaco Burley, especial para cigarros puros.

— Se puede curar en locales cerrados en los que hay un fuego encendido continuamente. El tiempo de secado es el mismo pero se obtiene un tabaco con un suave sabor a ahumado.

— Por último, se puede secar en cámaras en las que mediante potentes ventiladores se inyecta aire caliente. Es el tabaco tipo Virginia, porque fue en este Estado norteamericano donde primero se empleó este método.

Una vez secas las hojas se empaquetan y se venden a la industria tabaquera. La calidad del tabaco, como la del vino, depende del terreno donde se haya cultivado y de la «añada», que a su vez está en relación con la temperatura y grado pluviométrico del año.

En el año 2000 se estimó la producción mundial de tabaco en

6,54 millones de toneladas. El mayor productor fue China y a continuación los EE.UU., India, Brasil, Indochina, Italia y Grecia.

En la Unión Europea se recogieron 337.000 toneladas en el año 2001, siendo España el tercer productor con 42.000 toneladas después de Italia y Grecia.

En cuanto a los consumidores son, en orden decreciente: China, EE.UU., India, Indonesia, Japón, Alemania y Rusia. En el año 2001 en muchos países se redujo el consumo, pero a nivel mundial no se notó porque aumentó en otros, sobre todo en Rusia e Indochina.

Sirvan todas estas cifras para que las siguientes, que son las importantes, no las pongan en duda y piensen que son exageradas. En el cultivo del tabaco intervienen en todo el mundo 33 millones de personas a jornada completa y en la industria (manufactura, transporte, marketing, publicidad y venta) 77 millones de personas más. Por tanto, cuando hablamos de suprimir el consumo de tabaco estamos hablando también de destruir 100 millones de puestos de trabajo en todo el mundo.

En España se estima en 20.000 familias las que dependen directamente del cultivo del tabaco, y otras 50.000 obtienen algún tipo de ingresos procedentes del tabaco. El mayor número de familias dedicadas al cultivo del tabaco están en Andalucía y Extremadura.

La agricultura del tabaco recibe en la Unión Europea 1.000 millones de euros, de los que 118 llegan a España (9).

En mayo del 2001 la Reunión del Convenio Marco de Lucha Antitabaco de la OMS dijo que había que esforzarse en dos vías para intentar acabar con la drogodependencia tabáquica:

— La primera era encontrar otro uso al tabaco que no sea mas-ticarlo o fumarlo.

— La segunda encontrar otras alternativas al cultivo del tabaco.

Pero a este respecto, el Banco Mundial en 1999 (Publicación Científica n.º 577) expuso con toda claridad el problema y declaró: «No hay alternativa que permita sustituir el cultivo de tabaco por otro, debido»:

— A lo fácil que es de almacenar y transportar el tabaco.

— Por ser un producto poco perecedero.

— Por tener una demanda mundial totalmente estable.

— Por tener un precio muy estable.

— Y, por si fuera poco, porque algunos tipos de tabaco se dan fácilmente en terrenos tan pobres que ningún otro cultivo podría conseguirse en ellos.

Por tanto, la faceta socio-económica de la drogodependencia tabáquica es quizá tan importante como la sanitaria y también como ésta de muy difícil solución.

El estímulo de la demanda del tabaco a través de la publicidad ha ido variando su estrategia y objetivos a medida que se endurecía, especialmente en los países del mundo occidental, la legislación para prohibirla.

Hasta los años 60 del siglo pasado, la propaganda era directa y podía aparecer libremente en las competiciones deportivas, conciertos de música pop, en los medios de comunicación escritos, en la radio y TV. En el año 1964 Doll y Hill publican en *B.M.J.* su famoso artículo en el que se relaciona por primera vez el cáncer de pulmón con el hábito de fumar y casi simultáneamente en EE.UU. se publica el no menos famoso «Informe Terry». Como consecuencia comienzan las campañas antitabaco y las limitaciones a la publicidad de este producto. Así en los EE.UU. se obliga a poner en las cajetillas la leyenda «peligro, fuma cigarrillos puede ser peligroso para su salud»; en 1971 obligan a poner una leyenda más contundente: «Fumar puede causar la muerte por cáncer, enfermedad coronaria, bronquitis crónica, enfisema pulmonar y otras enfermedades». En esta línea iban las campañas antitabaco amenazando siempre con padecer graves enfermedades al fumador, al extremo que W. Churchill, gran fumador de cigarros puros, dijo en cierta ocasión: «Un acérrimo y apasionado fumador, que lea una y otra vez los grandes e importantes peligros del tabaco para la salud, lo que abandonará la mayoría de las veces será la lectura».

Por otra parte, el Premier hacía gala de ser un gran fumador. Cuenta que cuando el General Montgomery se presentó a Churchill después de su victoriosa campaña de África durante la 2.<sup>a</sup> Guerra Mundial, le dijo que su éxito se basaba en que no bebía, no fumaba y comía muy poco, por lo que siempre estaba al cien por cien de sus posibilidades, a lo que el Premier le contestó: «pues yo como mucho, bebo mucho y fumo mucho y por eso siempre estoy al doscientos por cien de mis posibilidades».

De todas formas, las campañas de propaganda del tabaco siempre fueron más atractivas, imaginativas e incluso más inteligentes que las campañas antitabaco. Sirvan de prueba dos ejemplos. Mientras que la propaganda muestra un joven pigmentado por el sol a caballo en un ambiente sin límites fumando o a una guapa, esbelta e insinuante joven en traje de baño, lo que tiende a transmitir la

idea de que el consumo de tabaco va ligado al deporte, a la juventud, a la belleza y a sentirse libre, las campañas antitabaco muestran un esqueleto fumando y una lapidaria frase «fumar o salud, tú eliges» (esta frase es del Dr. M. Mahler, director en aquella época de la OMS). Un anuncio, que aparecía en los cortes publicitarios de las películas en una cadena de TV de la Costa Este de los EE.UU., convirtió en líder de ventas a la marca que anunciaba con el siguiente anuncio: sobre las imágenes de una esbelta joven se decía «si quieres mantener el peso, no vayas al frigorífico, fúmame un Lucky».

Cuando la legislación que limita la propaganda del tabaco se hace más exigente, la industria tabaquera se hace más sutil consiguiendo sortear la barrera legal. Así, aprovechando campañas anteriores, tratan de identificar su marca con un animal, objeto o imagen; así podemos ver grandes carteles con un camello sin mencionar el tabaco, con lo que no se puede decir que sea propaganda de tabaco pero nadie duda que estamos ante un anuncio de la marca «Camel». Estas navidades había por todas las ciudades de España anuncios en los que aparecía el vaquero de Marlboro montando a caballo con la leyenda «Merry Christmas from Marlboro country». Esta idea había sido puesta en práctica por la industria de las bebidas alcohólicas en España muchos años antes. El toro de Osborne de las carreteras españolas es su más claro ejemplo, pero no el único.

Tabacalera Española, hoy ALTADIS, empleó una variante de este tipo de propaganda para anunciar su marca «Fortuna». Desdoblando este nombre, empleó la primera sílaba como si fuera la preposición inglesa «for», para ligar su marca a la amistad; anunciaba «for friends»; a la juventud «for you», apareciendo un grupo de jóvenes en el fondo del cartel; a la fidelidad «for ever». También tenía artículos promocionales como gafas de sol, que naturalmente eran «for sun» e incluso llegó a intentar ligar la marca «Fortuna» a acontecimientos políticos o sociales, como fue el unirse a la ONG que pedía el 0,7 del producto interior bruto para ayudar al tercer mundo, anunciando «for 0,7». La ONG amenazó con ir a los tribunales de justicia y esta propaganda desapareció rápidamente.

Existe una forma muy eficaz de propaganda consistente en que personajes famosos, cuando son entrevistados en los medios de comunicación visual, otras veces los actores en escenas de teatro, cine o televisión, aparecen fumando con gran naturalidad y amplio apro-

vechamiento de la calada, lo que resulta casi obsceno y totalmente inadecuado e incitante para la juventud que lo presencia.

El cine es quizá hoy el medio más importante de propaganda del tabaco. Al comienzo de los años noventa del siglo pasado, la industria tabaquera negociaba con la mayor parte de las productoras de cine qué personaje debía de fumar en cada película y cuándo. El actor Silvester Stallone cobró 500.000 dólares a la tabaquera Brown and Williamson por fumar su maca en cinco películas. Las películas de dibujos animados tampoco se vieron libres de esta engañosa propaganda; recuérdese el famoso personaje Lucky Look, que siempre fumaba un cigarrillo haciendo aros después de encarcelar a los malos.

Este tipo de propaganda se llama *product pleismen*. Comenzó en el cine hace muchos años y se ha utilizado no sólo para publicidad del tabaco. La primera vez que se empleó fue en 1945 cuando el famoso director de cine Michael Curtiz obligó a la no menos famosa actriz Joan Crawford a beber un Jack Daniel's en la película *Alma en suplicio*. Después vinieron otras muchas, pero las más descaradas fueron la de la película *Desayuno con diamantes*, donde la actriz Audrey Hepburn immortaliza la fachada y escaparates de la famosa joyería Tiffany's de Nueva York y también la larga secuencia de la película *Misión imposible* en la que el protagonista Tom Cruise está suspendido sobre una sala llena de ordenadores y la cámara, en una secuencia larguísima, hace un lento barrido para que pueda leerse claramente y sin dificultad la marca «Apple» en todos ellos.

En España, en la última película del director José Luis Garci titulada *You're the one*, podemos observar cómo en casi todas las escenas del film hay al menos un personaje fumando.

En los últimos años, cuando la prohibición de la propaganda del tabaco se ha hecho más estricta, los objetivos que se ha marcado la industria tabaquera han vuelto a cambiar. Por un lado atacan abiertamente a las campañas antitabaco, ridiculizándolas y defendiendo a ultranza los derechos de los fumadores, y por otro lado sembrando la controversia en el mundo científico sobre los efectos del tabaco sobre los fumadores pasivos. Este aspecto ya lo comentamos anteriormente y un ejemplo del objetivo primero con el que pretenden ridiculizar las campañas antitabaco es el siguiente. A finales de 1995 apareció en los periódicos de mayor tirada de Europa el siguiente anuncio pagado por Philip Morris.

El Teorema de Pitágoras contiene 24 palabras.

El Principio de Arquímedes, 67.

Los Diez mandamientos, 179.

La Declaración de Independencia de los EE.UU. de América, 300.

Y la legislación en Europa para regular dónde y cuándo se puede fumar, 24.942.

Debajo en letra pequeña se podía leer «la obsesión por reglamentar hasta los detalles más mínimos de la vida de la gente puede conducir a la violación de las libertades personales. Y empezar a violar las libertades personales es fácil. Lo difícil es parar. «17.000 empleados europeos al servicio de 97 millones de fumadores en Europa». Philip Morris Corporate Affairs Europe. Bruselas (Bélgica).

Este ingenioso anuncio contiene tres importantes mensajes. El primero tiene por objeto crear la desconfianza entre la población sobre la veracidad de las campañas antitabaco. Si mensajes tan importantes como los enumerados en el anuncio pueden concretarse en tan pocas palabras, no parece lógico que se precisen tantas para limitar el uso del tabaco. El segundo mensaje es político y advierte que la vía de las prohibiciones es la mejor manera de acabar con la democracia, y el tercero es económico, se están poniendo en peligro 17.000 puestos de trabajo.

En los últimos tiempos las tabaquerías han apostado por un nuevo sistema de propaganda, el Internet. A falta de una reglamentación y dada la universalidad del medio, es el sistema ideal para llegar a los jóvenes.

Pero la industria tabaquera sabe que tiene perdido el contencioso con los no fumadores, precisamente por el grave problema de los fumadores pasivos. A tal extremo que la política actual de esta industria es la de diversificar su actividad para ir abandonando lentamente la producción de labores del tabaco.

Por ejemplo, la más importante industria tabaquera europea, la empresa franco-española Altadis (que engloba a la antigua Tabacalera, S.A.) se ha convertido en un especialista en el campo de la distribución y logística, al extremo que en el año 2001 el negocio de logística facturó 601 millones de euros, lo que representa el 20 % del total del negocio.

Philip Morris ha cambiado de denominación: actualmente se llama Altria, en un intento de lavar la imagen y poder derivar hacia el mercado de la alimentación. En estos momentos Kraft Foods, cervezas Miller y otras muchas marcas muy conocidas han pasado a ser filiales de Altria, es decir, han sido compradas por la anrigua Philip Morris.

Paralelamente intentan desplazar la discusión a otros ámbitos distintos al de la salud y subrayan la importancia de esta industria: como fuente generadora de un gran número de puestos de trabajos y como productora de importantes beneficios para los Estados por los cuantiosos impuestos que gravan al tabaco. En la Unión Europea actualmente son el 72,02 % del valor de venta al público.

Podemos concluir con dos ideas fundamentales. Primera, la industria tabaquera ya da por perdida la batalla, por culpa de los fumadores pasivos; buena prueba es que han empezado a diversificar su actividad, hecho impensable hace tan sólo una década, y segunda, pretender defender el uso de un producto que ocasiona más de 4 millones de muertes al año, sea legal o no su propaganda; en cualquier caso, será siempre inmoral.

## BIBLIOGRAFÍA

1. SPITZER, W.O.; LAURENCE, V.; DALES, R.; HILL, G.; ARCHER, M.C., et al.: «Links between pasive smoking and disease: a best evidence synthesis. A report of the working om Pasive Smoking». *Clin Invest Med* 1990, 13, 17-42.
2. HAGLUND, B.; CNATTINGUIS, S.: «Cigarette smoking as a risk factor for sudden infant death syndrome. A population based study». *Am J Public Health*, 1990, 80, 29-32.
3. FLÓREZ MARTÍN, S.: «Tabaquismo pasivo, ¿qué podemos hacer?». *Prev Tab* 2001, 3, 4, 205-206.
4. *Four report of the Independent Scientific. Committee on Smoking and Health*. Londres. HMSD, 1998.
5. DEBORAH, E.; BARNES, M.P.H.; LISA, A.; BERO, Ph. D.: «Why Review Articles on the Health Effects of Passive Smoking Different Conclusions». *JAMA*, 1998, 279, 1566-1570.
6. *ABC* 15-06-2000, p. 32.
7. WARNES, K.E.; GOLDENTIAR, L.M.; MCLAUGHLIN, C.G.: «Cigarette asdvertising and magazine coverage of the hazars of smoking: a stadistical analysis». *N Rngl J Med* 1992, 326, 305-309.
8. AMOS, A.; SACOBSON, B.; WHITE, P.: «Cigarette advertising and civerage of smoking and healtg British women's magazine». *Lancet* 1991, 37, 93-96.
9. EUROSTAT. Servicio Estadístico de la Comisión Europea.

## INTERVENCIONES

### **Prof. Alonso-Fernández**

Después de felicitar al profesor Luis Corporales, se muestra muy complacido por la atención prestada al comportamiento de Winston Churchill, el héroe/mesías de la Europa del siglo xx. Sería una pregunta impertinente si el eximio político británico fue quien fue gracias a su afición a la comida, a la bebida y al cigarro puro o a pesar de ello, si bien se puede anticipar que esos hábitos encajaban a la perfección en su personalidad.

Como interesado en esta temática me agradaría precisar el concepto de adicción *versus* dependencia. La adicción es un fenómeno global y primario, referido a la organización de la persona en torno al objeto adictivo. Su matriz es la relación absorbente con el objeto autoritario. Por el contrario, la dependencia es un fenómeno puntual y secundario: puntual, porque se vincula a la aparición del síndrome de abstinencia, cuajado en síntomas físicos y psíquicos; y secundario, porque casi siempre se deriva de la adicción.

La mayor parte de las adicciones a drogas químicas se complican con la aparición de la dependencia, pero no todas, así la cocaína; y por su parte hay adicciones sociales como Internet que suelen complicarse con dependencia.

Pues bien: mientras los fumadores habituales sufren en su mayor parte de la adicción complicada con dependencia, los fumadores pasivos siempre están libres de adicción, pero una minoría de ellos pueden contraer una dependencia, en este caso primaria. Es muy curioso cómo muchos fumadores pasivos muestran (mostremos porque yo soy ex fumador) una actitud intolerante y hostil hacia el tabaco. Eso ocurre siempre con los «conversos» de toda ralea (políticos, religiosos, drogas): intolerancia fanática contra el ideal o la droga abandonada.

### **Prof. Moya Pueyo**

Quiero felicitar al Dr. Corporales por el contenido de su conferencia, por ser materia de interés permanente, por su extensión, y por las circunstancias que se dan actualmente para tratar este problema.

En efecto, durante mucho tiempo no se daba el significado adecuado a los efectos nocivos del tabaquismo. Fue necesario que llegara el periodo de aplicación de la estadística al campo de la Medicina para poder conocer y medir las consecuencias de esta drogodependencia. Conocida ésta, se plantea el problema de abordar el problema actual, que puede hacerse, en general, con una colaboración social e individual evidente al aceptarse por todos la acción nociva del conjunto de tabaco. A partir de ese momento comienzan a surgir normas legales limitando el consumo de tabaco, normas que cada vez tratan de afectar mayor número de situaciones. En esta fase nos encontramos actualmente y no es fácil progresar dadas las circunstancias y dificultades que ha expuesto el Dr. Corporales.

Otra vía para abordar el problema sería aplicar las normas del derecho común en relación con los daños originados por el tabaco. En concreto, el problema se centra en responsabilizar a las empresas fabricantes del daño individual generado por su consumo. El problema estriba en las dificultades existentes para establecer la relación causa-efecto entre consumo de tabaco y la aparición de determinados procesos patológicos (tumores, EPOC, etc). Todos admiten que esta relación es cierta en términos estadísticos pero ello es insuficiente para aplicarlos con efectos legales en un caso concreto, dado que se trata siempre de afecciones que pueden presentarse también en personas no fumadoras. Debido a ello son excepcionales las condenas en estos casos por parte de los tribunales. Ante la importancia de este problema yo le pregunto al conferenciante:

¿Qué vías y métodos podemos seguir para establecer la relación causa-efecto en el caso que nos ocupa?

### **Prof. Segovia Arana**

Sorprenden las distintas respuestas de la sociedad moderna frente a los peligros colectivos. La nocividad del tabaco está perfectamente demostrada y no hay ninguna duda desde el punto de vista médico de su gran peligrosidad para la salud. Sin embargo, no se deja de fumar y las industrias relacionadas con el tabaco siguen obteniendo grandes ganancias. Por el contrario, basta que se apunte un problema como el de los priones en la reciente epidemia de las «vacas locas» en Inglaterra, que en España no produjo ningún caso, para que

la gente dejara de comer carne de vaca y se produjera una grave crisis económica que tardó varios meses en recuperarse. Hemos oído una exposición muy clara, desde el punto de vista médico, social y económico de lo que el hábito del tabaco puede producir, pero dudo que los fumadores que han escuchado hoy esta excelente presentación se sientan inquietados por los argumentos que se han expuesto.

Quisiera preguntar también a nuestro conferenciante si en la adicción al tabaco, además de la dependencia química a las distintas sustancias contenidas en el humo del tabaco no hay también un componente conductual de secuencias automáticas, enraizadas en la personalidad de cada individuo que cuesta mucho trabajo y a veces es imposible, desarticular y suprimir.

### **Dr. Valtueña Borque**

Muchas gracias, Sr. Presidente.

Deseo sumarme a las felicitaciones que ya se han hecho anteriormente a la mía respecto a la actualidad e interés del tema que ha tratado el Prof. Corporales en su Conferencia.

Yo quisiera saber, aprovechando los conocimientos del Prof. Corporales sobre el tema, cual es la conducta a adoptar cuando personas, como yo mismo, que luego de varias generaciones de no fumadores, y deseo subrayar lo de varias generaciones (por lo menos tres, que yo sepa en mi caso), para que quienes no hayan padecido nuestras circunstancias de fumadores pasivos no nos califiquen de exagerados «conversos» e incluso hostiles contra los fumadores; quisiera saber, digo, cuál estima que es la conducta más correcta a adoptar para prevenir, como persona sociable que debe acudir a lugares públicos o privados donde se fuma, o que incluso recibe en su casa a gente, amigos y hasta a familiares que da la penosa impresión de que como obsesionados por estar en casa de no fumadores y de sus hijos y nietos que tampoco fuman, tratan y logran con suma facilidad dejar impregnados todos los sitios por donde pasan, no digamos ceniceros repletos de malolientes colillas, por él que a mí se me antoja nauseabundo olor a tabaco, para que como mínimo pidan permiso para fumar al lado de un no fumador, o de los menores que le acompañan.

A este respecto no son pocos los que luego de haber visto el malestar de los que no fumamos al lado de los que sí lo hacen, con

una sonrisa burlona hacen chistes y cuentan, especialmente a los niños, anécdotas de lo bueno que es fumar para no engordar, para los nervios, para estudiar, etc.

No deseo entrar en la polémica entre la relación de cáncer broncopulmonar y hábito de fumar, entre otras cosas porque poco podría decir después de escuchar al Prof. Corporales.

Únicamente deseo referirme a la falta de formación educativa personal y falta de buen gusto y buenas maneras que se da muestras al fumar repetidamente a escasos centímetros del que bien se conoce no es fumador, y de niños, pues ello implica la obligación de ducharse en cuanto ha desaparecido el fumador, luego de dejar las ventanas abiertas de par en par el resto del día o durante toda la noche, haga frío o calor, y la ropa que se lleva puesta durante tres o cuatro días a la intemperie para que pierda su, según mi modesto criterio, pestífero olor que en las epidemias, y el fumar no deja de serlo, como ha dicho el Prof. Alonso Fernández, se quemaba la «pestilente ropa de los enfermos». ¡Lástima que la economía no permita hacerlo con la mía o la de los que de mí dependen luego de estar con fumadores! Y como yo muchos otros.

Pero en todo caso y concretando mi pregunta, ¿hacen los poderes públicos algo para que la gente fumadora se eduque en el trastorno sensorial, educacional, agresivo en todo caso a la mismidad personal, que produce su conducta a los que no fumamos?

No he tenido ocasión de leer el manifiesto de Milwaukee, citado en esta conferencia. Pero me voy a permitir relatar tres observaciones, sin que por ello me considere muy viajado, pues cualquiera de los asistentes puede dar fe de ello si ha coincidido con mis circunstancias, más que suficientes para deducir qué *si que ya se hace algo fuera de España en defensa de los que no fumamos* y tenemos raras posibilidades de producir el gasto sanitario que nos ha desmenuzado el Prof. Corporales y que los que no fumamos también debemos contribuir en pagar. Todas ellas debo especificar se desarrollaron en un viaje que hice todavía no pasado un año.

Aeropuerto de Zürich, uno de los de más tránsito de todo el mundo. Cinco comedores en sus tres pisos. Sólo en uno de ellos, por cierto el más barato, estaba permitido fumar, en cuatro mesas bien aisladas del resto. El área de fumadores, de los miles de metros cuadrados del aeropuerto, se limita a unos 100 metros cuadrados, sin que esté señalizada. Hay que encontrarla.

Estaciones de «vaporetos» de Venecia en pleno invierno con

varios grados bajo cero, que como es bien sabido están abiertas en toda su lateralidad para que atraquen; grandes letreros de «Prohibido terminantemente fumar».

Plaza Roja de Moscú, gran espacio abierto al aire libre, donde guardias ostentosamente uniformados obligan a apagar los cigarrillos para no estropear los monumentos que allí guardan, como la Catedral de San Basilio o la tumba de Lenin.

Espacios públicos en que las autoridades sanitarias comienzan por prohibir fumar como primera medida para sensibilizar al público de los inconvenientes de fumar, y proteger al no fumador y a la tumba de Lenin.

¿Y en España? ¿Qué hacen las autoridades sanitarias en España para que se nos trate tan despectivamente a los que nunca hemos fumado y a nuestros menores, con el enorme potencial mimético que tienen se les ofrezca tabaco por los medios visuales del cine y la televisión, y encima se nos tilde de antidemócratas? ¿Es que no puede haber medidas educativas o suficientemente persuasivas para que amigos y familiares se sensibilicen de que fumar en casa de un no fumador, e incluso en un lugar público, es un signo de total y completa falta de sensibilidad? Si se consideran de pésima educación los regultos y las ventosidades en público, ¿por qué el fumar ha llegado a tomarse como un rasgo distintivo de elegancia y afeblidad con el que se tratan de destruir barreras de comunicación social? ¿Es ésa la forma más idónea de hacer amistades? Todas las facilidades que se dan a los fumadores para que dejen de serlo, se basan en los inconvenientes de los que nunca hemos fumado. Parece como si los papeles estuviesen cambiados en la sociedad en la que vivimos los españoles no fumadores.

Todavía es mucho lo que podría hablar sobre el tema, pero creo que por el momento es suficiente, como comentario a la intervención del Dr. Corporales. *Pero deseo dejar constancia de que sólo quiero defenderme a mí y a los menores que de mí dependen, en primer lugar y por extensión a todos ellos, y que con mi intervención no tengo el menor deseo de atacar a nadie. ¿O es que tendremos, los que no fumamos, que comenzar a fumar y enseñar a fumar a nuestros nietos para que se nos preste atención?*

Muchas gracias por su intervención.

## Prof. Rey Calero

Quiero felicitar al Prof. Corporales por haber desarrollado con especial maestría este tema sobre el Tabaquismo tan de actualidad y en el que la OMS demanda «políticas activas y responsables» como las prohibiciones de publicidad y campañas de sensibilización, para evitar que el número de muertes se doble en veinte años, como indica la directora general Gro Harlem Brunstal.

El tabaco constituye en nuestros países la mayor causa de mortalidad prevenible. Las enfermedades relacionadas con el tabaco, como expuso la XXIII Asamblea de la O.M.S. son una causa de incapacidad y muerte en los países desarrollados, de modo que su control prolongaría la vida más que cualquier otra causa. Cada año se estima que 4,9 M de personas mueren por este riesgo (70 % en los países en desarrollo), es decir una persona muere cada 9" en el planeta, 560 personas/hora, 1.400 personas/día. La expectativa de vida se reduce en una media de ocho años en los fumadores de 2 paquetes diarios, por lo que cada cigarrillo disminuiría unos 5,5 minutos de vida.

El tabaco constituye una verdadera pandemia, con la cadena epidemiológica de la historia natural de la enfermedad, en que el agente etiológico es el cigarrillo, el medio ambiente propicia su difusión, por lo que es importante incrementar espacios libres de humos, y el *huésped*, sometido a la adicción. La personalidad A (de Friedman y Rosenman) en que la prisa, la competitividad y la agresión facilitan un estado de tensión, que les hace recurrir al tabaco, junto con otras motivaciones sociales y personales, facilitadas por la propaganda.

La nicotina, como alcaloide neuroactivo, tiene un efecto a los 7 segundos sobre el SNC (es cinco veces más activa que la heroína), provoca una descarga de Dopamina y otros neuropéptidos en el circuito reforzador límbico, en el *nucleus accumbens*, responsable de la conducta adictiva, actuando en las áreas del placer y la motivación. Es, pues, responsable de la dependencia física, y de los fenómenos asociados de tolerancia y habituación.

Cada año se pretende con una especial propaganda dirigida a los adolescentes incrementar el número de susceptibles, utilizando una falacia de mensajes, como la independencia, la liberación, la desinhibición, la introducción a la vida adulta, la sociabilidad, y patrocinando actividades deportivas y culturales con especial capacidad atractiva para este público.

El entorno es, pues, muy importante, en un estudio realizado en jóvenes fumadores, con edad de comienzo de 13,4 años, encontramos que el 46 % fumaba el padre, el 27 % la madre, en el 48 % algunos profesores, el 30 % de los hermanos, el 80 % de los amigos. Es de destacar en el análisis multivariante el impacto de la madre (OR 1,2) y los amigos (OR 2,17), así como estado de ánimo negativo (OR 1,32), eran determinantes. Los educadores tienen una especial responsabilidad junto con los padres al dar ejemplo, pues los jóvenes a esta edad son rebeldes pero imitan. La influencia de la tríada, situación social, ambiente cultural y características personales son importantes, como predictores del uso del tabaco con sus niveles de influencias, próximo, distal y último.

El tabaquismo en la población adulta española es de un 34 % (48 % en V., 25 % en M.), pero cada día se incrementa más la población femenina fumadora, de modo que en la población joven son más las chicas que los chicos. Se puede estimar que en nuestro país produce el tabaco el 16 % de todas las muertes. Ha subido de 46.226 muertes por el tabaco estimadas en 1992 a 55.613 en 1998. El 92 % en varones, el 7,5 % en mujeres (1/4 de las muertes en V., 1/40 en M. se atribuyen al tabaquismo). El cáncer de pulmón es la primera causa en varones, y es ya la segunda en mujeres. 2/3 fueron muertes por cáncer de pulmón (90 %), EPOC (80-90 %), cardiopatía isquémica (30 %) y enfermedad cerebrovascular, otros cáncer de boca, laringe, páncreas, vejiga (30 %), así como incrementa el riesgo de artritis reumática en el hombre. Hay fórmulas para predecir el riesgo de cáncer, considerando el número de cigarrillos fumados por el tiempo y desde cuando dejaron de fumar (Estudio ARET). Debiendo, además, considerarse como un fenómeno adictivo.

De 16 a 24 años fuman el 39,7 %, de 25 a 44 el 52,3 %, de 45 a 64 el 27,5 %, > 65 el 11,6 %, > 75 años el 7 % son fumadores. La salud subjetiva predictor independiente de la mortalidad, morbilidad y discapacidad también tiene una clara repercusión, incluso en los jóvenes fumadores confiesan peor salud subjetiva aún en ausencia de enfermedad.

En los varones ex fumadores la frecuencia de salud subóptima disminuye con el tiempo de cesación tabáquica, acercándose a los no fumadores después de 11 años de haber dejado el hábito de fumar.

En EE.UU. son 440.000 las defunciones estimadas. A pesar de los impuestos que gravan su venta, le cuesta 7,2 \$ por cada paquete vendido en gastos sólo de atención médica. En este aspecto es im-

portante señalar que la elasticidad del precio ser cifra en  $-1,2$ , sobre todo para los adolescentes, con lo que el encarecimiento de su venta reduce estos consumidores jóvenes, aparte de la prohibición efectiva de su adquisición antes de los 18 años.

Así pues son eficaces: *medidas de tipo normativo*, y la *eliminación de la promoción* del tabaco, crear *entornos libres de humo* que evite el fumador pasivo, como un derecho más a vivir en un ambiente libre de tóxicos. Insistir en una *adecuada promoción* de la Salud en los Centros docentes, y mensajes convincentes en los medios de comunicación.

En la regulación de la U.E. a partir del 2003 se prohíben los términos «light», suave o bajo contenido en alquitrán. Para el 2004 cada cigarrillo no tendrá más de 10 mg de alquitrán, 1 mg de nicotina y producir 10 mg de CO, limitándose las sustancias agregadas al tabaco, con la regulación del etiquetado. Las medidas a adoptar exigen a los Gobiernos la fuerza y voluntad política para actuar en este sentido y evitar que el consumidor se convierta en un adicto para toda la vida. En este esfuerzo la OMS ha establecido un Comité consultivo Científico sobre la Regulación de los Productos del Tabaco. Se demandan «políticas activas» contra el tabaquismo, pues el hecho de que el tabaco sea legal, no significa que no deba ser regulado.

El educar a todos los educadores y profesionales sanitarios en la Promoción de la Salud, y en la Cultura sobre la detección de los Factores de Riesgo, es una tarea difícil, pero «sólo lo difícil es estimulante» (Lezama de Lima), pero imprescindible y actuar con políticas «activas» y responsables. Muchas gracias por su excelente comunicación.

### **Prof. Rubia Vila**

Quisiera felicitar al Prof. Corporales por su interesante conferencia. Al final de ella ha hecho una afirmación tajante: el tabaco mata a 4.900.000 personas al año. ¿Realmente se puede establecer una relación causa-efecto entre el tabaco y la muerte del paciente? ¿No se cae en lo que en filosofía se llama «*post hoc, ergo propter hoc*»? Como ha apuntado el Prof. Moya, la demostración de esa relación es imposible, pues habría que saber qué ocurre con los pacientes fumadores que mueren de cáncer si no hubieran fumado. Como eso no es posible, repito la pregunta: ¿Se puede establecer esa relación causa-efecto?

## **Prof. Escudero Fernández**

Me uno a las felicitaciones que se le han hecho al Dr. Corporales, al que no sé si recuerda que conocí en época vallisoletana en su Facultad de Medicina, por traer este tema tan interesante a la Academia y muy brevemente quiero hacer unas consideraciones como obstetra.

Como muy bien ha dicho el Dr. Corporales, los efectos del tabaco, por sus componentes de nicotina, monóxido de carbono, ácido cianhídrico y alquitrán, son nocivos para la embarazada y para el feto produciendo al disminuir el flujo sanguíneo en el espacio intervelloso una mayor incidencia de abortos, de partos pretérmino con fetos prematuros, abrupcios, así como aumento de la frecuencia de muerte súbita del lactante en las mujeres que fuman al dar de mamar.

Sin embargo, está suficientemente comprobado que en las mujeres fumadoras disminuye la frecuencia de gestosis o toxemias de embarazo, lo cual no quiere decir que este efecto, que puede ser beneficioso, justifique el fumar, ya que acarrea muchos más inconvenientes como es bien sabido y ha sido puesto de manifiesto por el Dr. Corporales.

Hay muchos estudios sobre la acción nociva del tabaco, destaca por su seriedad y gran estadística el realizado por Ontario y Cardiff. En España Prada, en estudios relativamente recientes, estima que la tasa de fumadoras embarazadas es del 32-34 %, lo cual quiere decir que una de cada tres gestantes se expone a los efectos nocivos del tabaco, tanto ella como su hijo, y ello a pesar de las campañas de los sucesivos Ministerios de Sanidad, que vienen recomendando que se deje de fumar y que se aproveche la circunstancia del embarazo para ello.

Muchas gracias y reitero mi felicitación.

## **Prof. Durán Sacristán**

Con gran placer me levanto para felicitar a mi gran amigo, Prof. Corporales, a quien conozco de la Universidad de Valladolid hace muchos años y le admiro desde entonces.

Estoy conforme con su posición frente al tabaco y la posición de tantos Académicos que han intervenido en esta presentación, pero quisiera relajar un poco la pasión anti-tabaco y actuar como abo-

gado del diablo para decir que este problema también hay que tratarle con prudencia porque, por ejemplo, los enfermos de tromboangiitis o enfermedad de Buerger que pierden los miembros por necrosis, aparte de ser fumadores muchos de ellos, hay también influencia genética con infinidad de factores que potencian los fracasos vasculares cuya etiología cada vez se ve más asistida de causas responsables con respuestas antígeno-anticuerpo que se publican sin cesar en bibliografías de zonas donde esta enfermedad es más frecuente.

Con todo, creo que Corporales ha hecho gala, una vez más, de sus conocimientos y su manera perfecta de enseñar.

### **Prof. Espinós Pérez**

Como acabamos de ver, son muchas las intervenciones que se han producido, de Académicos de esta Real Academia Nacional de Medicina. Quiero levantarme para felicitar al Prof. Corporales por esta interesantísima, y al mismo tiempo informadísima, comunicación que nos ha presentado sobre el tema médico-social del tabaco. Ha quedado muy claro que tiene un profundo conocimiento del tema, en todas sus vertientes.

A mí me ha sorprendido, y le pregunto si, como ha señalado durante su exposición, el 25 % de los fumadores pasivos tienen cáncer de pulmón. Esta cifra no la conocía y me ha parecido, y me sigue pareciendo, muy elevada. ¿En estos casos qué se entiende por fumador pasivo?

Por otro lado, quiero subrayar, porque me parece interesante y era una pregunta también que quería hacerle, el interés que pueda tener en el futuro, para un conocimiento mayor a la adicción al tabaco, un estudio genético de los fumadores y de los no fumadores, así como de aquellos que sufren consecuencias severas por el tabaco y otras que no las sufren, tal como ha señalado el Prof. Segovia de Arana.

Es evidente que muchas de las acciones coercitivas frente a los fumadores que se han tomado, y se siguen tomando, para conseguir que dejen de fumar están conduciendo a resultados, por el momento, no muy satisfactorios. Yo siempre he pensado que es de gran interés la educación de la población y concretamente de la población escolar y adolescente. Como acaba de señalar el Prof. Pedro

García Sánchez, los hijos pueden tener, y realmente la tienen, una influencia en el ámbito familiar.

Hace años, cuando yo era Presidente del Comité Técnico Nacional de la Asociación Española Contra el Cáncer, se tenía gran interés, porque habían sido normas dictadas desde Europa por la Comunidad Económica Europea —entonces constituida solamente por doce países— para realizar campañas de educación en las escuelas para que los niños no adquiriesen el hábito del tabaco y conocieran perfectamente los efectos nocivos y así poder trasladar estas ideas a su ámbito familiar. Bien es cierto que se montaron una serie de conferencias, se escribieron pequeños libros —folletos— sobre el tema, pero la impresión que tuvimos entonces, y que tengo ahora, es que no ha dado resultado. Pienso que posiblemente esto fue así porque el planteamiento o realización no fue adecuado.

Yo por esto le pregunto: ¿sería útil emplear técnicas de propaganda y formación, como las que se utilizan para favorecer el hábito del tabaco, que fueran aplicadas para la educación en el medio escolar, así como también en el grupo de adolescentes que llegan a la Universidad? Yo estoy convencido que si esto se hiciese adecuadamente se obtendrían beneficios con independencia, claro está, de las medidas coercitivas que estamos viendo en la actualidad y sobre las cuales no quiero opinar.

Le felicito nuevamente por su interesantísima comunicación.



# VISIÓN ACTUAL DE LA GLÁNDULA PINEAL

## *THE PINEAL GLAND TODAY*

Por el Ilmo. Sr. D. JOSÉ MARÍA RECIO PASCUAL

Académico de Número de la Real Academia de Medicina  
de Valladolid

### **Resumen**

Los conocimientos de la glándula pineal, como los de otras estructuras biológicas, han pasado de especulaciones a disponer de información concreta. Se han sugerido numerosas funciones de la pineal en los últimos años basadas en observaciones anatómicas, fisiológicas o estudios bioquímicos. En esta conferencia se estudia la glándula pineal, antes y después del afortunado descubrimiento de la melatonina por Lerner en 1958. Se ha demostrado recientemente que la melatonina tiene altas propiedades antioxidantes. La adriamicina, un antibiótico del grupo de las antraciclínicas usado en tratamientos quimioterápicos, provoca la liberación de radicales libres. Nosotros hemos estudiado en ratas el efecto protector de la melatonina frente a la toxicidad de la adriamicina. Nuestros resultados demuestran que los daños oxidativos inducidos por el antitumoral adriamicina, pueden ser reducidos por inyección de melatonina a dosis farmacológicas bajas.

### **Abstract**

Knowledge of the pineal, like that of other biological structures, has progressed from speculative to concrete information. A number of general roles have been suggested for the pineal gland over the years based on anatomical observations, studies of function and studies of biochemistry. We study the knowledges about the pineal before and after the successfully discovery of the melatonin by Lerner in 1958. Melatonin has recently been shown to have high antioxidative propies. Adriamycin, an antracyclinic antibiotic frequently used in quimiotepentic treatments is highly toxic; it inhibits protein synthesis and provokes prooxidant effects., We tested the

protective effects of melatonin against adriamycin toxicity in the rat. Our results demonstrate that oxidative damage induced by the antitumor drug, adriamycin, can be reduced by low pharmacological doses of melatonin.

Los conocimientos sobre la glándula pineal, como ha ocurrido en otras estructuras biológicas, han pasado de las especulaciones a tener una información concreta.

Se facilitaron estos estudios por el interés y las aportaciones científicas que ocurrieron a partir de la segunda mitad del siglo xx.

Los progresos fueron debidos a la imaginación de los científicos quienes dedicaron su vida profesional al estudio de la pineal. Al mismo tiempo había un obstáculo conceptual para comprender la función pineal y era que la glándula se la veía como resto vestigial de la evolución, una estructura falta de funciones.

La glándula pineal es una estructura medial impar de forma de cono ligeramente aplastada, situada en la comisura posterior ocupando una depresión por encima de los corpúsculos cuádrigéminos, pesa 100 a 200 mg., longitud 8 mm y permanece unida, a través del tallo pineal, al techo del 3er. ventrículo.

La pineal, como veremos más adelante, pone en contacto el medio celular con las variaciones de luz en el medio externo, fotoperiodo, actuando sobre los sistemas reguladores del cuerpo, nervioso y endocrino, por lo que hoy día se considera a la glándula pineal como un integrador neuroendocrino.

Existen dos núcleos principales de investigación en glándula pineal, entre otros, uno en Norteamérica en San Antonio de Texas dirigido por el profesor Russell Reiter y otro dirigido por la doctora Josephine Arent en la Universidad de Surrey, Inglaterra.

El misterio de la glándula pineal se asemeja al del timo, pues a pesar de conocerse hace muchos años los detalles anatómicos de ambos órganos, su papel fisiológico ha permanecido oscuro hasta hace poco tiempo. Con todo, el interés por estas estructuras ha sido siempre grande.

El nacimiento de la endocrinología se cifra en 1902, cuando Bayliss y Starling descubrieron la hormona secretina en extractos de duodeno, demostrando su actuación en la regulación de la secreción pancreática. Pues bien, este descubrimiento científico sirvió para el desarrollo del estudio de las glándulas de secreción interna, pero la etapa de conocimiento científico de la pineal no comienza hasta la segunda mitad del siglo xx, como ya se ha indicado.

La descripción escrita mas antigua de la glándula pineal es la de Galeno, que haciendo referencia a Herófilus describió la pineal como la válvula que regulaba el flujo del pneuma o espíritu desde el 3.<sup>er</sup> al 4.<sup>o</sup> ventrículo. El pneuma deriva del aire y se transforma en pneuma psiche o *spiritus animalis* en el sistema ventricular cerebral. Galeno consideraba a la pineal una glándula, aunque en aquellos tiempos esto significaba un órgano que llenaba huecos entre los vasos sanguíneos y los soportaba. Las primeras descripciones de la pineal datan de Vesalio, en el siglo XVI, aunque éste aun consideraba que el *spiritus animalis* se encontraba en los ventrículos cerebrales.

El más famoso de los textos antiguos es el del filósofo y matemático francés René Descartes que en 1662 consideraba que la pineal controlaba el flujo del espíritu animal por movimientos a través de nervios motores, y de esta manera influenciaba también los movimientos generales del cuerpo. Él pensó que los estímulos para la función pineal procedían de impulsos visuales de la retina, esto último es de notable perspicacia, tan efectiva que es cierto hoy. Es conocido atribuir a Descartes el concepto que la pineal era «el asiento del alma», al no conocerse de ella otras funciones, aunque quizá esta idea sea probablemente de Herófilus.

Estas antiguas teorías sobre la pineal persistieron durante muchos siglos las que pueden haber sido un poco las causantes del lento progreso en las primeras investigaciones tratando a la pineal de estructura misteriosa y no de un modo suficientemente científico.

Ahlborn (1884) fue el primero en señalar la notable semejanza de la pineal de mamíferos y aves con el órgano parietal de algunos vertebrados inferiores como los lagartos.

En algunos lagartos, además de la pineal, tienen otra estructura parapineal a partir de un proceso de evaginación de la parte pineal, situado muy superficial, justo por debajo de la epidermis de la cabeza, órgano con cristalino y retina, llamado ojo parietal o tercer ojo. Esta crucial observación dirigió el interés, en este siglo, hacia el estudio de la evolución filogenética del órgano pineal de los vertebrados y se concluyó que el órgano fotosensorial de vertebrados inferiores evolucionaría hacia la pineal secretora de mamíferos. Esto ha sido corroborado por la moderna anatomía comparada y afianza el conocimiento sobre la influencia de la luz en este órgano secretor ya sea directa o indirectamente.

Las más antiguas experiencias de carácter funcional sobre glándula pineal fueron las de Heubner (1898) y Marburg (1907) ya en épocas del nacimiento de la endocrinología como ciencia, que observaron que las niñas con tumores pineales parenquimatosos con hipersecreción de la glándula, presentaban un retraso significativo en la aparición de la menarquia y por el contrario niños con pinealomas destructivos podían experimentar un desarrollo sexual precoz, lo que es concordante con el concepto actual que la melatonina es inhibidora del desarrollo sexual.

De toda la historia de los conocimientos sobre glándula pineal, la etapa más importante y que marca el nacimiento científico de su estudio, fue el descubrimiento de la principal hormona pineal, la melatonina, por el profesor de dermatología de la Universidad de Yale, Aaron B. Lerner, en 1958, y en 1959 la determinación de su estructura indólica y su capacidad blanqueante de la piel de la rana *pipiens*. Utilizaron más de 250.000 pineales de oveja para purificación.

Lerner buscaba el factor blanqueante de los anfibios e inicialmente pensó en llamar a la secreción de la pineal «Yalin» en recuerdo de su universidad. Más tarde reflexionó y le puso el nombre de melatonina por ser tónica, activa en la concentración en un punto de la melanina de los melanocitos de la dermis de la piel de la rana que utilizaron. La melatonina no ejerce ningún efecto sobre los melanocitos humanos. El efecto blanqueador es contrario al efecto pigmentario dispersante de la melanina, propio de la hormona melanocitoestimulante hipofisaria de los animales o del ACTH como ocurre en el Addison. De esta forma en las ranas, la pigmentación queda afectada en direcciones opuestas, por la pineal y por la hipófisis.

El tubo neural de los vertebrados muestra potencialidad para formar estructuras fotoreceptoras, así, tras el proceso de cefalización esta posibilidad se reduce a la región diencefálica, la cual sufre evaginaciones en distintas zonas a nivel ventral, lateral y dorsal, originando respectivamente la neurohipófisis y el saco vascular los ojos laterales y los mediales que constituyen el complejo pineal.

Por tanto, la pineal surge en el desarrollo como una evaginación vesicular del techo del diencefalo, en la región epitalámica. La pineal es más constante en la escala evolutiva de los vertebrados, apareciendo desde los peces hasta los mamíferos.

Su estructura y composición celular, pinealocitos, atiende a dos modelos funcionales; Glándula sensorial fotoreceptora y glándula

secretora. Estos modelos alternan en el proceso evolutivo considerándose que la función fotorreceptora precede a la exclusivamente secretora. Los órganos fotorreceptores se observan en teleosteos, anfibios, reptiles y menos desarrollados en aves, donde se habla de fotorreceptores modificados. En los mamíferos faltan totalmente los elementos fotorreceptores, si bien sus elementos transductores pueden considerarse derivados de aquéllos.

El flujo sanguíneo pineal es muy elevado (4ml./min./gr.) sólo superado por el riñón, dicho riego procede de las arterias coronarias posteriores, La pineal humana está fuera de la barrera hematoencefálica y los productos de secreción pineal, junto con la sangre venosa se vierten a las venas cerebrales internas y también posiblemente directamente desde los pinealocitos al líquido cefalorraquídeo que les rodea.

La glándula pineal en mamíferos, como se ha indicado, no es fotorreceptora, sin embargo su inervación la relaciona estrechamente con la función fotosensorial. Las vías aferentes que contactan con la pineal proceden de las fibras simpáticas adrenérgicas postganglionales cuyos cuerpos celulares se localizan en el ganglio cervical superior. Las fibras siguen el curso de los vasos sanguíneos y terminan en el espacio perivascular pineal con más o menos contactos sinápticos con los pinealocitos y el neurotransmisor difunde a través de este espacio hasta alcanzar las células diana. Vías neurales conectan la pineal, vía ganglio cervical superior y núcleo supraquiasmático hipotalámico a la retina. Así pues se puede considerar que la pineal es parte de las vías visuales y así convertir la información lumínica en secreción hormonal.

El neurotransmisor es la noradrenalina, pero el tipo de receptor adrenérgico varía con las especies y así, la noradrenalina es estimulante en mamíferos e inhibidora en aves. La luz hiperpolariza la membrana pineal; en la oscuridad ocurre la despolarización y como consecuencia de ello se producen una serie de reacciones en cascada que conducen a la producción rítmica de las hormonas pineales.

Aunque la principal hormona es la melatonina, también sintetiza otros indoles (como 5-hidroxi-indol-3-acético, 5-hidroxi-triptofol o 5-metoxi-triptofol) y péptidos como VIP, sustancia P, peptido histidina-leucina etc.

La melatonina es un indol análogo al aminoácido cíclico triptófano; de ahí que su síntesis parte de este aminoácido presente en

sangre y mediante cuatro reacciones enzimáticas, dos para llegar a serotonina y otras dos para alcanzar la melatonina. La enzima Serotonin-N-acetil-transferasa es cíclica activándose en la fase oscura y con baja actividad durante el día, mientras que el último enzima de la síntesis, la Hidroxil indol-O-metil-transferasa no se ha observado cambio de actividad durante el ciclo día/noche y es un enzima que solo se sintetiza en la pineal y es muy parecido al enzima de metilación de adrenalina y noradrenalina (catecol-O-metil-transferasa).

Actualmente es conocido que durante las primeras etapas de la vida la producción de melatonina alcanza sus valores mas altos y es de suponer que este hecho responda a necesidades fisiológicas importantes. Con el transcurso de los años la melatonina va descendiendo paulativamente y, coincidiendo con este descenso, el individuo va a sufrir un deterioro, con enfermedades degenerativas, transtornos inmunológicos, etc.

De todas las acciones sobre los distintos procesos fisiológicos, quizá la acción mas aceptada es el efecto frenador de la glándula pineal sobre la función y desarrollo gonadal estudiado por Reiter hace 30 años. Se está profundizando sobre el mecanismo de acción de la melatonina habiéndose localizado receptores de membrana en diferentes partes del encéfalo, cuyo modo de acción está mediado por segundos mensajeros y además, dado el caracter lipídico de la melatonina, traspasa bien las membranas plasmáticas, penetrando en los diferentes compartimentos celulares habiéndose detectado tambien receptores en las fracciones nucleares.

Al tratarse la pineal de un trasducer neuroendocrino que transforma una señal neural procedente de la retina en una secreción hormonal, es lógico que se haya estudiado su influencia sobre glándulas y tejidos. La literatura es amplísima, habiéndose estudiado su influencia sobre el eje hipotálamo hipofisario, glándulas diana, además de las gónadas ya citadas y otros muchos tejidos,

A pesar del inmenso trabajo de investigación, todavía es prematura la utilización en clínica de la melatonina en tanto no se conozcan bien sus indicaciones precisas y sus dosis adecuadas a cada situación, así como sus contraindicaciones ya que entre otras se desconoce si puede o no modificar la microcirculación cardíaca o cerebral, si disminuye la secreción de calcitonina y hormona paratiroidea o si hace descender la secreción de insulina entre otras. Por ello parece acertada la prohibición de su uso terapéutico en Euro-

pa y quizá sea una temeridad la venta, casi libre, que se realiza en los EE.UU.

De la multitud de efectos que de la pineal han sido estudiados sobre las distintas facetas tanto fisiológicas como fisiopatológicas, como su relación con el sistema inmune, tiroides, termorregulación, psiquiatría, cáncer etc., nos vamos a referir muy brevemente a la respuesta más característica del ciclo luz/oscuridad es decir a los ritmos biológicos, al efecto detoxificador de radicales libres y al efecto protector de las acciones de drogas anticancerosas.

## ESTACIONALIDAD Y RITMOS CIRCADIANOS

En los ciclos día/noche la producción de melatonina es alta durante la noche y muy baja en las horas de luz. La función primaria de la melatonina es ser un coordinador de los ritmos biológicos. El rango de periodicidad afectado por la melatonina ha sido plenamente definido, sabiéndose que actúa como un calendario interno para el momento de los acontecimientos estacionales. Ha sido escogida como tratamiento para una gran cantidad de situaciones en las que se producen alteraciones del ritmo biológico natural, tales como trabajadores a turno nocturno, *jet lag* en viajes transoceánicos, trastornos psiquiátricos o alteraciones del sueño.

La mayoría de las especies, incluso humanos, muestran variaciones estacionales en su fisiología y en su comportamiento. El ciclo reproductivo está sincronizado con las condiciones estacionales, denominándose animales fotoperiódicos a aquellos cuyas funciones estacionales están primariamente cronometradas por la longitud del día. El apareamiento ocurre en primavera o verano en hamster, lobos y caballos y en otoño o invierno en ovejas, o cabras, según el período de gestación. En todos los mamíferos fotoperiódicos estudiados hasta la fecha, hay evidencia que la glándula pineal, vía secreción de melatonina, transmite la información de la longitud del día para sincronizar las funciones reproductoras.

Las más estudiadas han sido hamster (activos en día largo) y ovejas (activos en día corto). En condiciones naturales las interacciones entre fotoperíodo y otros factores estacionales tales como temperatura y disponibilidad de alimentos refuerzan los efectos sincronizadores.

## DETOXIFICACIÓN DE RADICALES LIBRES Y EFECTO PROTECTOR DE DROGAS ANTICANCEROSAS

La función de la melatonina descubierta mas recientemente ha sido el comportarse como un potente antioxidante natural, con una capacidad antioxidante cinco veces mayor que el glutatión y más efectiva en la eliminación de los radicales libres que la vitamina E.

Ianas en 1991 y Tan en 1993 describieron a la melatonina como un potente antioxidante y neutralizador de los iones hidroxilo, con más efectividad que otros antioxidantes endógenos, capaz de retrasar el envejecimiento de las células y de inhibir la proliferación celular en tumores. Más tarde, varios experimentos confirmaron la propiedad de la melatonina como eliminador de radicales libres y protectora contra el ataque de los mismos. (Reiter 1995, 96 y 97)

El mecanismo consiste en fijación de los radicales hidroxilo, potentes oxidantes, mediante apertura del núcleo indólico y producción de un derivado de la kiruremina. Dado que la melatonina es altamente lipófila y que sus efectos se han observado solamente a concentraciones más altas de las normales para los receptores, es posible que los efectos antioxidantes se realicen con independencia de dichos receptores.

Para comprobar este efecto antioxidante de la melatonina realizamos un trabajo experimental en el Departamento de Bioquímica de la Facultad de Ciencias de Valladolid que fue publicado recientemente en *Journal Pineal Research*, con la droga antitumoral adriamicina.

La adriamicina o clorhidrato de dextrorubicina, es un antibiótico del grupo de las antraciclinas, pero su uso es limitado por producir efectos tóxicos en numerosos tejidos.

La actividad citotóxica de la adriamicina está parcialmente relacionada con su estructura antraquinónica ya que se convierte en un radical libre de semiquinona por la acción del citocromo P450 reductasa mitocondrial el cual puede reaccionar con oxígeno para producir aniones superóxido y radicales hidroxilo que causan peroxidación de los lípidos de membrana y otros componentes celulares, lo que puede ser el principal factor de su toxicidad.

El trabajo se realizó con ratas macho Wistar de 200 gr. de peso, instaladas en jaulas a temperatura 21-23 °C y bajo un ciclo de iluminación 12h.luz/12h.oscuridad.

Las ratas fueron distribuidas en cuatro grupos, 1) control, 2)

inyectadas con melatonina, 3) inyectadas con adriamicina y 4) inyectadas con melatonina más adriamicina y sacrificadas al día 10. La dosis de melatonina fue de 50  $\mu\text{gr./Kgr.}$ , dosis baja para acercarnos en lo posible a las concentraciones fisiológicas, mientras otros autores lo hicieron a 10  $\text{mgr./Kgr.}$ , unas doscientas veces mayores. Los tejidos estudiados fueron cerebro, corazón, hígado, intestino delgado, pulmón y riñón.

Se determinó en cada uno de los tejidos grado de peroxidación lipídica, actividad glutatión peroxidasa, glutatión oxidado, reducido, total y relación reducido/total por las técnicas que figuran en la literatura. Todos los datos se trataron estadísticamente por el test de Student-Newman-Keuls.

Cuando los animales fueron tratados con adriamicina (20  $\text{mg./kg.}$ ) y sus tejidos fueron examinados para peroxidación lipídica se observó un significativo incremento. Por el contrario, con melatonina y con adriamicina se observó una reducción en la peroxidación lipídica en todos los casos, excepto intestino delgado. El resultado del intestino delgado podría interpretarse debido al proceso de renovación del epitelio intestinal que se solapa durante el tiempo que duran las experiencias.

Los resultados en glutatión peroxidasa demostraron una reducción significativa en los animales tratados con adriamicina. Glutatión oxidado, GSSG, sufrió un significativo incremento causado por la adriamicina. La relación GSH/GSSG fue reducida en todos los tejidos tratados con adriamicina. Estos cambios fueron corregidos con el tratamiento con melatonina.

En conclusión, nuestros resultados indican que la adriamicina genera radicales libres en cerebro, corazón, intestino delgado, pulmón y riñón «in vivo» y que dosis farmacológicas más bajas de las utilizadas en otras publicaciones son capaces de neutralizar los efectos tóxicos desencadenados por la adriamicina.

## BIBLIOGRAFÍA

- AGAPITO, M.T.; B. HERRERO, M.I. PABLOS, J.L. MIGUEL and J.M. RECIO (1995): «Circadian rhythms of melatonin and serotonin-N-acetyltransferase activity in *Procambarus clarkii*», *Comp.Biochem.Physiol.* 112A 1 179-185.
- ARENT, J. (1994): *Melatonin and the Mammalian Pineal Gland*. Edit. Chapman and Hall.
- HING-SING YU AND RUSSEL J. REITER (1993): *Melatonin*. Edit. CRC Press.

- IANAS, O.; R. OLNESCU, J. BADESCU (1991): «Melatonin involvement in oxidative stress». *Rom. J. Endocrinol.* 29: 147-153.
- LERNER, A.B.; CASE, J.D.; TAKAHASHI, Y.; LEE, T.H. and MORI, W. (1958): «Isolation of melatonin, the pineal gland factor that lightens melanocytes». *J.Am.Chem.Soc.*, 80, 2587.
- LERNER, A.B.; CASE, J.D. and HEINZELMAN, R.V. (1959): «The structure of melatonin». *J.Am.Chem.Soc.*, 81, 6084.
- PABLOS, M.I.; M.T. AGAPITO, R. GUTIÉRREZ, J.M. RECIO, R.J. REITER, L.R. BARLOW-WALDEN, D. ACUÑA-CASTROVIEJO, A. MELÉNDEZ-PELÁEZ (1995): «Melatonin stimulates the activity of the detoxifying enzyme glutathione peroxidase in several tissues of chicks». *J.Pineal Res.* 19: 111-115.
- PABLOS, M.I.; M.T. AGAPITO, R. GUTIÉRREZ-BARAJA, R.J. REITER and J.M. RECIO (1996): «Effect of calcium on melatonin secretion in chick pineal gland», *Neuroscience Letters* 217: 161-164.
- PABLOS, M.I.; M.T. AGAPITO, MENÉNDEZ-PELÁEZ, ACUÑA-CASTROVIEJO and J.M. RECIO (1996): «Iron decrease the nuclear but not the cytosolic content of the neurohormone melatonin in several tissues of the chicks», *J.Cell.Biochem.* 60: 317-321.
- REITER, R.J. (1996): Functional aspects of pineal hormone melatonin in combating cell and tissue damage induced by free radicals, *Eur.J.Endocrinol.* 134: 412-420.
- RODRÍGUEZ-CABELLO, J.C.; ARPA, F.; AGAPITO, M.T.; GARCÍA HERRERO, J. and RECIO, J.M.: «Improved method for the measurement chicken and rat, pineal serotonin N acetyltransferase activity». *J.Pineal Res.* 9(2): 103-112.
- TAN, D.X.; L.D. CHEN, B. POEGGELER, L.C. MANCHESTER, R.J. REITER (1993): «Melatonin: A potent endogenous hydroxyl radical scavenger». *Endocr. J.* 1: 57-60.

## INTERVENCIONES

### Prof. Alonso-Fernández

Comienza expresando su felicitación al profesor José María Recio y a continuación toma el hilo de la definición de la glándula pineal emitida por el conferenciante como una estructura neuroendocrina.

En la vertiente endocrina señala la acción inhibidora de la melatonina sobre la actividad tiroidea, lo que unido a la inhibición gonadal permite entender, desde el punto de vista endocrinológico, la acción depresógena de la melatonina. La hipersecreción de la melatonina (debida a la debilitación de la luz natural) es uno de los mecanismos responsables de la depresión estacional, que aparece sobre todo en el tránsito del otoño al invierno.

Si bien el uso de melatonina está contraindicado en el estado

depresivo, sigue disponiendo de otras indicaciones en psiquiatría, sobre todo la sincronización y la regulación de los ritmos circadianos (punto tratado con amplitud por el conferenciante) y además en ciertas formas de trastornos del sueño.

### **Prof. Pérez Pérez**

En primer lugar quiero felicitar al doctor Recio Pascual por su actuación sobre un tema de gran interés médico y biológico.

Desearía preguntar la relación —que él estima— entre la melatonina, el curso de la gestación y la glándula mamaria. Desde nuestro punto de vista —biología animal— la melatonina tiene un papel muy importante en la sexualidad y el éxito procreativo. Ciertamente casi todas las especies son cíclicas respecto a la manifestación de la actividad sexual (días cortos en los pequeños rumiantes, etc. y días largos —de mayor luz— en los équidos, etc.).

En el caso de los cérvidos es bien conocido que la actividad sexual (cópulas) tienen lugar a finales de septiembre (con las primeras lluvias, berrea), circunstancia muy importante en orden a la movilización de hormonas gonadotropas, sin embargo, el parto no acontece hasta aproximadamente el 15 de mayo. La llamada gestación diferida se refiere a que el blastocito permanece quihescente unos meses para posteriormente ponerse en marcha su desarrollo dando tiempo a que el parto coincida con las condiciones más favorables para el recién nacido. Este fenómeno «gestación diferida» está relacionado con el incremento de melatonina durante las noches largas, algo parecido ocurre con el oso (hibernación) y otras especies.

En las aves, a medida que acortan los días se incrementa su organismo, la producción de prolactina —hormona de la maternidad— que despierta en ellas instinto de vuelta al lugar de origen donde nacieron, etc., regulando así las migraciones.

La moderna tecnología, aplicada a la producción animal utiliza actualmente a la melatonina para conseguir mejores efectos en el éxito procreativo.

De otra parte, se sabe que la oscuridad favorece el acumulo de melatonina que a su vez estimula a la prolactina incrementando la producción de leche. Muchas hembras de animales silvestres e incluso domésticos se refugian en cuevas o lugares oscuros para in-

crementar la producción de leche después del parto, la iluminación de estos refugios desencadena frecuentemente el abandono del nido al desencadenarse disminución de la lactogénesis. Los ganaderos de ganado vacuno practican los ordeños en las primeras horas de la mañana o en las últimas de la tarde, circunstancia relacionada con los niveles de la melatonina, estimulantes de la producción láctea.

Desearía al Dr. Recio Pascual me expresase su opinión sobre estos episodios, muchas gracias y enhorabuena.

### **Prof. Zarco Gutiérrez**

Me ha encantando la conferencia de D. José María Recio Pascual, de la que he aprendido muchas cosas y me gustaría hacerle dos preguntas. La primera es que he entendido que la melatonina es recogedora del radical libre hidroxilo, radical para el que no hay ninguna sustancia natural biológica conocida hasta ahora que le inactiva. Si él ha comprobado que la melatonina elimina el radical hidroxilo, sería la primera sustancia biológica que lo consigue, lo que tendría una enorme trascendencia.

La segunda pregunta es que la adriamicina produce con frecuencia miocardiopatía dilatada en el hombre y me gustaría saber si su trabajo en ratas sugiere que debiéramos utilizar la melatonina como medida preventiva en los pacientes para evitar la miocardiopatía dilatada atribuida a los radicales libres producidos por la adriamicina.

### **Prof. Santos Ruiz**

Ante todo quisiera expresar mi complacencia por la ocupación del Prof. Recio Pascual de esta prestigiosa tribuna y por su excelente disertación sobre la glándula pineal.

Hace algún tiempo recopilé unos trabajos acerca de las hormonas de la glándula pineal y, entre ellos, me interesó especialmente la existencia de un factor hormonal denominado adrenoglomérulotrofina y adrenoglomérulotropina. Este factor epifisiario produce secreción de aldosterona, mineral corticoide destacado en el metabolismo electrolítico. Recordemos que los factores hormonales correspondientes de carácter peptídico causantes de la producción de aldosterona proceden del aparato yuxtaglomerular del riñón.

A la adrenoglomerulotrofina se la considera como un derivado metabólico de la 5 metoxi-N-acetil-triptamina, es decir, de la melatonina, compuesto bicíclico. La estructura tricíclica del factor hormonal pineal causante de la secreción de aldosterona corresponde a la 1-metil-6 metoxi, 1, 2, 3, 4, tetrahidro casrbolina. Mi pregunta es si hay algo nuevo referente a este interesante tema.

Mi enhorabuena otra vez con mi felicitación.

### **Prof. Blázquez Fernández**

Aprovecho la ocasión para felicitar efusivamente al Prof. Recio por su magnífica conferencia, acerca de los aspectos más relevantes de la glándula pineal. Estos conceptos y funciones me han recordado las conversaciones que ambos mantuvimos sobre estos temas cuando éramos profesores de la Universidad de Salamanca. Entre ellos se encuentran las oscilaciones circadianas de la melatonina y la disminución de la cantidad circulante de esta hormona con la edad. A la luz de los datos presentados por el Prof. Recio acerca del papel antioxidante de la melatonina y la importancia de los radicales libres en la génesis del envejecimiento, la interrogante que se plantea es si la disminuida producción de melatonina en las personas ancianas podría contribuir a un mayor efecto nocivo de los radicales libres de sus tejidos. Otro punto de interés podría ser la existencia de un ciclo circadiano de la melatonina alterado en las personas mayores, que disminuyese aún más la secreción de esta hormona.

Finalmente, de nuevo quiero felicitarle por su magnífica intervención en la sesión científica de hoy.

### **Prof. García de Jalón**

Sumarme a la felicitación para el Dr. Recio Pascual, de la Univ. de Valladolid, por su notable investigación y disertación sobre la glándula pineal.

Solamente deseo efectuar este comentario, que publicamos en 1996 en los *An. de la R. Ac. N. de Medicina*, tomo CXIII, cuaderno 3.º, pág. 598: «En 1994 aparece un trabajo experimental de Huether: “MEL y tracto gastro-intestinal”, en el cual demuestra que durante

la restricción alimenticia acontece un  $\uparrow$  de la síntesis de MEL por el intestino; es más, el tubo digestivo supera en una cantidad mil veces superior a la formada por la epífisis o glándula pineal, erigiéndose como el mayor manantial de los niveles plasmáticos de MEL. Como dato curioso, siendo el triptófano el precursor de MEL, no procede de los alimentos ingeridos, sino de los detritos celulares provenientes de las secreciones y de la mucosa digestiva de todo el intestino. El conocimiento de este hecho lleva en sí el asentamiento de una norma práctica en la senescencia de indudable valor, cual es: «La restricción alimenticia durante la cena para conseguir que el tubo digestivo se halle vacío durante varias horas en la noche»; de este modo se logrará una mayor síntesis de MEL por el intestino. Recordar que la MEL posee un efecto hipnótico y una de las normas a cumplir en el anciano es la necesidad de dormir bien».

### **Prof. Espinós Pérez**

Tengo que confesar que los médicos, los internistas, pensamos muy pocas veces en la pineal. Por eso me ha encantado la comunicación que ha presentado el Prof. J. M. Recio sobre la pineal y sus funciones, así como sus interrelaciones con otros centros neurológicos.

Yo se poco sobre la pineal y me levanto encantado al haber oído como otros Académicos, que me han precedido, conocen bien aspectos importantes fisiopatológicos de la pineal.

En general, los médicos sabemos de la pineal y su relación con los efectos del jet-lag y con los cambios en zonas de escasa luminosidad. Yo quiero preguntarle, aunque el Prof. Alonso Fernández ha señalado la importancia de la melatonina en la depresión, ¿es cierto, o podemos afirmar que los niveles altos de melatonina en las fases en las que la luminosidad está reducida, juega un papel importante en el desencadenamiento de la depresión estacional, especialmente en las mujeres? ¿Podemos afirmar que la melatonina es una sustancia depresora?

Por otra parte, le quería preguntar si la secreción de melatonina por la pineal, como consecuencia de los cambios de luminosidad, se realiza de una manera regular, pausada, o se realiza con pulsos de secreción importantes seguidos de simas, en las cuales la producción es menor o desaparece, tal como en cierta medida ocu-

rre con la hormona somatotropa o del crecimiento. Con muchísima frecuencia oímos a los enfermos y familiares, en ambientes sociales elevados, hablar de la melatonina y preguntar sobre la conveniencia de tomar melatonina que con facilidad adquieren en los EE.UU. ¿Qué piensa el Prof. Recio de esto, si la melatonina produce depresión?

Le felicito por esta interesantísima comunicación que nos abre nuestro conocimiento sobre un tema del que escasamente sabíamos.

### **PALABRAS FINALES DEL PRESIDENTE**

Mi felicitación al Prof. Corporales por su magnífica exposición, que ha tenido un gran impacto en esta Real Academia. Precisión en el lenguaje, conocimiento perfecto de todo lo relacionado con el tema de la dependencia tabáquica, de gran interés.

También quiero felicitar al Prof. Recio por el gran tema de investigación de todo lo relacionado con la glándula pineal, que abre muchísimas perspectivas sobre la peroxidación lipídica y sobre los radicales libres.

A los dos conferenciantes de hoy nuestra felicitación y gratitud en nombre de esta Real Academia, y nuestro ruego de que expresen su afecto a la Real Academia de Valladolid, a la que también muchos de nosotros pertenecemos. Mi afecto a todos aquellos Académicos, y muy especialmente a ustedes dos.

Mil gracias por traer a esta Academia dos importantes e interesantes ponencias. Se levanta la sesión.