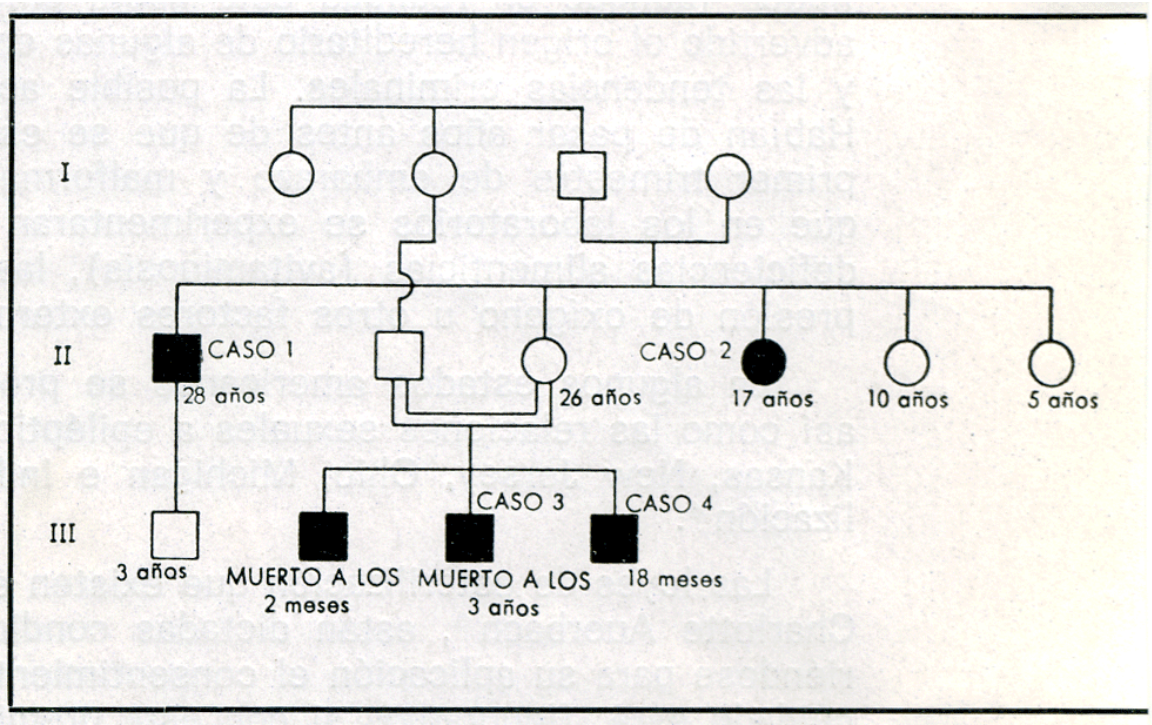
Una teoría eugenésica

por JOSÉ M. CALZADA BADIA



Árbol genealógico de una familia afecta de miastenia grave, en el que se advierte las trágicas consecuencias de la consanguinidad.

De Warrier y Pillay.[496]

I. EUGENESIA

La «eugenesia» (del griego, **eu**, bien, y **genesis**, engendramiento) es la aplicación de las leyes biológicas de la herencia al perfeccionamiento de la especie humana[1]. Los griegos tuvieron ya una palabra predecesora del vocablo eugenesia, que recoge la Real en su Diccionario[1]: «Calipedia» (del griego, kalipaidía, de **kalós**, belleza, y **país**, hijo): «Arte quimérico de procrear hijos hermosos»,

El ideal eugenésico, por lo menos en cuanto a sus aspiraciones, es viejo como el hombre, ya que todo padre ha deseado que sus hijos fueran inteligentes y fuertes. «El hijo sabio es la gloria de su padre, el necio la vergüenza de su madre», sentencia Salomón en el Libro de los Proverbios. (¿Da a entender tal vez que la sabiduría procede de la herencia paterna y la estupidez, de la materna? No debía de ser muy feminista el sapientísimo monarca).

La ley hebrea se oponía al casamiento de los epilépticos, tuberculosos y alcohólicos. El Talmud reprueba el matrimonio entre contrayentes de muy diferentes estaturas o de colores de piel muy diversos. Asimismo rechaza el matrimonio con personas cuyos familiares sufren anomalías[2]. El Código de Manú prohíbe la alianza con las familias que cuenten con casos de tisis, elefantiasis o epilepsia[2].

El término eugenesia fue ideado en 1883 por el biólogo Francis Galton, un primo de Darwin, asimismo darvinista, que confiaba en el mejoramiento del hombre a través del cruce de los mejores y la invalidación de los débiles, si bien, juiciosamente, consideraba todavía prematura la aplicación de este principio. En aquella época no se hablaba de genética (aunque en realidad ésta había empezado con el genial Mendel) pero se había advertido el origen hereditario de algunas enfermedades, tales como la locura, la epilepsia y las tendencias criminales. La posible acción del ambiente no fue tenida en cuenta. Habían de pasar años antes de que se establecieran relaciones entre la rubéola en el primer trimestre de embarazo y malformaciones fetales (Gregg[244], 1941) y antes de que en los laboratorios se experimentaran en animales los efectos teratógenos de las deficiencias alimenticias (avitaminosis), las inyecciones de drogas (hormonas), la baja presión de oxígeno u otros factores externos [3].

En algunos estados americanos se promulgaron leyes que prohibían el matrimonio, así como las relaciones sexuales a epilépticos y retrasados mentales (Connecticut, 1896; Kansas, New Jersey, Ohio, Michigan e Indiana, 1903-05)4; incluso se legisló la esterilización[4].

Las leyes de esterilización que existen en muchos países de Europa y América, según Charlotte Auerbach[5], están dictadas condicionándolas a la aceptación voluntaria, requiriéndose para su aplicación el consentimiento de la persona afectada o de aquella a cuyo cuidado está. (Ignoramos si con esta premisa pueden llamarse leyes). En 22 estados de E. E. U. U., sin embargo, la esterilización del débil mental puede ser llevada a cabo actualmente sin el consentimiento de éste o de su tutor[6]. Pero en la práctica se advierte una clara tendencia a la disminución de la esterilización eugenésica: en 27 estados norteamericanos se practicaron 1526 esterilizaciones en 1950 y sólo 614 en 1959[6]. «La Ley más antigua de esterilización —dice la Dr. Auerbach[5]— fue aprobada en Suecia en 1757. Recusaba el matrimonio entre epilépticos si bien hacía constar que sólo cierto tipo de epilepsia (ahora llamada «endógena») era hereditaria y por ello, la única que caía dentro del alcance de la ley.
El darvinismo social de Herbert Spencer (1820-1903) contribuyó a propalar la utopía de la superioridad de la raza blanca, dentro de la cual resultarían eugenésicamente bien dotados los ricos, mientras que los pobres unirían su penuria económica a la genética. En los Estados Unidos se favoreció la inmigración discriminada de sajones y razas del norte de Europa, rechazando meridionales, africanos y asiáticos. En 1917, el Congreso americano votó una ley inmigratoria que excluía a los orientales y que Robert de Ward[7] calificó de «medida eugenésica, la más comprensiva y satisfactoria tomada por el Congreso». (No sería sorprendente que, en este entusiástico clima racista, a algún positivista ciudadano le pasara por la cabeza la castración masiva de la gente de color americana, —sufrida y resignada entonces, muy vivo todavía el estigma de la esclavitud—, para refocilo de los fantasmones bufos del Ku-Kux-Klan.)

Como observa Zellweger[4], de quien hemos tomado algunos datos sobre la democrática América, la depresión económica de 1929 y 1930 dejó a muchos ciudadanos genéticamente potentes reducidos a la pobreza, con lo cual se acabó el iluso sueño spenceriano.

Posteriormente, el nacismo proclamó la superioridad de la raza aria, previsible e inevitable inevitable delirio germánico, bien acogido incluso por muchos científicos e intelectuales y de trágicas consecuencias para los judíos.

(Los judíos, ...un largo y espinoso problema. Sartre[8] ha advertido que «el judío es un hombre al que otros consideran judío..., es el antisemitismo el que ha creado el judío». Es indudable que, por lo menos en parte, la persecución ha creado la conciencia histórica y comunitaria judía, con sus extraordinarias posibilidades de adaptación a las

circunstancias más difíciles. Sartre, en sus momentos de dignidad demiúrgica, puede darse la mano con el histriónico Bernard Shaw en sus más sorprendentes paradojas. El filósofo existencialista francés cita las palabras del escritor negro Richard Wright, «no hay problema negro en los Estados Unidos, hay sólo problema blanco» y las adapta a su manera: «Consideramos igualmente que el antisemitismo no es un problema judío: es nuestro problema»[9].)

Ahora, tras un cuarto de siglo de filosemitismo y de actitudes sentimentales, aunque más justas, hacia las gentes de color, acaso no sea aventurado predecir un retorno de nostalgias arias. En el sur de los Estados Unidos y en las ex colonias inglesas, sin embargo, nunca ha dejado de estar vigente el antiguo aforismo sudista: «No tenemos inconveniente en considerar a los negros como hermanos nuestros; lo que no queremos es que se conviertan en nuestros cuñados.»

Hasta aquí hemos considerado la eugenesia en el plano social o comunitario, lo cual tiene principalmente interés histórico y, sobre todo, moral, por las tristes consecuencias alcanzadas, de extrema y científica crueldad. Pero la verdadera aplicación de la eugenesia ha de ser en el plano individual, en la formación, en cada futuro padre, de un auténtico sentido de responsabilidad eugenésica. Pero, ¿es esto posible? Marañón[10], siempre actual, tiene una respuesta amarga: «Ante el conflicto, —los hijos sanos con detrimento del cónyuge ideal, o la satisfacción absoluta del instinto a costa de la prole,— el hombre no vacila jamás: opta siempre por la segunda solución. Si ambas satisfacciones, la egoísta y la altruista coinciden, es siempre por obra del azar, nunca porque el hombre se haya propuesto concertarlas con su esfuerzo.»

En cuanto al enamoramiento por la condición moral, por la bondad, escribe el maestro: «El hombre que se enamora de una doncella por su sola virtud, apenas se ve más que en los cuentos de los niños. Y en cuanto a la mujer, llorará, como Colombina, ante el romántico desinterés de Pierrot; pero luego se irá del brazo del primer galopín dicharachero, robusto y con mala fama». «Buena parte del ascendiente de Don Juan, —ascendiente directo, erótico,— sobre sus víctimas depende de su canallería.»

Sombrío, lúgubre si no resultara divertido, realismo el del gran clínico español. Pero ante los avances y las demostraciones palpables, indiscutibles, de las trágicas consecuencias provocadas por los matrimonios desaconsejados, tal vez los hombres de mañana serán capaces de una mayor reflexión y espíritu de sacrificio. Dios lo quiera.

II. GENÉTICA

La genética (del griego génesis, engendramiento) «es la parte de la biología que trata de los problemas de la herencia»[1]. La genética clínica es una de las ramas de la Medicina que ha adquirido modernamente mayor importancia.

En 1902, Garrod[11] presentó una comunicación subtitulada «un estudio de la individualidad química» y cuyo tema radicaba en la heredabilidad de la alcaptonuria. Con su publicación empezó la ciencia de la bioquímica genética[12].

En realidad, la genética había comenzado con la presentación de la memoria «Investigaciones sobre los híbridos vegetales», redactada por el fraile Gregor Johann Mendel.
El trabajo fue presentado en 1865 a la Sociedad de Naturalistas de Brünn o Brno (Moravia) y durmió en el granítico sueño de algunas grandes verdades científicas durante treinta y cinco años. En 1900, algunos investigadores (Hugo de Vries, Cari Correns, Erik Tschermak) repitieron experiencias análogas, pero reconociendo la prioridad del oscuro monje[13]. Fue Correns quien encontró los olvidados trabajos[14] .

A comienzos de este siglo, el médico inglés Drinkwater[15] que, a pesar de llevar este desolador apellido, debía de ser hombre aprovechado, alcanzó una considerable fama aplicando los principios mendelianos a la genética médica, en el estudio hereditario de algunas anomalías de las manos, fenómeno que venía sucediendo a lo largo de los árboles genealógicos de algunas familias, con descendientes vivos y afectados todavía en la actualidad. Drinkwater pretendía que la anomalía de las manos de la familia Talbot (sindactilia) se había transmitido nada menos que a través de 14 generaciones, empezando en el primer Conde de Shrewsbury, John Talbot (1388?-1453), inmortalizado por Shakespeare en la tragedia Enrique IV.

Los médicos Elkington y Huntsman[16], que han revisado recientemente todo el proceso, niegan la existencia de pruebas concluyentes de la transmisión de la anomalía a través de las catorce generaciones, pero han reconocido la afección en cinco Talbots que viven actualmente. Con posterioridad ha aparecido otra rama familiar, asimismo afectada, radicada en Escocia[17].

En los diversos campos de la genética se trabaja activamente, con un entusiasmo que podría calificarse de épico. En el nivel genético más profundo e íntimo, el de la biología molecular, la labor ha obtenido resultados importantes. Baste recordar que el Nobel de Medicina de 1968 fue concedido a los americanos Nirenberg, Khorana (éste en realidad nacido en Raipur, India) y Holley, por descifrar lo que se ha venido a llamar el código o clave genética, es decir, el mecanismo a través del que los genes transmiten la información. Este importante descubrimiento no tiene, por el momento, aplicación alguna en Medicina[18] y es posible que no lo tenga en muchos años.

Es interesante recordar que los ácidos nucleicos en particular y la genética molecular en general han conseguido ya cinco premios Nobel: Todd en 1957, Ochoa y Kornberg en 1959, Crick, Watson y Wiikins en 1962, Jacob, Lwoff y Monod en 1965 y los citados anteriormente en 1968.

Pronto será completada la estructura tridimensional de las proteínas, incluyendo varias enzimas, con lo cual su conocimiento será completo. En los modernos descubrimientos de genética molecular «se ha basado la creencia —dice el doctor Page,[19]— de que no se tardará en realizar cirugía de los genes del hombre, extrayendo el malo y sustituyéndolo por uno bueno. Tal reparación de un defecto de la Naturaleza parece posible, pero no probable». Acaso el mayor interés médico resida en la obtención de nuevos medicamentos gracias al mejor conocimiento de la enfermedad aportado por la biología molecular. Pero el doctor Page lo pone en duda y considera que los sistemas tradicionales, tales como los que condujeron al descubrimiento de la penicilina e insulina son más prometedores.

En un terreno más práctico, la genética ha alcanzado ya importantes aplicaciones: "el análisis cromosómico se utiliza cada día más en el diagnóstico clínico y en el asesoramiento genético."[20] "Los progresos en la técnica del contaje de cromosomas han desempeñado un importante papel en dilucidar la patogénesis de una diversidad de anomalías congénitas."[21]

Cárter[22] escribe en Nature: «El médico genetista e incluso el internista están convencidos de que una proporción importante de todas las afecciones que se presentan en los países de la civilización europea occidental ha sido parcial o totalmente determinada genéticamente. Esto constituye un exponente de la eficacia de los servicios médicos en la eliminación de las enfermedades causadas por el ambiente.»

Actualmente, hay incluso clara evidencia demostrativa de la etiología genética de

algunos tipos de cáncer. El estudio de Lynch[23] es verdaderamente elocuente. El riesgo de cáncer es catorce veces superior para el fumador que tenga un familiar canceroso que para el fumador que no lo tenga. Por cierto, que un autor ha indicado la posibilidad de que el hábito de fumar tal vez fuera heredado,[442] Papadrianos y colaboradores[24] han mostrado también que el carcinoma mamario es una enfermedad familiar de transmisión genética* y Busk[25] ha definido que «cuando una mujer tiene un cáncer en la mama derecha, su madre y hermanas están predispuestas, no sólo a padecer este cáncer, sino incluso a padecerlo en la misma mama derecha con bastantes más probabilidades que en la izquierda.»

«Hay probablemente algún componente genético en casi todos los procesos morbosos, pero el grado de este componente es muy variable.» El autor de esta afirmación, Cárter,[135] clasifica las enfermedades en tres tipos:

a) Las de origen totalmente genético, por ejemplo, el síndrome de Down (mongolismo), la acondroplasia, la corea de Huntington, la fenilcetonuria y la distrofia muscular tipo Duchenne.

b) Las que, aun siendo de origen genético, su manifestación viene muy influida por las circunstancias ambientales, por ejemplo, la estenosis pilórica, la dislocación congénita de la cadera, la úlcera duodenal, la esquizofrenia y las enfermedades isquémicas del corazón.

c) Enfermedades fundamentalmente ambientales: cólera, trauma, tifoidea y muchos tipos de cáncer (producidos por sustancias ambientales, tales como compuestos químicos, naftilaminas, bencidina, metabolitos alimentarios[154], etc.)

No puede negarse, sin embargo, incluso cierta predisposición heredada indirecta a las infecciones: un hipoclorhídrico se contagiará más fácilmente del cólera que un euclorhídrico.

La tuberculosis es indiscutiblemente una infección y la incidencia en determinados grupos familiares pudiera ser explicada por idéntica exposición al mismo ambiente infeccioso. Pero algunas familias son más propensas que otras al contagio y es posible crear experimentalmente razas de conejos particularmente propensas y razas particularmente resistentes[240]. Aun la susceptibilidad a los resfriados o a las infecciones sinusales puede estar genéticamente determinada, ya que algunas familias enferman más que otras en idénticas condiciones ambientales[240].
La relación entre la predisposición hereditaria y el ambiente constituye uno de los objetivos fundamentales de este trabajo.
En estos momentos, la genética y la enzimología parecen perfilarse como dos futuras ciencias médicas claves y están destinadas (si Dios así lo ha dispuesto) a moldear el hombre futuro, hermoso lugar común que hace soñar a los histéricos de la planificación.

III. LAS ENZIMAS

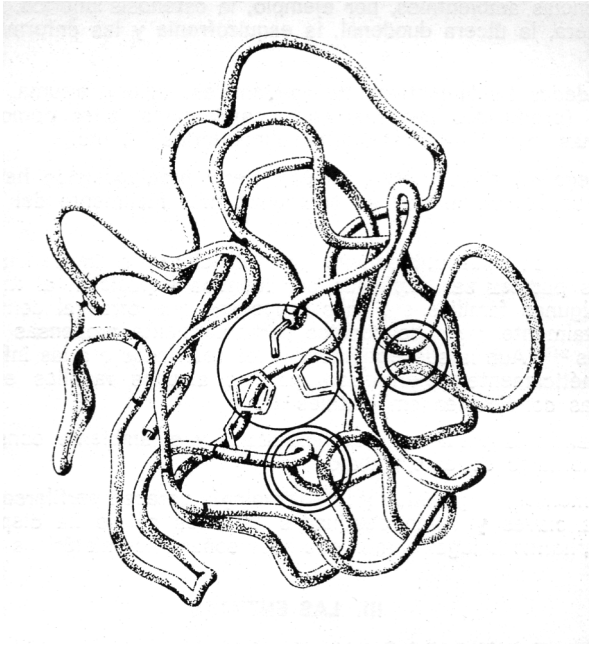
«Con arreglo a la clásica definición de Haidane —escriben Villar Palasí y Santos Ruiz—[26], las enzimas** son catalizadores orgánicos coloidales, producidos por seres vivos y capaces de funcionar fuera de la célula u organismo que los produce. A ella se puede añadir que todas las conocidas, cuya cifra alcanza casi el millar, son de naturaleza proteínica y en general actúan con una especificidad elevada sobre reacciones químicas muy concretas».
«Las enzimas se encuentran presentes en todo género de células vivas. La dotación enzimática que cada célula posee condiciona sus posibilidades de actuación y define

incluso sus características biológicas. De acuerdo con una hipótesis muy generalizada, cada gen es responsable indirecto de la producción de una determinada enzima, con lo cual sus constituyentes enzimáticos serían tan característicos de una célula como lo es su herencia genética».[26]

** «El carcinoma mamario es una enfermedad familiar. Cuando aparece en una familia, la siguiente generación de mujeres, no sólo está predispuesta a padecerlo, sino a anticiparse en su presentación 10 ó 12 años respecto a la edad en que lo padecieron sus madres. Los clínicos deben estar alerta a estas posibilidades». «El hecho de que la diferencia en la edad de comienzo entre 'madres e hijas y tías y sobrinas, es similar, es un argumento en favor de un mecanismo genético, bastante más que en favor de un mecanismo viral». Papadriamos et al.[24].*

*** A pesar de que en muchas obras de Bioquímica y Medicina se masculiniza la palabra enzima, nosotros, ateniéndonos al criterio de la Real Academia de la Lengua, la consideramos femenina.*

La teoría aludida de un gen —una enzima fue expuesta por Beadle y Tatum[500] en 1941 y por Beadle[27] en 1945, y sintetiza los experimentos que valieron el premio Nobel a ambos investigadores. Watson[510] atribuye a Garrod la primera intuición de la relación entre genes y enzimas.
«Según Lang, la totalidad de las proteínas contenidas en las células son elementos estructurales o proteínas enzimáticas. Con arreglo al número de genes que se considera disponen, las células podrían poseer, según sus características, de 1000 a 10.000 enzimas diferentes.»[26]



La molécula enzimática se halla constituida por largas cadenas de aminoácidos arrolladas en torno de un centro. El círculo simple señala el lugar activo de la enzima, responsable de las acciones catalizadoras. El círculo doble incluye los enlaces -S-S- entre las moléculas de cisteína.
De Sizer[148]

«Las proteínas enzimas —escribe Sizer148— son, indiscutiblemente, catalizadores moleculares claves del metabolismo celular y están presentes en todos los atributos que distinguen al mundo vivo del muerto e inanimado».
Las enzimas más conocidas son las del tracto digestivo, las que hacen posible la asimilación de los alimentos, las de la saliva, del estómago (pepsina), de los intestinos (tripsinógeno, lipasa, amilasa, etc., en el jugo pancreático, y aminopeptidasas, dispeptitíasas, maltasa, sacarasa, lactasa, nucleotidasa, fosfatasa, etc., en el jugo intestinal), pero, como queda dicho anteriormente, no son posibles las funciones de ninguna célula o tejido sin los correspondientes sistemas enzimáticos. Todas las funciones orgánicas giran alrededor de ellos. Incluso las arterias son consideradas como tejidos metabólicamente activos, con una composición química variada y compleja regida por las correspondientes enzimas.[28]

En el fascinante campo de la biología molecular, uno de los postulados claves reside en la creencia de que el material genético de los organismos, el ácido desoxirribonucleico (DNA o en español, ADN) es copiado fielmente por las enzimas.[29] Lehman y colaboradores descubrieron en 1956 la enzima ADN polimerasa que mostró que el ADN puede ser duplicado para producir más ADN en una reacción enzimática bien caracterizada[30]. En 1960, varios grupos de investigadores descubrieron casi simultáneamente la enzima ARN polimerasa, dependiente del ADN, aclarando la manera como la información del ADN puede ser transcrita a un ácido ribonucleico; este intermediario es considerado el mensajero RNA, según Jacob y Monod.[30] Ochoa y Grundbeg —Manago descubrieron la enzima polinucleótidofosforilasa, lo cual permitió en los años 1961-63, en los laboratorios de Ochoa[31] y Nirenberg[32] producir polinucleótidos, explicando la composición de los cordones de ADN. En 1969 ha sido comunicada la primera síntesis de una enzima, la ribonucleasa, [149, 327] por dos grupos independientes de investigadores, uno de la Rockefeller University y otro de una industria farmacéutica. Ambos grupos escogieron la ribonucleasa porque, entre todas las enzimas, su cadena de 124 aminoácidos es de las más cortas.

* * *

Las enzimas están formadas por largas cadenas de polipéptidos, constituidas a su vez por agrupaciones diversas en las que sólo intervienen 20 aminoácidos. La parte activa de esta compleja molécula, la que actúa de catalizador orgánico, contiene unos pocos aminoácidos especiales y, a menudo, ligado al centro activo de la enzima, hay un átomo metálico o una coenzima que contiene una vitamina.[148] La coenzima se define actualmente «como un compuesto orgánico hidrosoluble y dializable, en ausencia del cual es inactiva una enzima».[46]
Por supuesto, tanto este metal como esta vitamina juegan un papel importantísimo en la reacción catalizada por la enzima y son posiblemente el talón de Aquiles de ésta, por el cual podrá tal vez ser controlada por el científico[148] y en donde debe de experimentar las influencias ambientales. Los compuestos químicos, las hormonas, las sustancias tóxicas, los medicamentos que se combinan con la enzima pueden drásticamente influir sobre su actividad y cambiar su parte en el metabolismo celular[148]. También hay que considerar otros múltiples factores ambientales, como los nutritivos, las radiaciones naturales o artificiales, la luz, clima, etc. Lo que es seguro es que la actividad enzimática debe de estar estrechamente ligada al ambiente.

En los cromosomas se hallan los genes, constituidos por ADN y ARN. Este se halla también en los ribosomas del citoplasma. Los cromosomas también contienen histona (proteína básica de bajo peso molecular) y una proteína ácida residual más compleja. La manera como están unidas las 4 macromoléculas (ADN, ARN, histona y otra proteína) para formar un cromosoma no es bien conocida.[151]
El ADN está compuesto de ácido fosfórico, un azúcar (desoxirribosa) y bases orgánicas

nitrogenadas: pirimidinas (citosina y timina) y purinas (adenina y guanina), distribuidos en una doble cadena helicoidal.
El ADN constituye el material hereditario de los genes. Duplicándose en la división celular, el ADN retransmite la información a la siguiente generación. En esta retransmisión media como mensajero o informador el ARN, el cual, después de haber captado la información del ADN deja el núcleo y lleva la clave genética a los ribosomas, en los que se elaboran las proteínas y enzimas de la célula. En el hombre, 20 aminoácidos se combinan en unas 2.000 formas diferentes, según el dictado de la clave genética, para formar las proteínas.[148]

«A menudo, una molécula del mensajero ARN (m ARN) —escribe Nirenberg[152]—, contiene la información para muchas moléculas de proteínas, por lo cual el mensaje del ARN debe también contener información para la iniciación y terminación de la cadena polipeptídica. La traslación debe ser iniciada adecuadamente, puesto que la selección de la primera palabra condiciona la traslación de las siguientes: Al menos tres enzimas son requeridas para el proceso inicial, tres más para la formación de la unión peptídica y el movimiento de los ribosomas a lo largo del mensaje, y una o más para la terminación del proceso de síntesis. Además, se requieren enzimas específicas para la síntesis y reconstitución del ADN, para la síntesis del m ARN, aminoacil - transfer - ARN (AA-t ARN) y para la modificación de tARN y ARN ribosómicas". Los mecanismos biológicos básicos no serían, por lo tanto, posibles, sin el concurso de las enzimas.

En la clínica, las enzimas están adquiriendo cada día mayor importancia. Algunas teorías modernas achacan incluso a muchas enfermedades psíquicas un origen somático, relacionado con un mecanismo enzimático. Pare[33] considera la depresión psicótica endógena «un trastorno bioquímico» y Roberts y Broadley[34] atribuyen al mal funcionamiento de la enzima catecol — o — metiltransferasa la causa fundamental de aquélla. Lapin y Oxenkrug,[35] del laboratorio de Psicofarmacología de Leningrado, en un documentado trabajo, exponen la hipótesis de que en la depresión «la producción de triptófano pirrolasa por el hígado es estimulada por los niveles hemáticos elevados de corticosteroides, con lo cual el metabolismo del triptófano es desviado de la producción de serotonina y dirigido hacia la de quinurenina». Curzon, del Instituto de Neurología británico que ya había expuesto, juntamente con otros autores [36, 44], una teoría similar, aclara y determina algunos aspectos de la misma de gran interés[45].

No es posible, y se saldría fuera de la finalidad de este trabajo, ni tan siquiera resumir la copiosísima bibliografía acerca de los aspectos bioquímicos de la depresión.
En múltiples campos médicos ofrecen interés las enzimas. «La terapéutica enzimática dirigida a la inhibición de un aminoácido, la asparagina, indispensable para el crecimiento de la célula tumoral pero no requerida por los tejidos normales, ofrece un nuevo y prometedor enfoque al tratamiento de la leucemia y del cáncer diseminado».[472]
La utilización de la enzima asparaginasa en la leucemia aguda ha suscitado un vivo interés, [472, 474, 511] a pesar de que las últimas comunicaciones sugieren también que los tejidos normales necesitan asimismo el aminoácido asparagina.[475, 477]
Por ello se ha pensado en la administración de otra enzima, la serina dehidratasa que inhibiera otro aminoácido, la serina, hacia el que sienten todavía mayor apetencia las células leucémicas .[476]
La investigación en este campo parece prometedora.
Las enzimas están adquiriendo también una gran importancia como medio de diagnóstico[46].
La enzimología del infarto de miocardio en particular cuenta con una completísima bibliografía.
En cuanto a las relaciones entre enzimas y teratogenia, podría decirse, aunque con cierta exageración, que cualquier agente que puede alterar gravemente un sistema enzimático, es un teratógeno en potencia.

* * *

Uno de los más trascendentales problemas biológicos reside en la respuesta a la pregunta: ¿De qué manera actúa el ambiente sobre las enzimas? La respuesta no parece fácil, puesto que no todos los sistemas enzimáticos deben de reaccionar de modo análogo e idénticos estímulos o idénticas inhibiciones ambientales. Por ejemplo, en una experimentación de almacenamiento de eritrocitos enfriados rápidamente en nitrógeno líquido se pudo advertir que la aldolasa y la glutámico oxalacético transaminasa habían perdido el 14% y el 17% respectivamente de su actividad, mientras que la glucosa -6- fosfato dehidrogenasa y la 6- fosfoglucónico - dehidrogenasa se habían vuelto más activas[153]. La inactivación por el calor es acusada asimismo de modo diferente por cada enzima y «constituye uno de los métodos más simples para distinguir enzimas similares funcionalmente, pero de diversa estructura[163].

Otra pregunta clave es: ¿Cómo y cuándo la modificación de las enzimas somáticas alcanza también a las células germinales, es decir, se torna hereditaria? El ambiente modifica las características de un determinado individuo, pero estas modificaciones somáticas no pasan a ser hereditarias hasta después de dos o tres generaciones. Las células germinales retransmiten la influencia ambiental con notable retraso. *

** Thompson y Thompson[243] afirman que las mutaciones somáticas en los seres humanos (caso extremo de influencia ambiental sobre las enzimas) son todavía difíciles de identificar y evaluar. «Una mutación somática, como se comprende, origina un individuo mosaico con dos poblaciones de células, unas portadoras de la mutación y las otras no.» Nosotros no nos referimos exactamente a esta extrema situación. Muchas diferencias importantes no tienen por qué conducir a un mosaicismo y sólo son distinguibles por sus efectos, no por la morfología cromosómica.*

De todo ello se puede derivar la tercera pregunta básica: ¿De qué manera actúa el ambiente sobre las enzimas que contribuirán a formar los genes de los gametos? Se admite que los cromosomas de éstos son comparables a los de todo el cuerpo (si bien los gametos llevan sólo la mitad de cromosomas), por lo que las múltiples enzimas que intervienen en el proceso de su formación pueden estar igualmente sujetas a la influencia ambiental. Sin embargo, como decíamos antes, no parece suceder así en la realidad. Cuando se produce una mutación por irradiación, ¿qué es lo que se ha deteriorado? ¿El sistema enzimático? No parece lógico suponer que se haya deteriorado directamente un gen, ya que seguramente es mucho más estable que las enzimas que lo han producido. Es más razonable suponer que las sensibles enzimas, al ser inhibidas por una influencia nociva, no han podido llevar a cabo adecuadamente su cometido y han equivocado la posición de una base (adenina, guanina, citosina o -cimina) de un nucleótido importante en el gen. Hemos dicho nucleótido **importante,** puesto que muchas variaciones en los loci de un gen no tienen consecuencias significativas y son relativamente frecuentes: el polimorfismo genético debe de ser común.*

Es posible, sin embargo, que el ambiente —además de actuar sobre las enzimas provocando en ellas fenómenos adaptativos—, promueva la actividad de genes silenciosos. El ejemplo de la Escherichia coli es demostrativo[479]; en minutos es capaz de sintetizar galactosidasa cuando en el medio de cultivo se sustituye la glucosa por galactosa. Sin embargo, la E. coli carece normalmente de galactosidasa. Muchos sistemas enzimáticos en potencia sólo se pondrán en funcionamiento si la necesidad de adaptación así lo exige. En el ambiente debe de haber muchas sustancias, tales como la galactosa citada, que deben actuar como inductores (inducers) de sistemas enzimáticos latentes pertenecientes a genes inactivos.

¿Se utilizan todos los genes contenidos en los cromosomas? Tal vez quede una minoría

de ellos que no alcance jamás una plena utilización.
En los momentos actuales no es posible responder a estas preguntas con contestaciones que puedan tener aplicaciones prácticas, tales como la estimulación de ciertos sistemas enzimáticos cerebrales o la inhibición de otros, por la sencilla razón de que la enzimología clínica, a pesar de sus notabilísimos progresos, se hallan en mantillas, conociéndose los resultados de sólo unos pocos procesos. «El número exacto de enzimas requeridas para el almacenamiento, restauración y transmisión de la información genética no ha sido determinado. Quizás 200 tipos de proteínas serían suficientes». Esta es una reciente afirmación de Marshall Nirenberg[152]. Premio Nobel de 1968 por sus aportaciones al conocimiento genéticoenzimático.

* * *

** En cuanto a la estabilidad de los genes, advierte Crick[480] que las parejas de bases de nucleótidos (adenina-timina y guanina-citosina) del ADN, están unidas por enlaces de hidrógeno y que estos enlaces son muy débiles. A pesar de este conocido fenómeno químico, seguimos inclinándonos a advertir la mayor influencia ambiental en las enzimas más que en los propios genes. Watson[510] define que «normalmente los genes son muy estables» y que la debilidad o fortaleza de los enlaces químicos no influye generalmente en la elevada estabilidad del ADN. Beadle[481] afirma que las radiaciones «producen mutaciones golpeando literalmente a los genes, de forma que se produzca una ionización en su interior o causando, de alguna otra manera, reajustes internos en los enlaces químicos». Este brutal traumatismo genético no es el usual en los procesos de la naturaleza. «Tanto las proteínas como los ácidos nucleicos — escribe Butler[479] —son sensibles a la exposición a las radiaciones ionizantes. Se ha visto que una ionización simple en la molécula de una enzima o cerca de ella es suficiente para inactivarla. Ello sucede porque la radiación frecuentemente rompe las uniones cruzadas que configuran las cadenas péptidicas de una enzima de una manera determinada. Estas uniones son usualmente efectuadas a través de los enlaces—S-S— (entre las moléculas de cisteína) que son particularmente sensibles a la radiación. Cuando tal unión es rota, se pierde la actividad enzimática». «También se producen amplios daños en el ADN. Una ionización en la fibra de ADN o cerca de ella frecuentemente rompe una o ambas cadenas de ADN». Como decíamos antes, estos casos extremos por su brusquedad y potencia deben de darse sólo de un modo excepcional en la Naturaleza y no ofrecen gran interés dentro de la teoría que exponemos, a diferencia de las radiaciones dentro de los limites naturales, cuyo interés evolutivo debe de ser considerable. Desde el punto de vista químico hay que reconocer que los enlaces disulfuro «son muy fuertes, hasta el punto de que es difícil disolver las estructuras en que intervienen»[499]. Pero las enzimas pueden ser inhibidas a través de la coenzima o del cofactor adicional, siendo muy sensibles a diversas variaciones (pH, oligoelementos, sustrato, etc.) como se explica ampliamente en cualquier tratado de Bioquímica.*

IV. POLIMORFISMO DE LOS SISTEMAS ENZIMATICOS

No hace muchos años, todavía se creía que los sistemas enzimáticos humanos tenían escasas diferencias entre un hombre y otro. Los procesos bioquímicos se consideraban uniformes. Modernamente se ha podido comprobar que, no sólo no hay tal uniformidad sino que incluso en los individuos normales, el número de variaciones en la síntesis de enzimas o proteínas determinadas, es prácticamente ilimitado. «Varios millones de tipos de individuos pueden ser clasificados de acuerdo con la combinación de antígenos de los hematíes que poseen[47]». «Los antígenos de los grupos sanguíneos constituyen sólo una pequeña parte de la estructura bioquímica del cuerpo y los avances técnicos en la separación proteínica durante la pasada década han conducido a! descubrimiento de muchas variaciones proteínicas y enzimáticas, cada una de las cuales destaca la singularidad bioquímica del individuo»[47] El comentarista médico se plantea la pregunta: ¿Cuáles

son los factores que operan manteniendo el polimorfismo?, a lo cual responde que la mayoría de polimorfismos deben buscar un determinado efecto (es decir, no son mutaciones contingentes). Los polimorfismos de los grupos sanguíneos, del daltonismo y de la apreciación del sabor de la feniltiourea son conocidos ya desde hace tiempo; pero, tanto en este ejemplo como en los polimorfismos más recientemente descubiertos —por ejemplo,variantes de las enzimas eritrocíticas (6-fosfogluconato dehidrogenasa, fosfoglucomutasa, fosfatasa acida y adenilato quinasa, entre otros), transferrinas, lipoproteinas (sistemas Ag, Lp y Ld) y coeficiente de degradación de isoniacida— la significación biológica se nos escapa. Todo lo que puede decirse es que debe de haber alguna ventaja asociada a la forma heterocigótica. Los factores selectivos pueden, por supuesto, estar relacionados, no con la protección contra una enfermedad, sino con la fertilidad, adaptación climática o algún otro aspecto de la aptitud biológica»[47].
Los sistemas enzimáticos varían periódicamente, incluso dentro del mismo individuo. Los niveles de monoamino oxidasa, por ejemplo, sufren oscilaciones en la mujer en las diferentes fases del ciclo menstrual[48]. De pasada diremos que la causalidad enzimática de la menstruación ha sido objeto de diversos estudios[49-51].
El polimorfismo enzimático constituirá uno de los más fabulosos campos de la bioquímica y genética futuras.

* * *

La singularidad del individuo queda fijada por sus cromosomas, constituidos por los genes, siendo cada uno de estos genes responsable de la producción de un determinado sistema enzimático, según la vieja teoría de Beadle y Tatum.
«El cromosoma es una serie de segmentos de DNA dispuestos el uno sobre el otro; cada segmento es similar a una escalera compuesta de numerosos travesaños y constituye un gen. Un cromosoma determinado puede poseer alrededor de 15.000 genes».[52]
Otros autores hablan —suponemos que también un poco arbitrariamente— de cifras menores y mayores, que oscilan entre 5.000 genes por cromosoma y 120.000[53].

«Sabemos que estos segmentos de DNA, peculiares en su ordenación en cada individuo, predeterminan la forma en que las células de este individuo crecerán, se desarrollarán y funcionarán. Las pequeñas diferencias que siempre existen ya que las posibilidades de similitud son tan remotas, harán que las células de una persona sean diferentes en su funcionamiento a las de cualquier otra que haya existido o exista en el transcurso de la humanidad. Si contemplamos un individuo en su vertiente somática y psíquica (personalidad, fortaleza, apetencias, etc.) y consideramos que ambos son el resultado de la suma de los trabajos de cada una de sus células, estaremos en lo cierto si afirmamos que «no ha habido ni habrá en lo sucesivo nadie idéntico a mí». La posibilidad de equivocarnos es tan remota que casi no la podemos imaginar, ya que es del orden de la unidad dividida por el uno seguido de 10.000 ceros. Las estructuras de DNA de nuestras células son, por lo tanto, únicas en su ordenación; constituyen nuestros genes, exclusivos para cada uno de nosotros y forman en definitiva el molde de nuestras existencias».[52] En esta diversidad astronómica se ve sobrecogedoramente la mano del Supremo Ordenador.

Las interrelaciones cromosómicas posiblemente tienen una enorme importancia, pero son totalmente desconocidas. Es lógico suponer que entre los genes hay influencias recíprocas que constituyen como una fina malla informativa. Posiblemente, habrá genes estructurales y genes funcionales o reguladores. Las estructuras orgánicas del individuo deben de ser invariables prácticamente, pero, en cambio, los resultados de la acción de los genes funcionales deben de ser susceptibles de una amplia variación, consecuente a influencias ambientales.
Las diferencias enzimáticas, aun siendo importantes, muchas veces no se manifiestan clínicamente, no llegan a ser patológicas. Varias diferencias hereditarias en las enzimas

humanas han sido reconocidas sólo porque la enzima anormal altera el metabolismo de ciertos medicamentos. Un ejemplo de este tipo de reacción lo constituye la respuesta anómala al suxametonio (succinilcolina) usado por los anestesistas como relajador muscular. Los pacientes que tienen alguna variante anormal de colinesterasa no pueden hidrolizar la succinilcolina tan rápidamente como el individuo normal, lo cual puede ocasionar parálisis respiratoria grave [54, 142, 144, 146, 147].

Algunas poblaciones tienen deficiencias enzimáticas colectivas, tales como la de la glucosa - 6 - fosfato dehidrogenasa de los hematíes, por lo cual la ingestión de determinados alimentos (habas) o el tratamiento con antimaláricos les produce anemia hemolítica.
La deficiencia de otra enzima de los eritrocitos, la glutación reductasa, puede ocasionar también anemias hemolíticas cuando los pacientes toman ciertos medicamentos: cloroquina, salicilazosulfapiridina, nitrofurantoína, sulfamidas, fenilbutazona, fenacetina, dicumarol y cloramfenicol[55].
No se crea que estas particularidades enzimáticas —manifestaciones extremas y ya patológicas de una amplia variabilidad—, son infrecuentes. Un informe de la OMS[72] señala que aproximadamente 100 millones de personas llevan el gen responsable de la deficiencia de glucosa - 6 - fosfato dehidrogenasa, que. en ciertas circunstancias puede producir anemia hemolítica. «Anemia hemolítica o trastornos potencialmente hemolíticos debidos a errores metabólicos de los eritrocitos —escriben Fairbanks y Fernández[73]— están siendo reconocidos con aumentada frecuencia». Estos autores describen los métodos de identificación de estas anomalías[73].

Es posible también que haya diferencias raciales en los sistemas enzimáticos. Así Won G. NG et al.[56] advierten una deficiencia de nicotinamida adenina dinucleótido nucleosidasa en los eritrocitos de los negros, que no se suele presentar en los caucásicos.

Smith y Kyi[57] estudiaron la inactivación de la isoniacida ligada a un polimorfismo genético, en los naturales de Birmania, descubriendo que el 37% podía padecer neuropatía isoniacídica, ya que ésta se halla asociada con la lenta inactivación de la isoniacida.
Esta inactivación varía también de modo considerable en las diferentes razas.
Para terminar este apartado, transcribimos unos párrafos del más importante estudio acerca del polimorfismo enzimático, el del catedrático de Genética Humana del Laboratorio Galton (University College, Londres), doctor Harry Harris[65]:
«Con nuestros superficiales conocimientos, sólo podemos ver que las mutaciones ocurren más o menos al azar. Aun si nosotros consideramos sólo aquellas mutaciones que resultan por sustituciones de un solo aminoácido en una cadena polipeptídica de una sola enzima, está claro que un enorme número de diferentes variantes de proteínas enzimáticas puede ocurrir. Una cadena polipeptídica típica contiene una secuencia de quizás 200 aminoácidos y uno cualquiera de estos puede ser reemplazado en una mutación simple por uno cualquiera de los otros. Algunas de estas sustituciones de aminoácidos pueden causar, sin duda, un cambio drástico en las propiedades de la enzima, ocasionando de este modo alguna anomalía hereditaria claramente definida. Pero muchos de los cambios posibles son de sólo moderada o menor significación funcional y otros pueden no tener consecuencias. Ello depende probablemente de la posición del lugar afectado en la morfología tridimensional de la molécula, y de las propiedades químicas y tamaño de los aminoácidos específicos afectados.»
«Estas consideraciones teóricas plantean la cuestión de cuando tales variantes estructurales que no tienen claras consecuencias patológicas pueden ser demostradas en las poblaciones humanas y con qué frecuencia se presentan".

«Durante los últimos años, muchas investigaciones han sido efectuadas en este asunto. El trabajo principal ha consistido en reconocer un gran número de personas aparentemente

normales y sanas para descubrir formas variantes de determinadas enzimas.
En nuestro laboratorio y en otros centros, alrededor de 25 enzimas diferentes han sido examinadas con métodos relativamente sensibles en grupos medianos y en algunos casos, muy numerosos. En una alta proporción de casos (alrededor del 75% de todas las enzimas estudiadas), han sido reconocidas al menos una y en algunas ocasiones incluso 10 o más variantes determinadas genéticamente. Realmente, ahora hay muy pocas dudas acerca de que la presentación de tales variantes enzimáticas es amplia y general».

«De particular interés es el hecho de que, aunque muchas de estas variantes son comparativamente raras y puede presentarse sólo un caso en unos pocos centenares o tal vez en varios miles de individuos, otras variantes, por el contrario, son muy frecuentes y pueden ser halladas en una proporción importante de la población. Por ello, es a menudo posible clasificar los individuos de acuerdo con las características de una enzima particular en dos o más tipos diversos, cada uno de los cuales es relativamente común".
De glucosa-6-fosfato dehidrogenasa, por ejemplo, se han descrito más de 50 variantes.[517]
El trabajo parcialmente trascrito estudia con gran acopio de datos de laboratorio y bibliográficos algunas enzimas determinadas y finaliza así:
«En conclusión, podemos decir que hay definida evidencia de que en la población humana existe una amplia distribución de variantes proteínicas y enzimáticas, que pueden ser raras o comunes. La gran mayoría de estas variantes no está asociada aparentemente con consecuencias claras y directamente patológicas, aunque muchas de ellas sin duda ocasionan pequeñas diferencias funcionales. Las pocas variantes que conducen a enfermedades, probablemente difieren de las otras sólo en que la alteración de su estructura producida por la mutación específica modifica la cinética o estabilidad o alguna otra propiedad de la molécula, de tal manera que causa un cambio marcado en la actividad funcional y así desemboca en un síndrome clínico determinado. Desde este punto de vista, las enzimas y proteínas defectuosas presentes en enfermedades hereditarias específicas, deben ser consideradas simplemente como casos extremos de un tipo de variación que es muy amplio en todas las especies y que constituye verdaderamente una de sus características fundamentales.»

Los resultados del polimorfismo enzimático se deben de reflejar en una amplia variabilidad de los genes, que a su vez puede ser causa de anomalías insignificantes o de enfermedades graves. «En genética bioquímica, uno de los más interesantes descubrimientos reside en la comprobación de que el alelismo múltiple, —esto es, la presencia de numerosos genes alternándose en el locus de un gen,— constituye un fenómeno común »[56]. Esta ha sido una de las más importantes conclusiones recogidas en el número monográfico reciente del British Medical Bulletín[67] dedicado a genética humana. (En este mismo número (p. 5) se inserta una extensísima lista de polimorfismos que afectan a las enzimas y proteínas, compilada por el ante citado Prof. Harry Harris). Tiene gran significación en la explicación de la teoría que preconizamos.
Como colofón a este capítulo, expondremos un concepto estrechamente relacionado con él, pero todavía hipotético.
Parece improbable que un ser humano pueda nacer con todos los innumerables sistemas enzimáticos en perfecto estado, puesto que ello supondría que este ser humano había sido engendrado con una dotación genética perfecta, inmune a toda influencia ambiental negativa, y, además, procedente de unos progenitores casi perfectos. Como hemos dicho antes, muchos individuos en aparente inmejorable estado de salud, pueden adolecer de defectos enzimáticos que sólo se manifiesten en determinadas circunstancias. En estos cajones de sastre llamados «reacciones idiosincrásicas» y «alergias» se pueden incluir seguramente muchos de estos defectos genéticos ínfimos y de estas hipoenzimosis genéticas subclínicas. Expondremos un ejemplo: Algunos pacientes tratados con inhibidores de la monoamino oxidasa (MAO-inhibidores) utilizados como antidepresivos, presentan severas cefaleas y crisis hipertensivas después de la ingestión de queso[81, 84], en especial

de ciertos quesos de Cheddar que tienen un alto contenido en tiramina[68]. Esta es metabolizada por la MAO intestinal por lo cual, al ser inhibida ésta, no puede ser degradada, convirtiéndose así en un producto tóxico que ocasiona jaquecas severas. Asatoor et al.[87] (1963) habían expuesto ya que, desde hacia medio siglo, era sabido que el queso contiene tiramina y que ésta puede producir hipertensión y cefaleas. La tiramina del queso procede del aminoácido tirosina (cuyo nombre viene del griego tiros=queso) decarboxilada por las bacterias[68]. Edda Hanington[69] (1967) ha demostrado experimentalmente, en un estudio comparativo con lactosa, que 100 mg. de tiramina (equivalentes a 100 g. de queso) pueden provocar migrañas severas en pacientes propensos a ellas.
En muchos pacientes sanos, pero con una deficiencia intestinal genética de MAO o de otra enzima importante pueden presentarse intolerancias alimenticias, manifestadas por cefaleas y náuseas a ciertos quesos, salazones de pescado, habas, ciertos vinos (Chianti[160]), embutidos, y, en general, a todos los alimentos sometidos durante su preparación a una cierta putrefacción por microorganismos que dacarboxilan los aminoácidos con producción de monoaminas y diaminas. Ciertos extractos de levaduras («Marmite») preparados por autolisis y subsiguiente fermentación contienen también tiramina y han sido considerados causantes de reacciones hipertensivas y cefaleas en pacientes tratados con MAO-inhibidores [70]). También algunos extractos de carne («Bovril») han sido incriminados[33], por análogo motivo[164].
Asimismo ha sido considerado el chocolate, si bien la razón teórica no está clara.

La producción de MAO sufre oscilaciones (en la mujer, por ejemplo, varía a lo largo del ciclo menstrual) por lo cual en determinadas circunstancias (por ejemplo, cuando se efectúa ejercicio físico intenso, que probablemente estimula ciertas enzimas y aumenta los niveles de MAO en los intestinos e hígado, sin afectar otros sistemas *) es posible una mejor tolerancia a los alimentos citados. No cabe una completa uniformidad de respuesta.

Este síndrome de deficiencia enzimática intestinal congénita había sido confundido con la llamada intoxicación por estreñimiento, concepto discutible. Muchas intoxicaciones por defecto enzimático deben de cursar con estreñimiento o diarrea. (La MAO debe de ser una enzima de gran importancia. Sandier et al.[150] han advertido un contenido anormalmente bajo de MAO en la placenta de enfermas de toxemia de embarazo, tanto más bajo cuanto más graves eran los síntomas. En las mujeres sanas, la actividad placentaria de MAO era uniformemente normal).

Posiblemente, las aminas potencialmente tóxicas más características sean la tiramina, la histamina (por decarboxilación de la histidina) y las diaminas alifáticas cadaverina y putrescina. En cuanto a las habas, el agente tóxico responsable se considera el aminoácido dopa o su derivado aminado, la dopamina[71].
Sin embargo, pueden hallarse bravíos celtíberos con tan poderosa MAO intestinal como para digerir impunemente los más terribles chorizos, ahogando las diaminas alifáticas en largos tragos de morapio. (Esta ironía es poco científica, porque el alcohol favorece la absorción de las aminas).
Con el tiempo se podrá demostrar que muchas intolerancias vienen condicionadas genéticamente. Sin embargo, parece difícil descubrir el procedimiento farmacológico para corregir estas deficiencias enzimáticas, estimulando el sistema averiado hereditariamente. Hanington[69] sugiere la posibilidad de administrar MAO conjuntamente con los alimentos en los pacientes propensos a jaquecas alimentarías. Este experimento no tenemos conocimiento de que se haya llevado a cabo y nuestros esfuerzos para obtener MAO y realizar un ensayo preliminar han resultado infructuosos. Esta enzima no ha sido aislada y deben utilizarse extractos de órganos[85]. La prueba parece interesante, pero no sin cierto riesgo, por la posibilidad —lejana, desde luego— de producir depresión en el paciente.

De todo esto emerge una conclusión: las diferenciaciones enzimáticas hereditarias, incluso en el campo digestivo, son tan amplias que no cabe formular generalizaciones de dietas, a no ser las propias del sentido común. En teoría, el régimen vegetariano debería producir menos intolerancias, así como las proteínas del pescado fresco serían fácilmente digeribles y menos tóxicas que las de la carne, puesto que raramente pueden contener aminas tóxicas.
En las dietas del convaleciente no está de más una cierta cautela. A un determinado convaleciente un extracto de carne de cualquier popular marca le puede proporcionar aminoácidos fácilmente asimilables, mientras que a otro, los acompañantes de estos aminoácidos, tales como la citada tiramina, le pueden producir cuadros tóxicos, que retrasen la curación y desorienten al médico que lo atiende.
La posibilidad de que en estas intoxicaciones por déficit genético de MAO esté incriminada la histamina[70, 140] que puede hallarse en todos los alimentos que hayan contenido histidina, justificaría la utilización del término alergia puesto que, como es sabido, en ciertos estados alérgicos se libera histamina en los tejidos de sus formas combinadas proteinoides[26, 141] si bien en el caso estudiado la histamina sería exógena.

** «El consumo de oxígeno por el hígado es elevado: alrededor de la cuarta parte del oxigeno absorbido por el cuerpo. Pero aun esta cantidad es sólo justamente la suficiente como para mantener un adecuado suministro a las células centrales de los lóbulos.» «Las células hepáticas contienen muchas enzimas que catalizan oxidaciones. Si el hígado fuera privado de oxigeno, las actividades de estas enzimas serian inhibidas»[162]. Tal vez en esta estimulación enzimática del oxigeno hepático está la explicación de la acción desintoxicante del ejercicio físico intenso.*

V. SISTEMAS ENZIMÁTICOS Y ADAPTACIÓN

«La aplicación del principio biológico de adaptación ha sido lamentablemente lenta en el campo de la nutrición humana. Hay muchas observaciones que indican que los hábitos dietéticos resultantes de las preferencias familiares o comunitarias conducen al máximo desarrollo de ciertos sistemas enzimáticos digestivos, asimilatorios y metabólicos, inhibiendo otros sistemas enzimáticos potenciales. Un cambio gradual del hábito dietético puede invertir este proceso y conducir a la supresión de los sistemas enzimáticos activos, estimulando los que se hallaban previamente amortiguados. La capacidad individual para utilizar, a través de un mecanismo normal, una nueva alimentación, puede resultar de tal proceso de adaptación, particularmente si el cambio se efectúa gradualmente»[74].

La frase de Ortega que se repite en los libros de texto, «yo soy yo y mi circunstancia», desde el punto de vista biológico no puede ser más cierta.

«La cuestión de adaptación —escribe Wateriow[75]— es crucial para el conocimiento de los problemas de la nutrición. Es absurdo suponer que hay sólo un estado nutritivo «normal». La normalidad depende del punto de vista. El equilibrio ácido-base puede constituir un buen ejemplo. Nosotros contemplamos como una adaptación sorprendente la que permite a los indios de los Andes vivir y trabajar a 15.000 pies (4.750 m.), a pesar de que su sangre es, según nuestras constantes, «anormal». Si un indio escribiera un libro de texto de fisiología, explicaría cuan curioso es que un bebé pueda adaptarse tan rápidamente de la baja tensión de oxígeno del útero a la tensión, elevadísima y antifisiológica, según sus patrones, del oxígeno al nivel del mar».

Wateriow explica que las posibilidades de adaptación son tan grandes que es difícil establecer la cantidad mínima de requerimientos proteínicos, lo cual ha interesado enormemente, por sus implicaciones mundiales, a la OMS y a la FAO. Las divergencias entre

los científicos son increíbles. Voitnft preconizó 120 g. de proteínas / día en el adulto y su discípulo Atwater 145 g., lo cual fue juzgado por Chittenden como invitación al «suicidio individual y racial». Chittenden propugnaba sólo 40 g. al día. Un informe oficial de la FAO[88] (1957) recomienda en los adultos 0.35 g. por kilo de peso al día, sin pronunciarse, a diferencia del dictamen de la comisión de la Sociedad de Naciones (1935), por la superioridad de las proteínas animales. En los niños, en vez de 0.35 g. K. peso y día, establece 2 g. Esta adaptación a unas diferencias proteínicas alimenticias se rige, como es de suponer, a través de mecanismos enzimáticos. E! profesor Spadoni y colaboradores han demostrado que en ratas con baja dieta proteínica hay una estimulación de las enzimas hepáticas activadores de los aminoácidos[76, 77]. Schimke[78] ha comprobado que esta dieta hipoprotídica disminuye la actividad de las enzimas del ciclo de la urea. «El efecto de estos cambios quiere posiblemente indicar que, en una rata alimentada con una dieta proteínica baja, cuando un aminoácido ingresa en el hígado, tiene más probabilidades de ser incorporado en una proteína que de ser desaminado, como sucede en las ratas con dieta normal»[75].

Este ejemplo es aplicable a seres humanos. Stephen y Wateriow[79,161] efectuaron biopsias hepáticas de niños cuando estaban desnutridos y después de su recuperación, advirtiendo que en el estado de desnutrición la activación de aminoácidos es aumentada, mientras que la argininosuccinasa, una de las enzimas claves del ciclo de la urea, es atenuada. «Estos hallazgos sugieren, que los cambios enzimáticos adaptativos suceden tanto en el hombre como en los animales y bacterias»[75].
Sin llegar a estas circunstancias extremas de grandes oscilaciones proteínicas, es lógico suponer que la actividad enzimática debe de adaptarse con facilidad a muy diversas dietas consideradas normales.

Los sistemas enzimáticos deben de modificarse no sólo por la alimentación, sino por las circunstancias ambientales, climatológicas y sociales (ritmo de vigilia y sueño). Incluso la popular costumbre del fin de semana ha sido relacionada con los niveles de excreción da 17-cetosteroides[80], con variaciones estadísticas significativas[97].

El agua de bebida, con su multiplicidad de componentes, en especial de oligoelementos, puede tener una significación bioquímica muy importante. Recientes estudios[90, 96], por ejemplo, confirman una primera comunicación de un japonés, Kobyashi[89] (1927) acerca de la acción profiláctica (posiblemente muy leve) de la dureza de las aguas en las enfermedades cardiovasculares. Se ha dado mucha difusión a los beneficios de las aguas fluoruradas[98] en la prevención de la caries[99, 102, 247, 248] y de la osteoporosis[103 156, 159]. La fluoración artificial de las aguas municipales se ha extendido enormemente en los países más adelantados[99].
La acción curativa de las aguas ha sido amplísimamente estudiada en los tratados de Crenoterapia y Balneoterapia.

Otro factor ambiental de gran importancia puede consistir en las radiaciones de origen natural. (No es posible considerar aquí las de origen artificial, acerca de cuyos peligros hay muchos estudios[104, 110, 120, 121, 136, 139]. Ya el premio Nobel de 1946 fue concedido a Müller por su descubrimiento de que los rayos X aumentaban la proporción de mutaciones[478].
Hay riesgos, sin embargo, que no son ampliamente conocidos y valorados. Por ejemplo, en el tratamiento de la tirotoxicosis con isótopos radiactivos (I 131) puede producirse daño persistente y significativo en los cromosomas de los leucocitos periféricos[145]).*

«La radiación recibida de modo natural por el cuerpo humano procede, en parte, de fuentes externas (radiactividad terrestre y rayos cósmicos) y, en parte, de la radiactividad interna adquirida por el cuerpo, del aire, los alimentos y el agua. En general, la mayor parte de radiación externa consiste en la radiación gamma local procedente de las trazas de radiactividad de la superficie de la tierra y de los materiales de construcción. Dentro de la casa, la radiactividad

es baja si aquélla es de madera, más alta si es de ladrillo o granito y más alta todavía cuando se han usado materiales excepcionalmente radiactivos como ciertas pizarras y arenas empleadas en Suecia y en la India»[111].
Sin embargo, se ha comprobado que «las anomalías cromosómicas son menos frecuentes en los niños de la India que en los de Escocia»[112].
En una ciudad del Brasil se utilizan en la construcción, entre otros materiales, arena de playa que contiene mucho torio con radiactividad relativamente elevada, por lo cual los niveles de radiación dentro' de los hogares son 75 veces superiores a los normales[113].
Los rayos cósmicos son de origen termonuclear pero se ignora si se originan en una relativa proximidad del sol, en objetos galácticos tales como la supernova o bien si proceden de violentos acontecimientos extragalácticos. De cualquier manera, «los rayos cósmicos nos ofrecen la única muestra directa de algo originado fuera del sistema solar»[114].
«La dosis procedente de la radiación cósmica originada fuera de la tierra es normalmente inferior a la dosis de rayos gamma, pero. la radiación es tan penetrante que hay poca diferencia entre el interior y el exterior de la casa. Se necesitaría un gran espesor de roca o de agua para reducirlo considerablemente; así, por ejemplo, el porcentaje de radiación en los cimientos de un edificio de muchos pisos es sólo el 20 ó el 30 % inferior al de fuera»[111].
«La dosis de radiación a los tejidos blandos del cuerpo procede de fuentes internas: casi enteramente del potasio presente en los tejidos y que contiene una muy pequeña proporción de un isótopo radiactivo natural, el potasio 40. En los huesos, parte de la dosis e's provista por las radiaciones cortas (rayos alfa), emitidas por trazas de radio y torio». «En los tejidos, una ligera dosis adicional procede de un carbono radioactivo natural, el carbono 14, y probablemente también del radón y del torón, que son productos gaseosos radiactivos de los elementos radio y torio»[111].
«Las posibles consecuencias a largo plazo de la radiación desde el punto de vista científico se centran en los efectos genéticos y en la inducción de cáncer». «No hay duda de que la radiación natural desempeña un papel en las mutaciones genéticas sobre las que avanza el proceso evolutivo»[111]. (Además del trabajo trascrito en parte, recomendamos al lector interesado en esta cuestión el Suplemento de Pediatrics de enero de 1968, dedicado íntegramente a los efectos de la radiactividad).

**Debemos advertir, sin embargo, que una alteración cromosómica (rotura, deleción, nodisyunción, etc.) provocable por radiaciones ionizantes no tiene por qué ser forzosamente una mutación genética; la agresión a un cromosoma celular puede o no convertirse en una anomalía transmisible, pero lo lógico es suponer que no lo sea, como lo es también suponer que un óvulo o un espermatozoide cuyos cromosomas han sufrido una lesión o una irradiación graves son incapaces de fecundación. La mutación genética se produce en un momento determinado pero, muy probablemente, viene condicionándose o preparándose a través de muchos años, de generaciones enteras, por la lenta pero constante acción de las enzimas influidas por el ambiente.*

«En Inglaterra la dosis media anual recibida por las gónadas humanas se evalúa en alrededor de 100 milirroentgen (m r), de los que 28 proceden de los rayos cósmicos, 20 del potasio corporal, 48 de los rayos gamma locales y el resto de las otras fuentes menores citadas anteriormente»[111].
La intensidad de los rayos cósmicos aumenta con la altitud. A 4.750 m., la radiación es de 230 mr. por año, es decir, seis veces mayor que la que hay al nivel del mar, en donde suele ser de 28 mr. [111](Otros autores la estiman en 50 mr.[115]).
Ello, unido a las otras posibles variaciones de radiación gamma, de acuerdo con la naturaleza del suelo (si es granítico puede alcanzar los 105 mr. por año, mientras que si es calizo no sobrepasa los 20-40 mr. anuales) establece de un paraje a otro diferencias considerables.

Es interesante exponer un ejemplo: los indios de los Andes que viven normalmente a 4.500 m. de altitud tienen un porcentaje de anomalías congénitas mucho mayor que las

tribus que viven a 1.500 m. Un autor[116] relaciona este fenómeno con la anoxia crónica, sin rechazar otros factores, tales como la herencia, la dieta y las costumbres sociales. Es posible que la radiación cósmica desempeñe también un papel importante.

Cárter[207] afirma que las mutaciones en los genes pueden ser aumentadas por las radiaciones ionizantes, ciertos compuestos químicos y la luz ultravioleta, pero advierte que, desde el punto de vista práctico, el único aumento importante proviene de la radiología diagnóstica, por lo cual recomienda evitar cualquier exposición innecesaria de las gónadas. Los agentes similares pueden causar también aumento cromatídico y roturas cromosómicas. «La heredabilidad y la significación genética de todo ello no se ha establecido y debe ser estudiada, especialmente en relación con los compuestos químicos usados en la agricultura y en la industria». «Ha sido demostrado que grandes dosis (600 rds.) de radiación a los espermatozoides del ratón pueden producir traslocaciones cromosómicas heredables».

La influencia de la hipoxia es notable. E] traslado a las grandes altitudes produce con rapidez cambios en el sistema hematopoyético, muy sensible a la disminución de oxígeno. Se presenta policitemia, con aumento de los glóbulos rojos circulantes y concentración de hemoglobina. Aumenta también la hipertrofia cardiaca y el rendimiento del corazón[117]. En los indios que viven a 4.000-5.000 m. de altura, en las montañas que circundan el desierto de Atacama, Hoeygaard[118] ha comprobado una elevada mortalidad infantil (300 por mil nacimientos vivos) y un retraso en el crecimiento, atribuyendo ambos al bajo contenido de oxígeno atmosférico (12% en vez del 21% al nivel de] mar). Por la misma razón, los animales grandes, tales como caballos, toros y cerdos no pueden vivir y reproducirse a más de 4,000 m. El oxígeno, según el autor citado, es un factor nutritivo muy importante. Es conveniente recordar que «las enzimas tienen tendencia a ser inactivadas, en disolución, por efecto de las radiaciones luminosas. La intensidad de la acción inactivante depende de múltiples factores, en especial, de la presencia de oxígeno...» «La acción es más intensa con luz ultravioleta». «El efecto de otras radiaciones, rayos X, electrones, neutrones, etc., suele ser también inactivante y muy enérgico.»[26] El traslado a altitudes modeladas posiblemente modificará algunos sistemas enzimáticos cardiovasculares en un grado no apreciable por las técnicas de laboratorio, pero importante a efectos biológicos, y acabará por producir, dentro de la multiplicidad enzimática, una cierta uniformidad en los individuos sometidos a idénticas condiciones alimenticias y ambientales.
Como fenómeno curioso de adaptabilidad bioquímica mencionaremos el hecho de que en los fumadores habituales se desarrolla un metabolismo enzimático de la nicotina[119]. Esta sorprendente conclusión sería vista con escepticismo si no procediera de fuentes dignas del mayor crédito (Nature).
La adaptación al frío de los esquimales, transmitida genéticamente, ha interesado a biólogos de todo el mundo, estando en curso de realización estudios daneses, franceses, norteamericanos, rusos y escandinavos[122].
Como ejemplo de adaptación a través de una anulación enzimática es muy significativo el caso de los niños de Baganda, endémicamente desnutridos. Estos niños, hacia los 4 años de edad, pierden la actividad de lactasa, convirtiéndose en intolerantes a la leche en polvo suministrada por los países occidentales para remediar su desnutrición. Las diarreas ocasionadas por esta intolerancia agravan todavía más el problema alimenticio. La hipolactasia no está producida por el kwashiorkor, como cabría esperar, sino que viene transmitida genéticamente[125, 127].
Este fenómeno ha sido observado en chinos, filipinos y tailandeses[130].
La influencia de la luz es también muy importante como han demostrado los experimentos de Werz[133] en la morfogénesis de la acetabularia. Algunos autores hablan incluso de «fototerapia», especialmente refiriéndose a los lugares marítimos, por sus intensas radiaciones ultravioletas e infrarrojas, que «influyen en el tono vegetativo, mejoran la inmunidad y estimulan las funciones de secreción interna»[134]. Son interesantes los trabajos

del doctor Ott[155] sobre el espectro luminoso, la «light pollution» (contaminación de la luz), equiparable a un defecto nutritivo, y los efectos sorprendentes de las radiaciones ultravioleta.

A pesar de todo lo expuesto en este capítulo, creemos que, en general, las influencias ambientales negativas, tanto sobre las enzimas como en el nivel génico, deben de producirse, más por carencia de un determinado factor, que por la acción de un agente definidamente tóxico. En las grandes ciudades, ambos fenómenos deben de superponerse.
La influencia de la alimentación es muy grande, pero no definitiva. Muchos genios de provincias que en su madurez, florecieron antaño en Madrid, arrastraron una juventud de casas de huéspedes, que era todo cuanto se podía decir de dietas hipocalóricas e hipoprotídicas (y perdóneseme la depauperada ironía).
Es posible, de todas maneras, que la sobrealimentación, el cebamiento intensivo, a que son sometidos algunos niños occidentales por sus solícitas madres, tenga efectos negativos intelectuales, no tan importante, por supuesto, como los que produce la subalimentación de los países endémicamente desnutridos. Una dieta equilibrada es siempre recomendable.

No puedo dejar de transcribir una curiosa observación literaria. Ortega[131], comentando el libro de Barres, «Colette Baudoche» explica que el doctor Frederic Asmus, prusianote de pura cepa, se traslada a vivir a Metz y, en esta ciudad, toma contacto con los hábitos de vida franceses: «Al sustituir la cerveza por el vino —confiesa el buen doctor— se siente más ingenioso. El mismo Goethe[132] relata en sus Memorias de la Universidad que «la cerveza de Merseburgo ensombrecía su cerebro».
Stendhal[482], en su Diario —lleno de Impertinencias, de erotismo ramplón de estudiante y de agudezas—, hizo una sorprendente afirmación sobre el carácter tudesco: «La frialdad de los alemanes se explica bien por su alimentación: pan negro, mantequilla, leche, cerveza y café. Pero les haría falta vino, y del más generoso, para dar vida a sus músculos torpes».

VI. ENFERMEDADES Y AMBIENTE

«Una altitud elevada, la costa, un clima templado, un árido desierto, un distrito agripóla o una gran metrópoli son elegidos con frecuencia por la familia como la localización ideal para el niño asmático. En algunos casos, la mejoría resultante de un cambio drástico de ambiente es indudable. En general, sin embargo, los resultados son imposibles de predecir y no cabe formular recomendaciones universalmente aplicables»[165].
Este es el punto de vista de uno de los más destacados alergólogos actuales expuesto en una de las obras de terapéutica más difundidas.
Pueden consultarse modernos estudios acerca del favorable cambio de ambiente en el niño asmático[166,167,189], incluso en niños refractarios a los esferoides que, como es sabido, son los más eficaces[456] —aunque no los menos tóxicos[457,458]— medicamentos.
Achacar la influencia favorable a la no exposición a los insectos del hogar paterno (Dermatophagoides[168, 170]) parece un tanto forzado[171] y acomodaticio. Una estancia corta es insuficiente, como ha demostrado Oettli[172] en los asmáticos ingleses, que siguen la orientación tradicional de trasladarse a la Engadina Alta, uno de los más hermosos lugares alpinos suizos.

Aun admitiendo la posibilidad de que un cambio de ambiente puede suponer la separación del alérgeno provocador del ataque del asma y aun admitiendo que los socorridos efectos psíquicos pueden ser muy beneficiosos,* es preciso reconocer la innegable bondad de un cambio de clima. Un cambio de clima, no un clima determinado. En Barcelona se suele recomendar a los asmáticos los lugares pirenaicos y se habla de los beneficios del clima seco y frío. Sin embargo, en los valles pirenaicos también hay asmáticos y bronquíticos, como los hay en la Meseta, en Valladolid o en Burgos. Y, sorprendentemente, a los asmáticos de las regiones elevadas, el traslado a la orilla del mar, a las regiones cálidas

de la Costa del Sol o de Levante, les resulta también muy beneficioso, tanto como a los mediterráneos el clima de altura. El afán simplificador de relacionar la bondad de un clima con el índice de humedad no resiste un análisis somero. ** En teoría, para el asmático, cuanto mayor sea la sequedad ambiental, mayor será la posibilidad de resecamiento bronquial, con aumento del espesamiento de las mucosidades y de la obstrucción bronquial. No hay que olvidar que el tratamiento más eficaz de las laringotráqueobronquitis infantiles es la inhalación de vapor de agua. Un ambiente rico en humedad —del 100% de humedad relativa— es el recomendado[174].

He aquí una posible explicación del universal fenómeno de la bondad de cambio de clima. La predisposición asmática se manifiesta condicionada a unos determinados sistemas enzimáticos y los defectos genéticos tienen menos posibilidades de manifestarse. En niños, el efecto es máximo, puesto que su capacidad de readaptación enzimática es muy elevada. En adultos y en viejos, esta readaptación es mucho más difícil y además, posiblemente, hay daños estructurales en muchos casos.
En mayor o menor grado, esto debería suceder con todas las enfermedades y buena parte de los beneficios de las curas de reposo en Sanatorios o Balnearios podría ser achacada a esta readaptación enzimática. Desgraciadamente, no hay estudios referentes al curso de las enfermedades hereditarias en relación con el cambio de clima. El lapso mínimo a considerar debería ser de cinco anos de permanencia, ya que posiblemente hay muchos beneficios de tipo psíquico, como decíamos antes.
Se han aventurado afirmaciones sin base acerca de los inconvenientes de trasladar a meridionales de climas cálidos a lugares fríos. La verdad es que el andaluz, por ejemplo, se adapta admirablemente a cualquier clima y, dejando aparte la tristeza del cielo germánico, «el cielo ceniciento de Alemania, cielo de día laborable, que recorta en las nubes un parloteo honradote de tendero y un bostezo de tremendo aburrimiento» (Heine[483]) dejando aparte, pues, las inevitables añoranzas de los límpidos azules, no hay dificultades graves de adaptación. Díganlo, si no, los miles de trabajadores españoles que soportan «las nieblas hiperbóreas», según la expresión del homérico don Marcelino que divirtió más de lo razonable a Ortega. (¡Qué formidable raza podría salir del cruce de los duros meridionales, los manchegos y andaluces tallados a gubia, y las blondas alemanas hogareñas y prácticas!; pero es sólo un sueño eugenésico. La moza del pueblo tira mucho y la desconfianza del español hacia las extranjeras es una de las invencibles características raciales).

** Graham et al.[173] sugieren que el niño asmático no tiene un perfil psicológico especifico. Es más, la presentación de trastornos psiquiátricos es similar a la de otros grupos de niños con otros handicaps físicos, excepto los del grupo neuroepiléptico, que sufre un índice más elevado. Sin embargo, no pone en duda la influencia del stress psíquico en precipitar el ataque asmático, aun en aquellos casos con un claro componente alérgico. El profesor Zapatero Domínguez[439] aun advirtiendo que «en los comienzos de muchos asmas la importancia de lo psíquico es bien patente», reconoce que en el asmático adulto se han realizado una serie de estudios clínicos y psicotécnicos (cita los de López Ibor y Ortiz de Landázuri, entre otros) que han mostrado que no existe en el asmático una determinada personalidad especifica. En cuanto al niño asmático, rechaza la teoría de que la causa de su asma se halla en la hostilidad o rechace maternos, «el destete afectivo» de Charpin, considerando que lo que el niño hereda es la dinámica psicológica de sus progenitores. Por ello, «dada la importancia de la herencia en la alergia, pensamos que más que en la madre, 'en quien hay que fijarse es en el padre»[439].*
*** Se han celebrado congresos y reuniones científicas como la reciente de Milán (1968), acerca de los beneficios del clima lacustre, en las que no sólo se han negado «las viejas cuestiones de la humedad del lago y las enfermedades que puede provocar», sino que se ha puesto de relieve su salubridad y sus indiscutibles efectos terapéuticos, explicados por el profesor Piccardi aduciendo los efectos de ondas electromagnéticas de baja frecuencia que penetran en las aguas y provocan reacciones químicas que se reflejan después en la superficie y en el ambiente[466]. (Si non é vero...)*

La aclimatación metabólica al frío ha sido estudiada y demostrada por científicos de la Universidad de Oslo y de Pensilvania[175], así como por investigadores de expediciones antarticas[459,461].
En cuanto a la adaptación a la altura, afirma un especialista[172] que hasta los 4.000 pies (1.220 m.) es raro advertir alguna dificultad de adaptación; sólo a partir de los 4.000 a 6.000 pies (1.220 y 1.840 m.) pueden presentarse trastornos. La única contraindicación absoluta es la angina de pecho. El mismo investigador se maravilla de una aparente contradicción: los niños de edad escolar y las mujeres jóvenes naturales de la Engadina, con cierta frecuencia sufren de anemia hipocrómica: «la paradójica pero eficaz terapéutica consiste en unas vacaciones en las tierras bajas».
En cuanto a los septentrionales que se trasladan a regiones cálidas, no es menor su grado de adaptación[176]. En las regiones tórridas, sin embargo, hay multitud de factores negativos, especialmente los infecciosos, que dificultan aquélla.

* * *

Permítasenos una digresión lógica, pero sin soporte científico alguno.
¿Por qué, frecuentemente los grandes intelectos se vuelven estériles durante largos períodos? Tal vez por cansancio metabólico. Las enzimas, sujetas siempre a los mismos procesos, abocan a un cansancio fisiológico íntimo, del que es víctima el espíritu, al que cubren de tedium vitae. (Esto resulta un poco camelístico, pero parece ser cierto). La monotonía que, según Baudelaire, es media nada, puede estar producida por la falta de estímulo en los sistemas enzimáticos. Por ello un viaje largo, una expedición, despiertan los aburridos sistemas enzimáticos y renuevan el cansado espíritu, liberándole de la esterilizadora rutina. Brindo esta excelente disculpa bioquímica a mis buenos amigos de Letras cuando quieran efectuar un crucero.

* * *

Decíamos en uno de los párrafos del «aconsejamiento genético» que el genetista y el internista se hallaban desconcertados ante la acción del ambiente en la manifestación de las enfermedades hereditarias. En la esquizofrenia se ve de modo palpable esta increíble influencia. El profesor Wynne[177], del National Institute of Mental Health de Bethesda, se sulfura —al modo británico, desde luego— ante la situación de perplejidad que hemos comentado: «Afirmar que una enfermedad es el resultado de la acción recíproca entre la herencia y el ambiente me resulta una perogrullada sin sentido; los procesos tienen que ser dilucidados y, puesto que los factores precipitantes son tan a menudo oscuros, hay que concentrarse en los predisponentes». Los factores precipitantes son oscuros. Los gemelos idénticos, los monocigóticos o monovitelinos, educados en lugares diferentes, manifiestan de modo muy diverso la predisposición esquizofrénica, que aparecerá con seguridad si se crían en el hogar materno. No puede explicarse la influencia ambiental por un mero influjo psíquico, ha de haber razones somáticas más claras y elementales que las socorridas e indemostrables motivaciones espirituales. Cuando se habla de ambiente y esquizofrenia, sin embargo, se consideran casi de modo exclusivo los factores psíquicos. Así, un especialista[178] afirma: «Nosotros desconocemos los factores ambientales que modifican la manifestación de la esquizofrenia en un individuo genéticamente predispuesto a esta enfermedad, pero es razonable suponer que un ambiente emocionalmente cálido y reconfortante puede al menos proteger al paciente del «stress» y de las tensiones que se considera provocan la exacerbación de la sintomatología esquizofrénica. Este principio general puede ser aplicado tanto a la psicosis infantil (autismo infantil) como a la esquizofrenia, aunque, como el doctor Maclay afirma, la relación entre los grupos es problemática, y ambas enfermedades son probablemente heterogéneas, etiológica y clínicamente».

«La Naturaleza responde inteligentemente a las preguntas inteligentes», decía Albert Szent-György[179], premio Nobel descubridor del ácido ascórbico. Pero ¿pueden llamarse preguntas inteligentes a las que se basan en meras conjeturas o presunciones? Los sistemas

psiquiátricos o psicoanalíticos no sólo pueden suponer a veces una aportación terapéutica nula, sino incluso un grave entorpecimiento, evitando la puesta en práctica de sistemas más lógicos y elementales. Uno no puede evitar sentir cierto horror ante la complejización innecesaria, cuando la acumulación de conocimientos útiles es tan vasta. Se me tachará de peón de la ciencia práctica. Bueno, prefiero el empirismo archicomún y pedestre a la teoría brillante que discurre por los antiguos cauces de los casuistas escolásticos o de los sofistas griegos. La especulación sin base es una forma de retórica, tal vez dotada de cierta belleza, admisible en un ensayo filosófico o literario, pero peligrosa en uno científico.

Permítaseme un ejemplo. Ante un niño enurético recalcitrante, avergonzado y confuso por su hábito, el psiquiatra puede pontificar asegurando que se trata de la manifestación de un trauma psíquico y que, de corregirse esta manifestación, el trauma aparecerá por otro lado. Y es posible que se quede tan ancho. El médico sensato, el demonio de agudeza de Walter Alvarez[180], por el contrario, ensaya un dispositivo eléctrico fabricado por una casa americana y comprueba un 90 % de corrección de los pequeños meones. También comprueba el carácter hereditario de la enuresis y descubre, por ejemplo, en una familia, 7 individuos que padecían o habían padecido el trastorno.
Hay relaciones ambientales sorprendentes. Digon y Barret[181], por ejemplo, estudiaron la incidencia de los 527 suicidios acaecidos en Filadelfia a lo largo de tres años (1960-62) descubriendo que hay más suicidios de los previsibles estadísticamente en los días asociados con cambios barométricos de 0.35 o más, y menos, cuando la presión atmosférica osciló aproximadamente entre 29.80 y 30.20, con una humedad relativa de 60 a 95%.
En las enfermedades, la influencia psíquica del ambiente es importante, pero ello no debe hacer olvidar la posible influencia meramente física, que marcará su impronta en los sistemas enzimáticos rectores. Posiblemente, resulte más fácil actuar a través de las influencias somáticas que a través de los misteriosos e inalcanzables mecanismos psíquicos. Con todo ello, esperamos no ser tachados de materialistas, puesto que nuestra fe religiosa está por encima de nuestras insignificantes apreciaciones biológicas. Estas tratan de explicar sólo algunos comunes aspectos humanos, sin entrar en indagaciones —resultaría grotesco— acerca de las manifestaciones del alma. No puede medirse un acorde de Beethoven con una báscula.

* * *

Hay un trabajo que relaciona la manifestación de una anomalía congénita, la anencefalia acompañada de espina bífida, con la influencia ambiental y la posible lacra genética.
En la introducción escriben los autores, Yen y Me Mahon[182]: «Las variaciones en la incidencia de anencefalia y espina bífida durante cortos períodos de tiempo y en relación con los estados socio-económicos dejan escasas dudas de que estas malformaciones tienen importantes determinantes ambientales. Pero, aunque esto es generalmente aceptado, algunos investigadores exponen el punto de vista de que los factores ambientales meramente influyen la expresión de la susceptibilidad genética subyacente, lo cual se basa fundamentalmente en la observación de que las anomalías tienden a recurrir en la descendencia». "En el grado en que todas las enfermedades tienen algunos determinantes genéticos, este punto de vista debe, en términos generales, ser correcto». El estudio comprende 1095 casos y abarca desde 1936 hasta 1965. La conclusión es que «la repetición de estas anomalías en la descendencia se debe tanto a la persistencia o recurrencia de factores ambientales como a una común herencia genética». El cambio de clima de los individuos, con seguridad hubiera impedido la persistencia de la enfermedad.
Este caso es realmente elocuente y demostrativo, entre otras cosas, porque no hay posibilidad de alegatos psíquicos.
Rubenstein y colabs.[183] han llevado a cabo una considerable experimentación investigando

las diferencias entre blancos, negros e indios, en la respuesta a la insulina sérica, hormona de crecimiento, ácidos grasos libres plasmáticos, triglicéridos y glucosa hemática, a una determinada cantidad de glucosa oral. Asimismo midieron el colesterol sérico, e¡ ácido úrico, la adhesividad de las plaquetas, y la depuración o clearance de la insulina urinaria. Cada grupo racial respondió de modo diferente, existiendo las mayores variaciones entre africanos y blancos. "Las razones de estas diferencias —concluyen los autores— son desconocidas, pero deben estar relacionadas con divergencias genéticas y ambientales entre las tres razas». Las condiciones ambientales, a lo largo de las generaciones, uniforman las constantes bioquímicas de !os pueblos y de las razas, a pesar de la amplísima variabilidad posible. La uniformidad bioquímica de un grupo étnico debe correr pareja con su degeneración. En los países subdesarrollados, la pobreza bioquímica debe ser considerable. Entre los fellagas egipcios debe de haber muchísima más uniformidad bioquímica que entre los temibles e inteligentes halcones israelíes.

De todos los capítulos expuestos se desprende claramente que la importancia de la herencia corre pareja con la del ambiente. Hay posturas extremas en ambas actitudes: los que lo supeditan todo a la herencia y los que lo supeditan todo al ambiente. J. B. Watson, el fundador del behaviourism, dijo hace años que si le fuera confiado un niño pequeño y pudiera situarlo en el ambiente apropiado exacto, podría hacer de él lo que quisiera: un músico, un científico, etc. He aquí realmente un juicio exaltado, difícil de sostener. Los partidarios del ambiente afirman que el genotipo, o sea, el conjunto de genes, determina estructuras y no funciones, pero el profesor Eysenck sugiere que la emocionalidad pudiera estar relacionada con las estructuras cerebrales[184]. Nosotros, partiendo del principio de la extraordinaria capacidad de adaptación enzimática al ambiente, nos inclinamos a considerar la posibilidad de que un cambio climático en el niño pequeño pueda superar totalmente la predisposición hereditaria, y en este cambio climático vemos una posibilidad de solución de graves problemas médicos: esquizofrenia, diabetes, asma, enfermedades isquémicas del corazón y, tal vez, subnormalidad mental. Sería pueril negar la influencia del ambiente en e! desarrollo intelectual del niño. El hijo de un padre cuyo horizonte cultural se halle reducido al fútbol o a los festivales de la canción moderna, con sus correspondientes exaltaciones de un profesional de la patada o de una mozuela alborotada y ruidosa, tendrá muchas más dificultades escolares que el hijo de un ciudadano con inquietudes científicas o artísticas.

VII. ENZIMAS Y ENFERMEDADES

El tratamiento de las enfermedades genéticas constituye uno de los mayores avances de la Medicina en la pasada década, afirma el profesor Lloyd H. Smith,[185] , de la Universidad de California.
Durante los pasados 20 años, muchos conocimientos básicos se han acumulado acerca de la base bioquímica de las afecciones genéticas y su expresión fenotípica como una deficiencia enzimática.
El profesor Smith clasifica tres tipos de defectos enzimáticos hereditarios que desembocan en una anormalidad:
1. Acumulación de sustrato por defecto de la enzima; el exceso de sustrato es tóxico.
2. Deficiencia de un producto metabólico que debería ser sintetizado por la enzima ausente.
3. La enzima defectuosa puede producir una proteína anómala (por ej., la hemoglobina alterada de la anemia drepanocítlca).
Y propone los siguientes tratamientos:
1. Reducida Ingestión del sustrato cuyo exceso es tóxico. Por ej., dieta baja en galactosa en la galactosemia y en fenilalanina en la fenilcetonuria. (Recuérdese que «en

la fenilcetonuria no existen metabolitos anormales, sino tan sólo metabolitos normales en cantidades anormales»[241]).
2. Administración del producto que debería haber sido suministrado por el sistema enzimático anómalo. Por ej., 1-tiroxina o tiroides desecado en algunos tipos de cretinismo.
3. Administración de !a propia enzima deficitaria. Por ej., factores de coagulación en ciertos trastornos hemorrágicos, determinadas fracciones de proteínas plasmáticas en agammaglobulinemia congénita, afíbrinogenemia[186], etc.
4. Administración de medicamentos que bloqueen los efectos de la deficiencia enzimática. Por ej., alopurinol, inhibidor competitivo de la síntesis de ácido úrico, en el tratamiento de la gota.
5. Corrección por manipulación fisiológica. Por ej., flebotomía para corregir el exceso de hierro característico de la hemocromatosis.

Sin embargo, ciertas enfermedades hereditarias metabólicas no requieren una terapéutica específica: Deficiencia del factor de Hageman, tirosinosis, pentosuria (anomalía característica de algunas comunidades judías), fructosuria, enfermedad ds Gilbert, síndrome de Dubin-Johnson, síndrome de Rotor, glicosuria renal, enfermedad de Tangier y enfermedad de hemoglobina M.[186]

Como afirma Cárter[135], casi todas las enfermedades tienen algún componente genético. Pero los genes »son compuestos químicos orgánicos y ejercen su acción a través de las enzimas» (Pare[33]). Ahora bien, muchas de las enzimas afectadas son totalmente desconocidas, habiéndose alcanzado una idea clara sólo en algunos trastornos metabó-licos, aunque también en muchos de estos son múltiples las lagunas existentes. Los problemas técnicos de la detección de deficiencias enzimáticas radican en que las enzimas están presentes sólo en pequeñas cantidades y, en muchos casos, en tejidos relativamente inaccesibles, tales como el hígado y el cerebro. Las enzimas, por otra parte, sólo son detectables por su actividad catalítica. Tratar de estudiar la anormalidad molecular de una enzima en un estado en que su actividad catalítica está muy disminuida, es como buscar un objeto negro en una habitación que se halla a oscuras, sin la seguridad, además, de que se encuentre alli[65].

«Los genes no sólo determinan la estructura de las proteínas, sino que también juegan un importante papel en regular su síntesis. Las exactas relaciones moleculares son aun muy oscuras, en especial en los organismos superiores. Pero es lógico que al menos algunas mutaciones puedan producir sus efectos por alterar el índice de síntesis de una proteína específica, sin alterar necesariamente su estructura.» [65]

Constituiría una pretensión absurda y fantástica aspirar en los momentos actuales al tratamiento enzimático de muchas enfermedades comunes de origen más o menos genético: asma bronquial, úlcera péptica, cálculos renales, hipertensión, etc. Sin embargo, y como nota curiosa diremos que un investigador, el Dr. Sjoerdsma explica que el valor del metildopa en la hipertensión le fue sugerido por los estudios iniciales de inhibición de la decarboxilasa en el carcinoide y el feocromocitoma, es decir, en trabajos enzimológicos[187]. Casi en todos los estados acompañados de subnormalidad mental es posible demostrar anomalías enzimáticas. En la idiocia familiar amaurótica, por ejemplo, éstas son muy considerables[188]. Asimismo, en el síndrome de Down hay diversas anomalías enzimáticas, especialmente en los hematíes[245, 246] y leucocitos[217, 219]

VIII. ENFERMEDADES EN GEMELOS MONOCIGOTICOS

El estudio de las enfermedades de los gemelos monocigóticos (gmc), es decir, de los gemelos que proceden del mismo huevo fecundado o cigoto (o sea, del mismo espermatozoide y del mismo óvulo por temprana división) es muy interesante para comprobar

la preponderancia de la influencia genética o de la ambiental. Galton fue el primero en destacar el valor científico del estudio de los gemelos[462]. En teoría, los gmc deberían ser del mismo sexo e idénticos genéticamente. En la práctica no siempre sucede así. Hay bastantes comunicaciones sobre la concordancia de enfermedades en los gmc: cáncer de mama[190,196], diabetes,[197, 199], hipertensión[200], epilepsia[201, 249, 252], colecistitis y colelitiasis[202, 204], bocio tóxico difuso[313] e incluso muchas de estas enfermedades juntas.[205] En el cáncer de mama suelen ser coincidentes la cronología de la presentación y la mama afectada (derecha o izquierda). En el conocido y exhaustivo libro de Luigi Gedda[467] sobre los gemelos se recogen numerosísimas concordancias patológicas entre gmc.

* * *

Enfermedades concordantes y edad de presentación en dos gmc (de Heizer y Lewison[205]).

Enfermedad	Edad al primer síntoma	
A		
B		
Cáncer de mama	67	67
Diabetes	62	58
Bocio no tóxico	30	26
Colecistitis	40	37
Obesidad	19	16

Como decíamos antes, los estudios cromosómicos de los gmc han mostrado que no siempre hay identidad genética, lo cual explica la falta de concordancia de ciertas enfermedades y trastornos hereditarios, así como las diferencias de sexo y fenotipo.

«De 23 pares de gmc, uno o ambos han presentado una anomalía cromosómica, 7 pares tuvieron una constitución cromosómica diferente, 2 pares tuvieron un mosaicismo (XO/XX, con diferencias en el porcentaje de células con XO y XX), 3 pares tuvieron constituciones cromosómicas que se presumía eran diferentes y en 2 pares de gmc, un gemelo fue varón y el otro, hembra. El gemelo anormal tuvo síndrome de Down en 5 pares, y síndrome de Turner, o que se presumió lo era, en 6 pares». Este es el resumen del estudio de Nielsen[206], basado en las comunicaciones de 24 grupos de investigadores entre los que hay nombres tan conocidos come los de Fanconi, Edwards, Turpin, etc.
La discordancia de sexo y genotipo entre los gmc no puede ser más sorprendente. Cárter[135] dice que «aunque es imposible demostrar que unos gemelos son monocigóticos, es a menudo posible demostrar que la probabilidad de que sean monocigóticos en vez de dicigóticos, es elevada. Sin embargo, Nielsen se expresa con seguridad estableciendo la cualidad de monocigosis y aduce la teoría de Lyon para explicar las diferencias entre los gmc.
Hay otros estudios que presentan discordancias notables entre gmc. En tres series [208-210], que comprenden 32 pares, el gemelo afectado de malformación cardíaca tenía un hermano sano. Sin embargo, parece fuera de dudas la etiología genética, como herencia recesiva, de estas anomalías.
El Instituto de Genética Humana de Copenhague lleva realizando un largo estudio sobre los gmc nacidos entre 1870 y 1920. Algunos de sus hallazgos son resumidos en el cuadro adjunto[135].
En el estudio de la esquizofrenia en gmc, Kallman[211] y Slater[212] hallaron una concordancia de 64-69%, mientras que en los dicigóticos era de sólo 11-16%. En estos últimos gemelos, Tienari[213] obtuvo nula concordancia y Kringlen[214], del 25%. Gottesman y Shields[215], el 42% en gmc y el 9% sólo en dicigóticos.

Estudio del Instituto de Genética Humana de Copenhague[135]

ENFERMEDAD	Conclusiones(Concordancias) Gemelos Monocigóticos	Gemelos dicigóticos de igual sexo
Psicosis maníaco-depresiva	10/15	2/33
Esquizofrenia	4/9	2/33
Hipertensión arterial*	20/80	10/106
Oclusión coronaria*	22/84	22/159
Apoplejía cerebral**	22/98	16/48
Tuberculosis*	50/135	42/267
Fiebre reumática*	30/148	12/226
Artritis reumatoide*	16/47	2/71
Asma bronquial*	30/64	25/101

* Diferencias significativas a partir de 1/100
** Diferencias significativas a partir de 1/20

De todos estos estudios se deduce sin lugar a dudas que la influencia genética es básica, pero puede ser modificada enormemente por el ambiente, hasta el extremo de llegar a ser anulada.
Este punto de vista no es el del doctor Alvarez[216], el cual, basándose, supongo, en su inmensa experiencia personal y en un estudio posterior de Kallmann con una concordancia de esquizofrenia entre gmc del 86,2%, así como en otros trabajos, como el del citado Eliot Slater, llega a la conclusión de que en las enfermedades mentales, el factor hereditario es absolutamente básico, lo es todo, si bien admite que la predisposición se manifiesta de modo muy variado: «la esquizofrenia del padre puede mostrarse como un estado esquizoide en un hijo, como alcoholismo en otro y como retraso mental en un tercero». Recoge la afirmación de Eugenio Bleuler, uno de los fundadores de la psiquiatría, «la predisposición familiar es seguramente uno de los más importantes determinantes en el desarrollo de las enfermedades mentales», así como habla de «los infinitos matices de las predisposiciones morbosas, desde una ligera peculiaridad de carácter a la más pronunciada dolencia» y acaba comentando con sagaz ironía que «un padre con una esquizofrenia grave puede tener justamente un hijo que sea un inadaptado beatnik o una hija hippie». Esta interpretación de algunas actitudes juveniles actuales, basadas en quiméricos ideales y en mucha falta de seso, no puede ser más convincente.

IX. GENÉTICA Y CONSANGUINIDAD

Los matrimonios entre primos hermanos definitivamente aumentan el riesgo de ocasionar en la descendencia afecciones recesivas raras, malformaciones congénitas deficiencia mental y mortalidad posnatal[220].
Desde el punto de vista histórico, debemos recordar que ya Garrod en 1902 observó en más de una cuarta parte de los casos de alcaptonuria el antecedente de consanguinidad[242].
El efecto genético básico de las uniones consanguíneas radica en la posibilidad de

que en un hijo se junte una dosis doble de un gen recesivo (homocigosis). Si un individuo lleva una sola dosis de un raro gen a (heterocigótico) que en dosis doble **aa** produce manifestaciones patológicas, sólo el matrimonio con otra persona que lleve también el gen **a,** puede producir la enfermedad, que se manifestará, según Mendel, en un cuarto de los descendientes. Por el contrario, el matrimonio con persona libre de parentesco, por carecer con muchas posibilidades de este gen negativo, hará imposible su manifestación. Si el gen defectuoso es dominante y, por lo tanto, de presentación inevitable, el parentesco tiene relativa importancia, si bien en la práctica es mucho más probable que el gen defectuoso se manifieste plenamente si hay consanguinidad. Cuando el padre y la madre, por ser consanguíneos, llevan ambos el gen dominante, el resultado en el hijo es una enfermedad muy grave o la muerte prematura[221].

Muchos de nosotros somos probablemente heterocigóticos en uno o más genes mutantes patológicos, pero la enfermedad, como decíamos antes, sólo se presenta en homocigóticos, es decir, en individuos que han recibido el gen mutante por duplicado, uno del padre y otro de la madre, ambos sanos, ya que ambos son heterocigóticos. Los heterocigóticos respecto a un gen defectuoso no deben de ser infrecuentes. Expondremos un ejemplo que puede parecer sorprendente: «se calcula que de 10 a 12 millones de personas en los E. E. U. U. llevan el gen de la fibrosis quística, que es autosómico recesivo»[222].
Sin embargo, la incidencia de fibrosis quística viene a ser de sólo 1/2000 nacimientos vivos[222], o de 1/2500[444]. Varía de unas comunidades a otras y son portadores heterocigóticos y por lo tanto, sanos, una de cada cincuenta personas[444] (en Inglaterra).
La posibilidad teórica de que ambos primos hermanos sean heterocigóticos respecto a un gen mutante determinado es de 1 a 8. Similarmente, su descendencia será homocigótica en 1 de cada 16 loci de los genes[223].

En las uniones incestuosas (padre e hija; hermano y hermana), los riesgos teóricos son por lo menos cuatro veces mayores que los de los primos hermanos. Si el padre lleva un gen mutante que cause una enfermedad recesiva en homocigóticos, la posibilidad de que su hija lleve también este gen es de 1 a 2, en lugar de 1 a 8 como en los primos. La descendencia, por lo tanto, será homocigótica en 1 de cada 4 loci de los genes[223].
Hay dos estudios estadísticos que abarcan los 4-6 primeros años de vida de niños procedentes de incestos. El de Cárter[224], del Centro de Investigación de la Clínica Genética, Institute of Child Health de Londres, incluye 13 casos de incestos (seis de padre-hija y siete de hermano-hermana). Los niños han sido estudiados anónimamente, encubriendo su triste origen. Los resultados son los siguientes: tres niños murieron; uno a los 13 meses de fibrosis quística del páncreas; otro, a los 21 meses de degeneración cerebral progresiva con ceguera y el otro, a los 7 años 11 meses, de Tetralogía de Fallot. Las tres enfermedades se consideran autosómicas recesivas, si bien en la última es discutible esta catalogación. De los otros niños, uno es gravemente subnormal y a los 4 años' 9 meses su vocabulario consta *sólo* de unas pocas palabras. Cuatro niños son asimismo subnormales educacionalmente siendo su C. I. (coeficiente intelectual) de 59, 65 y 76. Los otros cinco niños son aparentemente normales.
La serie americana[225] comprende 18 niños (6 de padre-hija y 12 de hermano-hermana), de los cuales han muerto 3, uno a las 6 horas, de causa desconocida; otro a las 15 horas, de un síndrome respiratorio, y otro a los 2 meses, de viremia asociada a una enfermedad
de almacenamiento de glicógeno que, como es sabido, es una enfermedad recesiva. Sólo 8 de los 15 supervivientes se consideran aparentemente normales. De los anormales, uno tiene labio hendido bilateral que, probablemente, no es una enfermedad recesiva; dos son gravemente subnormales y cuatro ligeramente subnormales.

El editorialista médico[223], comentando estas estadísticas, concluye con estas palabras:

«El grado de consanguinidad es parte de la evidencia que debe ser tenida en cuenta en la nueva Ley de Abortos, cuando la madre desea terminar su embarazo por la posibilidad de dar a luz un niño gravemente defectuoso».
No es posible, desde el punto de vista moral, compartir este criterio pero sirve para destacar las trágicas consecuencias de la consanguinidad.
El aumento de mortalidad en la descendencia de consanguíneos no sólo se presenta en los primeros años de vida, sino incluso a lo largo de la juventud[226]. Los efectos genéticos letales pueden presentarse tanto en la niñez como en edades posteriores[220].
Un considerable número de trabajos médicos destaca asimismo que los hijos de consanguíneos
[no incestuosos) adolecen frecuentemente de malformaciones congénitas y de deficiencia mental[226,231,468,469].
Las malformaciones del corazón, por ejemplo (excepto la coartación de la aorta), son de dos a tres veces más frecuentes que en la población general[2 3 2] .«Algunos de estos defectos tienen una base genética establecida, pero otros sonde origen oscuro»[220].
En cuanto a las enfermedades relacionadas con la consanguinidad, los dos cuadros del documentado trabajo de Motuisky y Gartier son suficientemente elocuentes. El parentesco y la precocidad en la maternidad son factores predisponentes incluso de enfermedades tan extraordinariamente raras como la sirenomielia 223, anomalía congénita caracterizada por la fusión de los miembros inferiores, como en las míticas sirenas.
Cuando un niño padece una enfermedad recesiva muy rara, la consanguinidad entre los padres es frecuente, aunque algunas veces la ignoren éstos[234].
En una familia, por ejemplo, en la que 4 hijos padecían la enfermedad de Morquio se pudo averiguar que el padre, de origen ilegítimo, era probablemente hijo de un hermanastro de su mujer[235]. El padre y la madre y los demás familiares no padecían la enfermedad de Morquio.

Ei Matsunaga[236], del Instituto Nacional de Genética de Mishima (Japón) ha estudiado las consecuencias de la consanguinidad en su patria, que adolecía antaño de un índice muy elevado y ha escrito: «Las consecuencias genéticas (de la reducción de matrimonios
consanguíneos) son ventajosas para la sociedad, puesto que los matrimonios entre parientes conllevan para su descendencia un mayor riesgo de enfermedades, de muerte prematura y de anomalías congénitas. El índice de reducción en la mortalidad y morbilidad de la población total depende de la frecuencia de matrimonios consanguíneos... »
La descendencia de matrimonios consanguíneos puede resultar una carga económica para el Estado; «La elevada frecuencia de consanguinidad observada entre los padres de niños afectados de sordera congénita, que requieren cuidados especiales, es un índice del coste personal y social de los matrimonios consanguíneos»[243].

A pesar de todo lo expuesto, es preciso reconocer que la simple aplicación mendeliana respecto a los caracteres recesivos negativos no es suficiente para explicar los efectos funestos de la consanguinidad. Ha de haber forzosamente otros factores. Por otra parte, resulta sorprendente que de los matrimonios entre primos hermanos (nacidos y criados en el mismo lugar) dotados de cualidades intelectuales o físicas brillantes, no salga descendencia que, por lo menos en algunos aspectos, sume características favorables. ¿Por qué sólo se suman los factores negativos y no los positivos?

Podrían caber dos explicaciones:
1.ª Es sabido que la suma de dosis heterocigóticas recesivas puede provocar una auténtica enfermedad o anomalía congénita. Ahora bien, sin llegar a estos extremos, la suma de sistemas enzimáticos sujetos a las mismas influencias negativas ambientales (bien sea por carencia de un elemento nutritivo importante o por la acción de un factor

tóxico) puede ocasionar la producción de sistemas enzimáticos que, sin llegar a ser definidamente patológicos, son, por lo menos, imperfectos. La apreciación clínica de estos defectos es difícil, pero una de sus consecuencias puede ser el bajo nivel intelectual.
2.ª Posiblemente, la riqueza y variedad de sistemas enzimáticos es una característica de vigor y de capacidad intelectual. La descendencia de consanguíneos debe de ser forzosamente pobre enzimáticamente.

Según las teorías de Martín Escayola[237], la influencia del ambiente a lo largo de dos, tres o más generaciones es tan grande que, en las comunidades pequeñas, los individuos, aunque no pertenezcan a las mismas familias, desde el punto de vista biológico pueden considerarse en muchos casos como consanguíneos. Esta visión del problema tiene enorme interés y permite explicar el bajísimo nivel intelectual y social de algunos pueblos encerrados en valles o zonas de acceso difícil. Los matrimonios entre vecinos del mismo pueblo, especialmente en pueblos de pocos habitantes, son eficacísimos para acumular caracteres recesivos patológicos. La extinción de algunas comunidades cerradas, como las reservas de indios de Amazonia, será inevitable si no se corrige la cerradísima endogamia.
El progreso de un país está en razón directa al índice de exogamia (Martín Escayola[237]). En los países más adelantados, tales como los de Europa Occidental y Estados Unidos, la frecuencia de matrimonios entre primos es muy baja. En Inglaterra, por ejemplo, quizás es sólo de alrededor del 2 por mil[234].
Walter Alvarez[238] ha explicado que la consanguinidad es frecuente y el incesto no es raro en las «tribus de pobres» norteamericanas, que agrupan seres con lacras hereditarias, aversión e incapacidad para el trabajo y conducta sexual sin contención. Estas tribus de blancos y mestizos degenerados, los Jukes, los Nams, la Hill Folk, la Win Tribe virginiana, la familia Dack, etc., han conservado cuidadosa e inconscientemente sus defectos genéticos a través de una cerradísima endogamia, con lo cual son ineptos para todo trabajo y toda función social. Los hombres acostumbran a ser estúpidos, alcohólicos, faltos de ambición, en algunos casos agresivos y absurdamente violentos (el temperamento violento suele ser una manifestación de una lacra genética) e irremediablemente pobres (en este caso, el filósofo Spencer tendría razón). Las mujeres se distinguen por su ignorancia y su falta de sentido moral, siendo entre ellas la prostitución y la conducta sexual indiscriminada, corrientes. Tan convincente es el relato del doctor Alvarez que un médico de Nueva York[239], dejando malhumoradamente a un lado «la sofisticada literatura sobre el aconsejamiento genético», manifiesta que, si estas tribus hubieran sido esterilizadas a comienzos del siglo XIX, los impuestos hubieran podido ser mucho más bajos en los Estados Unidos. El expeditivo comunicante termina afirmando que «tal vez no es todavía demasiado tarde para proceder a su esterilización»[239]. (Este médico escribe en 1969).
Es sorprendente la dureza de juicio, así como el terrible sentido práctico, de algunos intelectuales norteamericanos. ¿A quién se le ocurriría en España esterilizar una alegre tribu de calés? (Quede bien sentado, de todas formas, que muchos gitanos son completamente honorables y aptos para desempeñar trabajos de auténtica responsabilidad; realmente no pueden compararse con las tribus de pobres norteamericanas).

* * *

Si algunos primos hermanos que se casan ilusionados, inconsciente y felices, sospecharan las horas amargas que pasarán a la cabecera de las camas de sus hijos aquejados de enfermedades raras, sumidos en la más profunda tristeza que puede sentir el hombre, acaso no dieran el arriesgado paso.
(Cuando los primos hermanos se han criado en climas diferentes, no es aplicable cuanto hemos expuesto. Por el contrario, pueden tener una excelente descendencia. Sin

embargo, debemos advertir que no contamos con pruebas estadísticas).

ENFERMEDADES RECESIVAS Y CONSANGUINIDAD.El riesgo relativo se aproxima estrechamente al porcentaje de consanguinidad (de Motuisky y Gartier 220)

ENFERMEDAD	**PORCENTAJE DE MATRIMONIOS DE PRIMOS HERMANOS ENTRE LOS PADRES**	Referencias
Albinismo	18-24	
Idiocia amaurótica infantil	27-53	
Idiocia amaurótica juvenil	15	
Ictiosis congénita	30-40	
Xeroderma pigmentosa	20-24	
Fenilcetonuria	5-14	
Ataxia de Friedreich	10	
Gargolismo	5	
Sordomudez	33	
Enfermedad de Wilson	38	Véanse en 220
Afibrinogenemia congénita	33	
Alcaptonuria	24-25	
Cistinuria	15-25	
Fibrosis quística	0,4	
Galactosemia	9-24	
Daltonismo	11-21	
Microcefalia	26	
Hiperplasia adrenal	2	
Heredorretinopatia congénita	16	

Enfermedades recesivas en las que han sido implicadas asociaciones con consanguidad (adaptado de Motuisky y Gartier220).
Fructosuria.
Pentosuria.
Displegia cerebral.
Porfiria eritropoyética.
Enfermedad de Hageman.
Deficiencia de Ac-globulina.
Metahemoglobinemia (tipo enzimático).
Deficiencia de SPCA.
Deficiencia del factor de Stuart.
Enfermedad de Hartnup.
Enfermedad de almacenamiento de glicógeno (todos los tipos).

Cretinismo familiar,
Ictericia congénita no hemolítica con kernicterus.
Hipofosfatasia.
Síndrome de Fanconi.
Enfermedad de Niemann-Pick.
Anemia de Fanconi.
Enfermedad de Gaucher.
Hiperlipemia esencial (forma grave).
Hemocromatosis juvenil.
Pseudoxantoma elástico.
Heredopatía atáctica polineuritiforme (síndrome de Refsum).
Retinitis pigmentosa (forma recesiva).
Síndrome de Kartagener.
Síndrome de Riley-Day.
Sirenomielia.

X. HERENCIA, INTELIGENCIA Y GENIALIDAD

En las primeras revistas mundiales de Medicina, cuyas citas y transcripciones constituyen el principal mérito de este trabajo, se ha acumulado una inmensa bibliografía acerca de las relaciones entre alteraciones cromosómicas y enfermedad, pero ni una sola comunicación ha tratado de establecer relación alguna entre cualidades positivas, tales como inteligencia, fortaleza, resistencia, equilibrio mental, etc. y morfología cromosómica, posiblemente porque se presupone que en estos casos debe de ser ésta absolutamente normal.
Sería interesante poder estudiar los cariotipos de niños y adultos superdotados, siempre, claro está, que la validez de los sistemas psicotécnicos que los han situado en esta clasificación no pueda ser puesta en entredicho, lo cual ya empieza por ser discutible.
La percepción de diferencias cromosómicas se irá tornando más sutil con la experiencia, especialmente cuando se aplique en gran escala el microscopio electrónico (a pesar de que éste «ha fracasado de modo particular en revelar estructuras ordenadas en los cromosomas»[487]) y se llegarán a advertir diferencias ínfimas no observables con las actuales técnicas citogenéticas, pero que seguramente no pasarán más allá de ser reflejos de meras diferenciaciones anatómico-fisiológicas. No es fácil, sin embargo, el análisis de los cariotipos. El concepto establecido por Painter, en 1923, de que el número de cromosomas humanos era de 48 ha prevalecido erróneamente durante más de treinta años[253].
Esto da idea de las dificultades del análisis cromosómico. El número real de cromosomas (46, 44 autosomas y 2 cromosomas sexuales) fue establecido por Tjio y Levan[254] en Suecia, en 1956, utilizando los cultivos de tejidos de pulmón fetal. Ford y Hamerton[255], el mismo año e independientemente, obtuvieron igual número de cromosomas, partiendo de células meyóticas obtenidas de una biopsia testicular.
Lo más lógico es suponer que el individuo inteligente disfruta de buenos sistemas enzimáticos, de una buena fisiología y un buen soporte anatómico y que su rendimiento cerebral está condicionado exclusivamente a su libre albedrío, a su fuerza de voluntad y autodisciplina, sin posibilidad, por lo tanto, de reflejarse en ninguna manifestación cromosómica extraordinaria, por lo menos desde el punto de vista morfológico. Ello no va en contra de la afirmación del profesor Pedro Pons en su discurso de ingreso en la Real de Medicina, «el genio es una cuestión de cromosomas». Los cromosomas contienen los genes y cada gen, como hemos dicho anteriormente, es responsable de una enzima. Cuanto más

perfectos sean los genes responsables de la inteligencia, tanto mejores sistemas enzimáticos podrán producir.
La morfología de los cromosomas en relación con el superdotado no ha despertado demasiado interés. El entusiasmo de algunos anatomistas de hace medio siglo por las circunvoluciones cerebrales y sus manifestaciones en los genios no se ha repetido en los genetistas actuales, más cautos, más escépticos y con escasa propensión a arrebatos líricos, inadecuados en una época tan tecnificada.

El genio debe de tener un cariotipo normalísimo. Casi todas las anomalías del genotipo tienen consecuencias claramente patológicas. Parece ya bastante claro que un cromosoma Y extra produce en el individuo conducta antisocial; es elevado el coeficiente relativo de inadaptados sociales, criminales y agresores sexuales con constitución cromosómica XYY[257, 266, 315, 323, 329]. También se dan entre ellos los psicópatas incendiarios[266].
El cromosoma Y de más no se transmite a la descendencia, si bien puede afectarla de alguna manara[330]. En varones con cromatina sexual positiva se presenta también conducta antisocial[426, 434, 436].
Las constituciones XXY (síndrome de Klinefelter), XXX[267], XXXY y XXYY[314, 316, 463, 464], suelen ir acompañadas de subnormalidad mental. En las excepcionalmente raras XXXXY[497] y XXXX, la deficiencia mental es muy grave[256]. También el síndrome de Turner (XO, es decir, mujeres con un solo cromosoma sexual) puede ir acompañado, además de múltiples anomalías, de déficit mental,[484], aunque sea de grado ligero.

El profesor Polani ha expuesto la posibilidad de que el efecto de las anomalías de los cromosomas sexuales sobre la inteligencia estuviera relacionado bastante más con los "cromosomas completos" que con determinados genes específicos, lo cual pudiera ser atribuido al contenido de heterocromatina[256]. La función de ésta es desconocida pero parece relacionada con características cuantitativas de las células,

En cuanto a las anomalías autosómicas, la única común compatible con la vida es la trisomía 21 (síndrome de Down o mongolismo[324]) que, como es sabido, va acompañada de retraso mental. Otras anomalías autosómicas relativamente comunes son la trisomía E o del cromosoma 18 (síndrome de Edwards[325]) y la trisomía D o del cromosoma 13 (síndrome de Patau[326]), con frecuencias de 0.5 y 0.1 por mil recién nacidos vivos respectivamente[268], pero los niños afectados raramente sobreviven la infancia[269]. El síndrome de Down se presenta en 1/600 nacimientos vivos, o sea, en un 0.15%[151].
Las deleciones en el grupo cromosómico B (cromosomas 4 y 5) ocasionan siempre retraso mental, pero el 50% de niños afectados mueren en los primeros años[272, 275]. Un nuevo síndrome asociado a parcial deleción de la rama corta del cromosoma núm. 4 se acompaña también de retardo mental, así como de graves anomalías[276].
Las anomalías de los cromosomas sexuales son relativamente frecuentes, 1 por cada 500 nacimientos. No todas se manifiestan como abiertamente patológicas. El genotipo XXX, con una frecuencia de casi 1 por mil niñas, causa poca incapacidad física, si bien la inteligencia
se halla en general disminuida[269]. En las subnormales, este genotipo se presenta cinco veces más que en las normales[269]. En general, puede decirse que un cromosoma X extra aumenta considerablemente la posibilidad de enfermedades mentales[425] y subnormalidad[270], mientras que un cromosoma Y de más, está relacionado con la talla elevada,
baja inteligencia y necesidad de internamiento en una institución[271, 328] (cárcel, manicomio, etc.). Sin embargo, no parece admisible aceptar que la criminalidad de algunos individuos esté causada absolutamente por sus anomalías cromosómicas, como han pretendido algunos autores[277, 485] puesto que han sido descritos casos con genotipos XYY y XXYY de conducta normal[278, 280, 486].

Crew[233] ha expuesto, apoyándose en anteriores comunicaciones[505, 506], la posibilidad de fecundación artificial con semen de genios y hombres extraordinarios, viendo en ella un sistema de mejoramiento importante, si bien reconoce que «aún no ha llegado el tiempo de su aplicación». La producción de «niños de laboratorio», desde hace años ya relativamente común, repugna al sentido ético más elemental. Pero, además, está por demostrar que los hijos de genios hereden las cualidades paternas, del mismo modo que tampoco está claro que los hijos de gentes humildísimas tengan que adolecer de las mismas privaciones intelectuales que sus padres. Casi todos los genios son de origen campesino —como han observado Taine y Unamuno—, muchos de ellos, hijos o nietos de auténticos palurdos analfabetos. El más culto escritor de Francia, Montaigne, según Escalígero, era hijo de un vendedor de arenques. Entre los modernos, Péguy se envanece de que su abuela no sabía leer. Son muchos los genios que, en sus momentos de sinceridad, han hablado de la modestia de su cuna. De los obreros de las grandes ciudades, sin embargo, es difícil que salgan genios, por la tremenda influencia negativa de las grandes agrupaciones industriales.

Marañón[284] cree que los genios se producen en un ambiente familiar desequilibrado e inseguro: «El genio, casi sin excepción, nace en ambientes hostiles y duros; no rara vez de padres mal avenidos, creciendo entre acritudes y dolores». «En los ambientes familiares felices y sin obstáculos se producen tal vez hijos buenos, útiles, de rendimiento medio excelente, pero no, por lo común, hombres de personalidad genial».

Somerset Maugham[285], tan poco propenso a sublimaciones y lirismos retóricos, creía, sin embargo, que «el genio es el talento provisto de ideales».

Ramón y Cajal[286] considera que la virtualidad genial es casi siempre especialista. «Constituye algo así como el efecto de un lóbulo sobreañadido que, al nutrirse egoísticamente, atrofia los demás centros encefálicos». Es decir, que casi todos los talentos superiores adolecen de lagunas mentales: «matemáticos insignes que discurren como ostras sobre asuntos de filosofía o de política; pintores eminentes embarazados para escribir una carta discreta; notables oradores limpios de sentido común», etc.

El aspecto anatomo-fisiológico es básico para nuestro Nobel: «No afirmaré con Max Nordau que el genio constituye especie humana nueva, pero sí que posee parcial o totalmente un encéfalo más fino y sutilmente organizado, es decir, dotado de vías de asociación más complejas y copiosas que las del tipo humano corriente.» «Como posible factor del superior rendimiento intelectual del genio, no debe olvidarse la excelencia de la composición química neuronal o de sus elementos anejos, ¿neuroglia?».

Donde Cajal habla de «composición química neuronal» se hablaría hoy de sistemas enzimáticos cerebrales.

No es posible, por lo tanto, lanzarse alegremente por el camino de la psicología y de la psiquiatría para definir el genio, tal como viene haciendo la escuela froidiana. Freud consideraba al escritor como un neurótico utilitarista que sublimaba sus crisis mediante la actividad creadora (Darío Fernández Florez[287]). No vale la pena proseguir por este lado, acumulando afirmaciones más o menos sorprendentes, pero gratuitas e indemostrables, como tantas funambulescas piruetas froidianas. En realidad, es posible hallar neuróticos extraordinariamente inteligentes y neuróticos extraordinariamente majaderos. La neurosis, por sí sola, no parece definir ninguna característica intelectual. Pero la indemostrabilidad de una teoría no es nunca obstáculo para su propagación.

Cajal[286], desapasionado y realista, emitió un juicio de lógica aplastante: «Los entendimientos abúlicos y las medianías estudiosas suelen vengarse del genio considerándolo como un caso patológico. He aquí un consuelo fácil y barato».

«Concedo, sin embargo, que muchos altísimos ingenios y aún talentos esclarecidos cayeron temporal o definitivamente en las tinieblas de la enajenación. Pero, ¿se ha analizado

bien el influjo que en la génesis del desequilibrio mental tuvieron el sobretrabajo agotador, el abuso de los excitantes, la vehemencia irrefrenable de las pasiones y —por qué no decirlo— los efectos de la spirocheta de la avariosis, responsable, según es notorio, de la parálisis general? ¿Qué Lais o Aspasia no trató, por vanidad o reclamo, de uncir a su carro triunfal a algún príncipe del arte, de la filosofía o de la ciencia?».

El abuso de los excitantes, dice Cajal. ¿Quién no recuerda a Quincey o a Baudelaire con sus paraísos artificiales, al pauvre Lelian víctima del enloquecedor ajenjo y al formidable Rubén Darío emborrachándose —según cuenta José Plá— con ferroquina de las farmacias cuando se negaban a venderle alcohol en las tabernas?

«La suprema labor mental exige dos condiciones: buena máquina pensante y dotación copiosa de carbón (la voluntad). Desgraciadamente, no coinciden siempre en los hombres superiores; unos disponen de buena máquina y de combustible deficiente y otros poseen copioso combustible y máquina de munición» (Cajal[286]).

¿Que el genio tiene a veces sus rarezas, su temperamento apasionado, su vehemencia insoportable, su falta de caridad y de pequeñas cualidades humanas?

Muy bien, pero todo ello no define una neurosis.

«No hay hombre grande sin virtud» dijo Joseph Chenier oponiéndose al homenaje a Mirabeau. Y Ortega[288] añade que lo que no hay es hombre grande con virtud, por lo menos con pequeña virtud, con las pequeñas virtudes de los pequeños burgueses.

El mismo Cajal[286] reconoció que «el genio suele ser solamente generoso y tratable encerrado en la cárcel del libro», si bien admitió que hay consoladoras excepciones.

Don Miguel de Unamuno no debía de ser una de estas consoladoras excepciones. Aludió a Ortega tildándole de «papanatas» y Ortega correspondió a esta flor motejándole de «energúmeno»[289]. De don Miguel se cuenta que, por su dureza de trato con un pobre maestro de escuela expedientado y por su insensibilidad a las desesperadas súplicas, fue la causa del suicidio del pobre peticionario en la calle, a los pocos minutos de la penosa entrevista[289]. Resulta aventurado, sin embargo, calificar a Unamuno de neurótico.

Goethe —apodado el Júpiter de Weimar por Menéndez y Pelayo— produjo una primera impresión muy desfavorable a Schiller: «Estar a menudo con Goethe me haría desgraciado; no tiene un momento de efusión ni con sus más íntimos amigos», «...es un egoísta de insólitas dimensiones»[290].

Estos ejemplos son frecuentes en los genios.

* * *

El soporte orgánico es decisivo. Sin un buen encéfalo, no hay genio posible. No sólo tienen importancia, en el niño, los daños estructurales ocasionados, por ejemplo, por una hemorragia cerebral, sino también los producidos por un estado de desnutrición cerebral.

En el síndrome de nutrición defectuosa intrauterina[291, 292] los bebés pueden presentar secuelas neurológicas, tales como deficiencias intelectuales y parálisis cerebral. En cuanto a los efectos de trastornos nutritivos agudos, baste recordar el síndrome de hipoglucemia neonatal en el que, cuando la glucemia desciende a menos de 20 mg. por 100 mi. durante cierto tiempo, puede sobrevenir la muerte o el deterioro cerebral irreparable[293]. Tanto la anoxia como la hipoglucemia son causas importantes de la parálisis cerebral en recién nacidos[294].

El profesor Windle[295] ha descubierto un constante y preciso tipo de daño cerebral tras la asfixia y resucitación del niño en el nacimiento. Esta sofocación es una frecuente causa de retardo mental y parálisis cerebral. La importante comunicación de Windie ha merecido el Premio Albert Lasker 1968, otorgado conjuntamente a los premios Nobel Nirenberg y Khorana y al Dr. Gibbon.

«La asfixia en el nacimiento —dice Windle[295]— fue considerada hace más de un siglo como causa de defectos neurológicos en los niños, pero hoy en día no se la contempla

seriamente como un agente etiológico primordial».
Los experimentos que ha llevado a cabo en monos han demostrado incuestionablemente que una asfixia de más de siete minutos de duración invariablemente produce síntomas neurológicos, al menos transitorios, y daño cerebral permanente.
«He podido comprobar —concluye Windie— la importancia de realizar el máximo esfuerzo buscando la solución a un problema médico muy real: asegurar a cada niño el derecho de nacer sin ser dañado. No debemos tolerar la presente situación en la que al menos medio millón de niños con deterioro cerebral nacen en este país cada año. Debe cundir la alarma».

Daily et al.[296] han sugerido también que la apnea seguida de bradicardia, cianosis, hipotonía y estado de inconsciencia en bebés prematuros puede ocasionar deterioro cerebral. Bacola et al.[297,298] habían advertido anteriormente, también en prematuros, que la hipoxia secundaria a apnea puede constituir una causa importante de daños en el sistema nervioso central.
En cuanto a la presentación de parálisis cerebral y retardo mental en niños nacidos de parto no cianótico y sin complicaciones, puede estar ocasionada por daño fetal durante el embarazo, producido por enfermedades maternas y placentarias, puntos de compresión del cordón umbilical, separación prematura, placenta previa e infartos placentarios[437].
Realmente, el problema tiene un tremendo alcance social puesto que se calcula que hay en E.E. U.U. no menos de medio millón de víctimas de la parálisis cerebral y quizás seis millones de retrasados mentales. Cada hora nace un niño con parálisis cerebral y cada cinco minutos, uno con retraso mental[299].
Recuérdese asimismo que la consecuencia patológica más importante de la fenilcetonuria, la subnormalidad mental, es irreversible porque el transtorno metabólico interfiere con la formación del cerebro del niño, precisamente en el momento más influíble, en los dos primeros meses de vida. A los 4 años, cuando el cerebro ya está desarrollado, es posible interrumpir la dieta baja en fenilalanina sin riesgo de ulterior daño cerebral[300].
Dobbing[301] ha demostrado que en las últimas semanas de gestación la nutrición adecuada constituye un factor crítico en el desarrollo normal del cerebro.

Es importante el trabajo de Winick[302] acerca de la desnutrición y el desarrollo del cerebro, del que entresacamos los siguientes párrafos: «Aproximadamente, una mitad de la población del mundo ha sobrevivido un período da privación nutritiva grave durante la niñez. En los momentos actuales, más de 300 millones de niños en todo el mundo están sufriendo de diversos grados de desnutrición". «... los cambios físicos y químicos en el cerebro y los estudios de ácido nucleico y contenido proteínico señalan a la desnutrición como el agente casual». «... los primeros seis meses de vida constituyen el período crítico». Los estados graves de desnutrición llevan aparejado con frecuencia retraso mental. «Tanto los datos de la experimentación en animales como de la observación en el ser humano demuestran muy definidamente que, cuanto más temprana es la desnutrición,
más graves y permanentes son los efectos cerebrales». «... después de la infancia, el cerebro es mucho más resistente a los efectos de la desnutrición». Winick recomienda la lactancia materna.
En otro trabajo, Winick y Rosso[303] estudian el aumento de la circunferencia de la cabeza como medida del crecimiento cerebral, advirtiendo que durante la desnutrición grave, el índice normal de aumento de la cabeza se halla reducido. Análogamente, hay una reducción del aumento normal del peso del cerebro, contenido proteínico y ADN.
La lactancia materna posiblemente tenga una considerable importancia. Osborn[304] ha advertido que los niños alimentados con leches artificiales, al llegar a la adolescencia, presentan
anormalidades arteriales con mucha mayor frecuencia que los que fueron alimentados

al pecho materno, por lo menos durante dos meses. La alimentación del lactante continúa siendo un problema debatido, pero la lactancia materna es siempre absolutamente aconsejable.

Las características de robustez del encéfalo vienen condicionadas por una suma de factores hereditarios difíciles de establecer. En cuanto a la manifestación del genio, es decir, en lo que atañe a la realización de las posibilidades de un espléndido cerebro, ya es harina de otro costal y depende de una multitud de factores educacionales y ambientales, tales como los apuntados por Marañón, entre otros muchos.
Sólo a través de un largo y penoso esfuerzo cristaliza el genio, si bien una de sus características es la temprana madurez técnica, lo cual se advierte palmariamente en los genios de las Artes.
«En la literatura no hay sino bueyes. Los genios son los más grandes, los que penan dieciocho horas diarias de una manera infatigable. La gloria es un esfuerzo constante». ÍJules Renard[305]).
Cuvier ha dicho que el genio no es sino el esfuerzo de una inteligencia clara y Stendhal ha asegurado que no hay más que desearlo para ser genial. A Guy de Maupassant, que se espantaba de tanta paciencia le advirtió Flaubert: «Has olvidado que, según el mismo Chateaubriand, el talento no es sino una larga paciencia» (Gómez Carrillo[306]).
Cajal atribuye esta misma definición a Buffon. El mismo Flaubert, en una carta a E. de Goncourt le decía: «Me levanto a las doce del día y me acuesto a las tres de la madrugada. Apenas si veo la luz del sol, cosa odiosa en invierno. Ya no sé distinguir los días de la semana».

¿Qué puede hacerse para que la descendencia tenga robustos cerebros? Lo mismo, posiblemente, que para que tenga una constitución sana, un fuerte corazón y unos músculos resistentes. No nos referimos al deporte, necesario, pero que practicado con exceso infantiliza y trivializa. (Nada más triste que situar el centro del universo en un campo de fútbol o en el mejoramiento de una marca). Nos referimos a la conclusión básica de este trabajo, expuesta más adelante.
De momento, sólo pretendemos dejar bien sentado que un cerebro enfermo o con una lesión, difícilmente puede producir obras geniales si bien, como siempre, hay excepciones.
No podemos dejar de recordar el documentado estudio de Karl Jaspers[307] «Genio y locura», «Ensayo patográfico comparativo sobre Strindberg, van Gogh, Swedenborg y Holderlin», en el que, aparte de llamar histérica a nuestra Santa Teresa, lo cual constituye una indiscutible burrada (Azorín[308] la llamó «gran penetradora de almas»), hay apreciaciones admirables, aunque corroídas por la eterna duda jaspersiana. El mismo filósofo, y en aparente contradicción con su estudio, afirma que «a lo largo de todas mis lecturas no he tropezado ni con un solo caso en que coincidieran, en un mismo individuo, la esquizofrenia y una relevante personalidad»[307].
Desde el punto de vista genético se considera la inteligencia de herencia multifactorial, es decir, determinada por una multitud de genes, como sucede con otras características: peso, altura y presión sanguínea. Los genetistas no pueden decir más.
En diversas ocasiones, y en este mismo trabajo, hemos rendido tributo a la perspicacia clínica del doctor Walter Alvarez. Sin embargo, debemos reconocer que en un editorial[309] expone conceptos acerca de la heredabilidad del genio un tanto discutibles.

Comenta el libro de Sir Francis Galton acerca del genio hereditario, en el que este científico expone la teoría de que la mayoría de prohombres ingleses proceden de unas pocas familias, como si éstas tuvieran el privilegio de acaparar los genes de la superioridad intelectual. Realmente, más bien sucede todo lo contrario y Álvarez lo rebate con ejemplos elocuentes. Pero después prosigue así: «Uno puede refutar la idea moderna

de que los hijos de hombres eminentes alcanzan también la eminencia, simplemente observando
que, por lo común, la brillantez de ¡a descendencia desaparece a las tres o cuatro
generaciones». (Exacta observación: la brillantez se pierde por lo común a la tercera generación
y la cuarta es ya completamente adocenada). Y se pregunta Álvarez: «¿Por qué
sucede esto? Según la teoría de los behavioristas, que lo supeditan todo a las ventajas,
una familia famosa debería alcanzar más fama con cada generación, pero normalmente
los biznietos son casi desconocidos. ¿Por qué? Quizá porque los hijos y nietos escogen
sus esposas no por su inteligencia, sino por su buen parecido o tal vez para obtener un
buen lugar en el «smart set» (clase distinguida). Y más adelante añade: «¡Cuan maravillosamente
se enriquecería nuestra civilización si los descendientes de los genios pudieran
ser inducidos a matrimoniar buscando las cualidades intelectuales y no el mero
atractivo físico!»
No es posible estar de acuerdo con esto. Adoptando aires cyranescos y afectados,
con mi desdichada galantería habitual, rompo una lanza por el caletre de las hermosas
y me carcajeo de los refranes creados por las feas y los resentidos. Hay feas insoportablemente
estúpidas y bellas admirables en todos los conceptos. La fealdad puede ser
una manifestación de un defecto genético y la hermosura, una expresión de un perfecto
equilibrio enzimático. (Ya dijo el barón de Feuchtersieben[310] que la belleza es el reflejo
de la salud; antiguo y perenne concepto). ¡Al diablo los lugares comunes!
Montaigne[311], a pesar de que confiesa que su estatura «está un poco por bajo de
la mediana», no tiene empacho en mostrar su preocupación por la gallardía y hermosura,
aun masculinas, con los testimonios de los filósofos antiguos: «Los hombres bajos, dice
Aristóteles, son lindos (!) pero no son hermosos (soy incapaz de distinguir entre tales
sutilezas); y en la estatura se conoce la grandeza del alma, como la belleza en un cuerpo
grande y elevado». Por su parte, Platón, «con la templanza y la fortaleza desea la hermosura
en los conservadores de su república». «Las demás hermosuras, —concluye el
gran erudito francés—, son para las mujeres; sólo la de la estatura es para los hombres».
Montaigne sentencia como si de cada quisque dependiera ser alto o bajo y bien trabado
de miembros o flojo de coyunturas. Pero, con sonrisas o sin ellas, uno no puede evitar
pensar que «la eterna e irreprimible lozanía de los clásicos» (Ezra Pound[312]) es una de
las pocas cosas verdaderamente claras, más claras, desde luego, que mis especulaciones
bioquímicas.

XI. ACONSEJAMIENTO GENÉTICO

«Los padres enfermos de enfermedades transmisibles no pueden tener hijos, y se
les debe decir con toda claridad. Es mejor que sufran ellos un momento con tal de que
sus hijos no sufran toda la vida. No importa ser crueles para evitar otras crueldades. Si
la compasión puede, a veces, ser un crimen, es éste el caso en que tiene su máxima
exactitud la sentencia. Todas las razones que los filósofos sentimentales de bulevar han
acumulado contra esta imposición de la ciencia son pretextos egoístas para justificar
pecados de lesa Humanidad. El enfermo debe curarse antes de ser padre, y si no se
puede curar, no debe ser padre nunca»[331].
Marañón escribió este párrafo hacia 1930, cuando la sífilis todavía azotaba duramente
el mundo y tal vez esta idea la tuviera in mente. (Por supuesto que el Ilustre clínico sabía
que el niño con sífilis congénita no sufre una afección determinada genéticamente, sino
que es en realidad un superviviente de una grave agresión durante la vida embrionaria,
suficientemente severa como para dañarle, pero no lo bastante como para matarle[240]. Pero
a efectos de necesidad de curación de los padres, viene a ser lo mismo).

En este apartado trataremos sólo de las enfermedades propiamente genéticas, no de las malformaciones ocasionadas en el feto por enfermedades no heredables de la madre, como la infección sifilítica anteriormente citada.
El consejo del genetista puede ser extremadamente valioso en casos determinados, hasta el extremo de poder evitar verdaderas tragedias familiares.

El riesgo de recurrencia en un nuevo niño, perteneciente a una familia en la que ya se ha dado un caso de anomalía o enfermedad congénita «puede fijarse con gran precisión cuando se trata de un tipo hereditario monofactorial de manifestación regular. Este riesgo es del 50% cuando se trata de una enfermedad dominante: del 25% cuando se trata de una enfermedad recesiva ligada al sexo (si la portadora es la mujer); del 25% también cuando se refiere a una enfermedad recesiva autosómica»[332]. Esta norma mendeliana, muy cierta en teoría, no se cumple —afortunadamente— casi nunca en la práctica, por lo menos, en la transmisión hereditaria de las enfermedades.
«Las afecciones más comunes resultan de una combinación de causas genéticas y ambientales. La futura tarea de la medicina preventiva consistirá en la identificación de aquellos individuos con riesgo genético para protegerlos de los factores ambientales que pueden desencadenar su dolencia[333]». «Pocas enfermedades y malformaciones son determinadas de modo genético exclusivamente y pocas son determinadas también de modo exclusivo por el ambiente. La etiología genética puede ser la más importante (mongolismo, fibrosis quística, poliposis intestinal, hemofilia clase B), pero la interacción del conjunto genético del paciente con el ambiente puede alterar ampliamente la penetración y la expresividad. No hay dos personas fenotípicamente exactas, ni siquiera aquéllas con idéntica constitución genética (gemelos monocigóticos); de aquí que la variación fenotípica entre pacientes afectos de la misma enfermedad sea la regla en vez de la excepción»[334].

Parte superior: Preparación intacta de metafase de un hombre normal con 46 cromosomas
Parte inferior : Cariotipo de este hombre. Los cromosomas ordenados en siete grupos de cromosomas similares morfológicamente cromosoma X se halla incluido con los del grupo C, de los que no puede distinguirse. El cromosoma Y, en esta célula, es aproximadamente del tamaño de los del grupo G, pero puede ser diferenciado de ellos por el tamaño del brazo corto.

De Rowley

Estos párrafos revelan el desconcierto del genetista y del internista ante la transmisión de los fenómenos hereditarios. La conclusión que emerge de una considerable experiencia se va delimitando: las influencias hereditarias negativas pueden ser ampliamente modificadas, atenuadas e incluso abolidas por un determinado ambiente. La aplicación de las leyes de Mendel y de cualquier cálculo genético carece, en algunos casos, totalmente de validez. ¿Qué factores ambientales pueden modificar los estigmas hereditarios? Nuestras viejas amigas las enzimas, con su exquisita sensibilidad y su extraordinario sentido de adaptación, acaso tengan la respuesta.

* * *

Stevenson y Davidson[335] han resumido sus experiencias y las de otros colegas en el estudio genético de 1064 familias. El interés de los internistas y especialistas por e)

informe genético, y la amplitud del campo, desbordan las posibilidades del mayor laboratorio. Y, sin embargo, como decíamos antes, la interpretación de los análisis no permite un cálculo muy seguro. En algunos casos, la estimación del riesgo puede ser muy simple y en otros, extremadamente dificultosa. Sólo en una minoría de casos puede estimarse el riesgo por el cálculo mendeliano; la mayoría de veces el cálculo debe ser empírico, basado en las experiencias acumuladas o en los datos publicados. Evidentemente, estamos todavía en los comienzos de la genética clínica y no puede exigirse precisión a una ciencia que se inicia. "Los padres de un niño con enfermedad de Werdnig-Hoffmann fueron vistos en cuatro ocasiones y se les informó de que la posibilidad de tener otro niño enfermo era de 1 a 4 (es decir, muy elevada). Un año más tarde, comparecieron con un hermoso y sano bebé y, con aire triunfal, nos dijeron que a la vista estaba nuestro error»[335]. Pero, contrariamente a estos felices fracasos de previsión genética, no han faltado ocasiones en que el optimismo resultaba injustificado y el riesgo era superior al previsto[335]. A pesar de ello, «el problema de las peticiones de análisis cromosómico en este país (Inglaterra) se está volviendo cada vez más agudo»[335]. En los momentos actuales, es ya una creencia generalizada que «el estudio de los cromosomas humanos es una parte esencial en la investigación de un número de trastornos y juego un papel confirmatorio en el estudio de otros[336], así como que «los estudios citogenéticos han venido a ser una parte importante de la investigación de pacientes con anomalías congénitas acompañadas o no de retraso mental»[337].

Las técnicas de preparación del material para análisis cromosómico y del modo de efectuar éste han sido descritas con todo detalle[151, 336, 338] incluyendo el envío de plasma por correo (con un máximo de 4 días en el viaje) para poder efectuar el análisis cromosómico sin desplazarse del medio rural[337].

En cuanto al consejero genético debe contar con facilidades para hacer análisis especiales, tales como determinaciones de cromatina sexual, exámenes cromosómicos, grupos sanguíneos y para una diversidad de análisis bioquímicos. La clínica del aconsejamiento genético debe estar en un hospital[339]. Un investigador[340] ha descrito una técnica relativamente económica de obtener microfotografías cromosómicas instantáneas usando película Polaroid y otro[341] ha explicado una técnica de tinción de cromosomas que sólo requiere dos minutos. Otro autor[465] ha expuesto un micrométodo cromosómico rápido para hacer cariotipos de niños, utilizando una cantidad mínima de sangre.

Pero la diferenciación y catalogación de los cromosomas (cariotipo) no son fáciles y requieren una muy considerable experiencia.

* * *

Es posible que pronto los médicos deban enfrentarse con un desagradable fenómeno. Cuando los temibles periodistas aficionados a la divulgación médico-científica se lancen a campañas sensacionalistas acerca del aconsejamiento genético, el hombre de la calle puede pasar, de una total ignorancia, a un entusiasmo y fervor exagerados. Habrá histéricos de los cromosomas que acosarán a su infeliz médico con preguntas para las cuales la ciencia no tendrá todavía una respuesta. En muchos matrimonios, las recriminaciones del cónyuge sano al otro, presunto portador del gen defectuoso, llegarán a una extrema crueldad, que conducirá a la desunión o al naufragio matrimonial.

Lynch y colabs.[342] escribían ya en 1964: «Las recientes investigaciones en genética médica han demostrado claramente la etiología hereditaria de innumerables enfermedades. Interés e inquietud fuera de lo común han sido puestos en los factores genéticos de la enfermedad por los médicos y, a su vez, por los pacientes y sus familias. En muchas de éstas, la preocupación llega a proporciones catastróficas (sic), con ansiedad, acusaciones mal dirigidas, hostilidad, rechazo sexual e incluso destrucción de la familia».

Este aspecto de la mezquindad inevitable de la conducta humana es muy delicado y el médico de familia deberá tenerlo siempre en cuenta.

Esfados que determinaron el informe genético de1064 familias
(Extractado de Stevenson y Davison335)

A.-Enfermedades rnonogénicas, 279.
(Errores congénitos del metabolismo, defectos del tejido conectivo, defectos esqueléticos generales y locales, trastornos musculares, discrasias sanguíneas, defectos de coagulación, feminización testicular, etc. etc.)

B.- Anomalías en las que la naturaleza de la causa genética era menos clara, 180.
(Anomalías oculares, de la piel, pelo y dientes), Enfermedades mentales, sordera, tumores malignos familiares, epilepsia, síndromes (probablemente muchos debidos a un solo gen), etc.

C.- Malformaciones congénitas morfológicas importantes, 222. (Que afectaban los sistemas esqueléticos, urinario y gastrointestinal; labios y paladar; sistema cardiovascular; sistema nervioso central, muchos sistemas (malformaciones múltiples).

D.- Abortos recurrentes, molas hidatiformes, etc., 19.

E.- Anomalías cromosómicas, 204.

a) Anomalías autosómicas.
Síndrome de Down (en la mayoría de casos, 92, con trisomía 21; algunos mongólicos habían muerto). Trisomía E, Ausencia de la rama corta del cromosoma núm. 5, síndrome «Cri-du-Chat» o del maullido, trisomía del grupo C, Traslocación A/C, etc.

b) Anomalías de los cromosomas sexuales.
Hembras fenotípicas
(Síndrome de Turner; XXX; XXXX y mosaico XX/XXX; otros mosaicos).
Varones fenotípicos
Síndrome de Klinefelter (XXY, mosaico XY/XXY); XXXXY; Mosaico XX/XXY/XXYYY; XXYY; XYY.

F.- Anormalidades de desarrollo sexual con dotación cromosómica normal, 105.
(Pseudohermafroditismo masculino y femenino, hipospadias, hipogonadismo, azoospermia, oligospermia, amenorrea, etc.)

G.- Varios, 55.
(Matrimonios consanguíneos, prole de incesto, adopciones, etc.)

Esterilización eugenésica

La comisión de la Asociación de Neurología Americana para la Investigación de la Esterilización Eugenésica hace ya más de treinta años condenó, apoyándose en razonamientos
médicos y morales, cualquier plan amplio de esterilización quirúrgica eugenésica, pero sin embargo, recomendó tal medida en ciertos casos6:

1.-Corea de Huntington, Atrofia óptica hereditaria, Ataxia de Friedreich familiar, así como otras enfermedades incapacitantes degenerativas reconocidas como hereditarias.
2. -Debilidad mental de tipo familiar.
3.-Dementia praecox (esquizofrenia).
4.- Psicosis maníacodepresiva.
5.- Epilepsia.

Cada una de estas categorías lleva sus propias especificaciones.
No podemos estar de acuerdo con ningún programa de esterilización, pero la clasificación transcrita pueden servir de orientación en el aconsejamiento genético.
Como decíamos en el capítulo 1.°, la primera ley de esterilización data de 1757 (Suecia).
En muchos estados americanos han sido promulgadas leyes eugenésicas, con reglamentaciones
variadas. Por ejemplo, en Washington no se permite casarse a un epiléptico
si no es con una mujer mayor de 45 años. «La provincia de Alberta, en el Canadá,
imitó a los Estados Unidos en 1928 y la Columbia británica en 1933. En Europa, aparte
de Suecia, que en 1920 reiteró la legislación de 1757, el cantón suizo de Vaud (su capital
es Lausana) promulgó en 1929 su primera ley eugenésica; Dinamarca y Alemania lo siguieron
en 1933, Noruega en 1934, Finlandia en 1935, Estonia en 1936 y el Japón en
1948[366]. En Inglaterra estaba en estudio desde 1933 una ley de este tipo, pero la guerra
impidió la prosecución de los trabajos[366].

En la Alemania nazi, la esterilización fue obligatoria, según el dictamen de un tribunal
eugenésico, que tenía en cuenta las siguientes enfermedades: deficiencia mental congénita,
esquizofrenia, locura maníacodepresiva, epilepsia hereditaria, corea de Huntington,
ceguera hereditaria, sordera hereditaria, anormalidad física grave hereditaria y alcoholismo
grave[366].
En los EE. UU. se habían esterilizado hasta 1960, 65.000 personas; en Dinamarca, hasta
1955, 16.000, en Suecia, en los primeros 8 años de vigencia de la ley de 1920, 15.000, y en
la Alemania nazi, los 205 tribunales eugenésicos ordenaron entre 200.000 y 300.000
esterilizaciones, en su mayor parte de débiles mentales[366].

«Todas estas leyes han sido impugnadas repetida veces, sobre todo en los EE. UU.,
con diverso éxito. Los fundamentos de la impugnación han variado desde la dificultad
a imposibilidad de asegurar la transmisión hereditaria de la enfermedad en cada caso,
hasta el derecho moral que tiene una sociedad para esterilizar a uno de sus miembros»[366].
Es célebre el caso de Carrie Buck (1927), una mujer blanca, de 18 años al instruirse
el proceso, hija de una deficiente mental, internadas ambas en una institución del Estado
de Virginia, y con una edad mental, según la escala de Stanford-Binet de 9 años de edad.
(A la madre correspondía, según la misma escala, una edad de 7 años 11 meses). Había
tenido una hija ilegitima que entonces contaba 8 meses y que aparentemente era también
débil mental (3 generaciones por lo tanto). La esterilización fue llevada a cabo aplicando
e] estatuto del Estado de Virginia y siendo aprobada por el Tribunal Supremo de los
EE. UU. por 8 votos contra uno (2 de mayo de 1927). El fallo dice que «si el país puede
a veces pedir la vida a sus mejores ciudadanos (se refiere al caso de guerra) resultaría
extraño que no pudiera pedir un sacrificio menor a los que no son precisamente los mejores
». «Es preferible para todos que en lugar de tener que esperar a ejecutar por sus
crímenes a la descendencia degenerada, o de dejarles vegetar por su imbecilidad, la sociedad
prevenga la perpetuación de los manifiestamente infradotados»; «el principio que
sostiene la vacunación obligatoria es tan amplio que involucra también el corte de las
trompas de Falopio», «Tres generaciones de imbéciles son suficientes»[6,366].
La Iglesia, en general, se opone a las leyes eugenésicas negativas. Ningún país católico
ha promulgado leyes de esta clase, salvo quizá Méjico, Puerto Rico y Panamá.
Quizás la Iglesia, que permite la pena de muerte en algunos casos, modificará su
legislación acerca de la esterilización eugenésica, apoyándose en datos científicos
incontrovertibles y respetando siempre la dignidad humana.
Los partidarios de la esterilización alegan la historia, bien documentada, de la familia
Kallikak[427]. El fundador de esta familia, Martín Kallikak, tuvo ilegítimamente con una
débil menta] un hijo de inteligencia normal y de su matrimonio con una mujer normal,
10 hijos también normales. Mientras que entre los 189 descendientes conocidos del hijo

ilegítimo, 143 han resultado débiles mentales, entre los 496 descendientes de los hijos legítimos no hay uno solo.
Análogamente sucede con otras familias (asimismo bien estudiadas, como las que cita el Dr. Alvarez (véase el capítulo de genética y consanguinidad): la descendencia de Ada Juke[428, 429], las familias Zero[431] y Markus, los Nam[430], la Hill Folk[432], etc.
Alguien ha dicho que el resurgir de Alemania está influido por las esterilizaciones eugenésicas nazis de infradotados. Es una opinión aventurada. Pero, además, en ningún caso, el fin justifica los medios.

ENFERMEDADES HEREDITARIAS

«Alrededor del 2% de todos los recién nacidos vivos llevan una anormalidad cromosómica o un gen mutante que pueden afectar considerablemente su salud»[343].
Otros autores[344, 346], que incluyen todos los defectos congénitos, dan cifras del 7% de todos los recién nacidos, si bien hay que aclarar que menos de la mitad de estos defectos se advierten en el nacimiento ya que su manifestación puede ser posterior a la infancia.
Muchas anomalías congénitas son incompatibles con la vida y el 10% de los niños defectuosos no sobreviven la infancia[347]. Neill[348] ha dicho que la alta incidencia de malformaciones
y aberraciones cromosómicas en fetos abortados espontáneamente hace pensar que los esfuerzos excesivos en la prevención del aborto son poco realistas. Según Cárter[349], en alrededor de uno de cada cuatro abortos espontáneos hay anomalías cromosómicas mayores. En diversos estudios citogenéticos[350, 357] de fetos abortados espontáneamente fueron advertidas anomalías cromosómicas en porcentajes oscilantes entre el 10 y el 38%, como asimismo fueron observadas en los abortos de mujeres que habían tomado anticonceptivos orales[358].

En los casos de abortos repetidos, pueden observarse también anomalías cromosómicas en los cónyuges en el 5.6% de casos[359-363]. «Generalmente, el aborto espontáneo ocurre en los primeros estadios del embarazo, por lo que estos casos pueden ser erróneamente
diagnosticados como menstruación retrasada, especialmente en mujeres con ciclos irregulares»[363]. «El estudio de los cariotipos de matrimonios afectos de esterilidad primarla sugiere que las anomalías cromosómicas son un importante factor en esta situación»[363].
En los Estados Unidos se calcula que 15 millones de personas sufren uno o más defectos congénitos que afectan su diario vivir. Entre ellos se incluyen 4 millones con diabetes clínica, 2.900.000 con retraso mental, un millón con deficiencias ortopédicas congénitas, medio millón de ciegos de nacimiento (o con pérdida grave de la visión), 750.000 con sordera congénita, 350.000 con enfermedades cardíacas congénitas y más de 100.000 con defectos del habla innatos[347].

Enfermedades por un solo gen anómalo (monogénicas)

En los catálogos de Mc Kusick[364, 498] (1966 y 1968) se relacionan más de 1.000 síndromes clínicos distintos que con toda probabilidad pueden atribuirse a los efectos de un solo gen anormal. «La cifra real de los mismos probablemente supera en mucho a la citada»[65].

Muchas de estas numerosísimas lacras hereditarias deberían transmitirse de generación en generación, pero «hay un hecho inmensamente alentador: la Naturaleza constantemente está suprimiendo las manifestaciones de las enfermedades hereditarias, como se advierte en la dominancia irregular y en la aparición de manifestaciones parciales de trastornos

hereditarios»[240].
(No es posible resumir aquí las innumerables enfermedades hereditarias; remitimos al lector interesado a las obras de genética médica, algunas de ellas ya publicadas en España: Genética Humana (varios tomos), dirig. por el prof. P. E. Becker, Toray, Barcelona, 1966-69; Clarke, C. A., Genética Práctica, Toray, Barcelona, 1965; Thompson, J. S., y Thompson, M. W., Genética Médica, Salvat, Barcelona-Madrid, 1968; Valentine, G. H., Cromosomopatías humanas, Elicien, Barcelona, 1968; Ortiz de Zarate, J. C., Genética Humana, Editorial Universitaria, Buenos Aires, 1965; King, R. C., Genética, Espasa-Calpe, Madrid, 1969).

I. — Enfermedades recesivas autosómicas

«La herencia recesiva es, en potencia, la forma más común de heredabilidad de las enfermedades humanas»[334].
Normalmente se presentan sólo en una generación, y en más de un hermano, pero no en otros parientes.
La consanguinidad es una de las principales causas. Teóricamente, de cada 4 hijos sólo se deberían presentar en 1, y 2 de los 3 niños sanos serían portadores heterocigóticos del gen anómalo, que puede transmitirse en una familia de generación en generación sin manifestaciones patológicas, siempre, claro está, que se mantenga la heterocigosis. (El azar rige la presentación, por ej., 2 primeros hijos enfermos y luego 6 sanos, o primero uno enfermo, luego uno sano, luego otro enfermo, luego cinco sanos, etc.»[366]).
Los padres de un niño afecto de una enfermedad autosómica recesiva deben saber «que cada uno de sus hijos corre el 25% de riesgo de ser afectado. La advertencia eugenésica en enfermedades graves, tales como la enfermedad de Werdnig-Hoffman, la glicogenosis cardíaca, y la fibrosis quística del páncreas, pueden ser muy diferentes del consejo que se dé en enfermedades benignas, tales como la pentosuria, o en enfermedades susceptibles de tratamiento, tales como fenilcetonuria, galactosemia, enfermedad de Wilson y glicogenosis hepática tipo I»[4].
La decisión a tomar respecto a la posibilidad de un nuevo embarazo debe correr, como es lógico, a cargo de los padres, pero la responsabilidad de éstos es muy grave cuando se ha tenido ya un hijo con una enfermedad recesiva grave.
Como hemos explicado en otros capítulos, la enfermedad se produce porque los dos padres llevan el gen anómalo, y cuando se junta en un hijo la dosis doble, se produce la enfermedad.
Cuando un hijo hereda sólo una dosis simple, bien sea de un cromosoma paterno o de uno materno, es portador heterocigótico sano.

II. — Enfermedades autosómicas dominantes

Normalmente, sólo el padre, o sólo la madre llevan el gen anormal, que se manifestará teóricamente produciendo enfermedad en el 50 % de la descendencia y que puede seguir transmitiéndose a través de varias generaciones.
Muchos genes dominantes transmiten sólo anomalías de escasa importancia, pero otros son de considerable gravedad y hacen aconsejable la no procreación. En el apartado «Esterilización eugenésica» se incluyen algunas de éstas, tales como la Corea de Huntington, la atrofia óptica hereditaria, la ataxia de Friedreich, etc. La osteogénesis imperfecta, la neurofibromatosis, la esclerosis tuberosa y la poliposis familiar (por su tendencia a la malignidad) hacen también desaconsejable tener hijos.

III. — Enfermedades ligadas a los cromosomas sexuales

Como es sabido, en el hombre, además de los 22 pares de cromosomas normales o autosomas, hay dos cromosomas sexuales, X e Y. El Y es e] que determina el sexo masculino y apenas se conocen genes ligados a él (la característica «orejas velludas», frecuente en la India, que heredan los varones del padre, parece relacionada con uno de ellos; pero no ha sido plenamente confirmado[234]). En la mujer, además de los 22 pares de autosomas hay también 2 cromosomas sexuales, XX, que son similares.
Las mujeres transmiten el gen ligado al cromosoma X a la mitad de sus hijos, que padecerán la enfermedad, y a la mitad de sus hijas que, con raras excepciones, serán transmisoras sanas[4]. Un hombre afectado transmitirá el gen a todas sus hijas y a ninguno de sus hijos[4]. Las hijas que heredan el gen anómalo ligado al cromosoma sexual no suelen padecer
la enfermedad porque el gen del otro cromosoma X impide su manifestación. En los varones, por el contrario, el cromosoma Y no lleva un gen que pueda impedir la manifestación del gen anómalo del X. Al menos, ésta es la explicación que suele darse[240].
Los ejemplos más conocidos de enfermedades ligadas al sexo son las hemofilias A y B y el daltonismo, ambas recesivas. También se incluyen en este grupo la distrofia muscular tipos Dúcheme y Becker, el gargolismo, la agammaglobulinemia y la deficiencia de glucosa-6-fosfato dehidrogenasa.
Hay algunos aspectos oscuros en la interpretación de las funciones de los cromosomas sexuales, tales como la determinación del sexo, que en apariencia, resulta muy clara (los gametos llevan la mitad de cromosomas; si el espermatozoide fecundante lleva el Y, sale varón, pero si le ha tocado el X sale hembra, puesto que todos los óvulos llevan el X; XY = varón, XX = hembra; 50% de probabilidades para cada sexo). El reciente trabajo de Úrsula Mittwoch[367] expone que los cromosomas X e Y pueden llevar a cabo la diferenciación sexual regulando el tiempo de división celular de los embriones; el cromosoma Y aceleraría la frecuencia mitótica, mientras que el X !a reduciría. En el embrión masculino, la diferenciación y multiplicación celular tienen un índice más rápido que en el femenino; los testículos se diferencian antes que los ovarios. No dudamos que no tardarán en aparecer detractores de la nueva teoría.

Enfermedades producidas por varios genes (poligénicas)

Algunas enfermedades, así como ciertas características individuales, tales como peso, altura, inteligencia y presión sanguínea son determinadas por una multitud de genes, cuya manifestación viene muy influida por factores ambientales.
En el retardo mental, por ejemplo, afirma Medawar[368] que la herencia poligénica es la regla general y la herencia monogénica es infrecuente.

ALGUNAS ENFERMEDADES AUTOSOMICAS RECESIVAS (adaptado de Zellweger[4])

Con manifestaciones leves	Alcaptonuria
	Albinismo generalizado
	Pentosuria
	Fructosuria
	Deficiencia de pseudocolinesterasa
Enfermedades tratables	Enfermedad de von Gierke (glicogenosis hepática, tipo 1)
	Galactosemia
	Síndrome adrenogenital
	Fenilcetonuria
Enfermedades graves	Hemoglobinopatías
	Fibrosis quística del páncreas
	Glicogenosis cardiomuscular (enfermedad de Pompe)
	Gargolismo (enf. de Hurler y otras mucopolisacaridosis)
	Buftalmía

Ectopia congénita del cristalino
Microoftalmía con defecto mental
Deficiencia mental con cataratas congénitas y ataxia espinocerebelar
Idiocia familiar amaurótica (enf. de Tay-Sachs)
Degeneración hepatolenticular (enf. de Wiison)
Atrofia muscular espinal infantil (enf. de Werdnig-Hoftmann). (A veces esta enfermedad parece dominante con baja penetración)
Sordomudez
Displegia cerebral
Hiperlipemia esencial (tipo grave)
Síndrome de Ellis-Van Creveid (nanismo rizomélico)
Síndrome de la anemia de Fanconi (pancitopenia hereditaria)

ALGUNAS ENFERMEDADES AUTOSOMICAS DOMINANTES (adaptado de Zellweger[4])

Anomalías pequeñas o estados leves	Braquidactilia
	Sindactilia
	Polidactilia
	Sinostosis falangea
	Acné
	Albinismo parcial en manchas
	Albinismo parcial (mechón blanco frontal de cabellos)
	Canicie precoz
	Adenoma quístico benigno
	Adenomas sebáceos de la cara tipo Balzer o Pringle
	Caries precoz
Anomalías importantes	Labio o paladar hendido
	Riñón poliquístico (forma adulta)
Anomalías del mesénquima	Disostosis cleidocraneal
	Disostosis cráneofacial de Crouzon
	Osteogenesis imperfecta
	Aracnodactilia (síndrome de Marfan)
	Acrocéfalosindactilia
	Disostosis mandfbulofacial de Fanceschetti
Enfermedades hereditarias de los sistemas nervioso	Esclerosis tuberosa
	Ataxia de Friedreich (en algunas clasificaciones la incluyen central y periférico como recesiva)
	Atrofia muscular peroneal
	Algunas formas de la heredoataxia cerebelosa de P. Marie
Miopatías	Miotonía congénita (enf. de Thomsen)
	Miotonía distrófica
	Distrofia muscular facioescápulohumeral
Tumores o tumores en potencia	Retinoblastoma
	Poliposis familiar del colón

ALGUNAS ENFERMEDADES COMUNES

Diabetes mellitus

«No hay ninguna duda de que la diabetes mellitus es una anormalidad genéticamente determinada y transmitida. Los estudios genéticos no han establecido el sistema de transmisión.

Tal información es importante, pero mucho más importante es la conclusión de que la diabetes mellitus es claramente hereditaria»[369].
Pincus y White[449], la consideraron recesiva, Penrose y Watson[450], ligada al sexo, Simpson[451], multifactorial, y Vallance-Owen[452], autosómica dominante.
«La incidencia cambiante de la enfermedad según las variaciones ambientales ha mostrado que debe de haber un importante componente ambiental en su etiología»[509].
«Es probable que el componente genético dependa de alelos en varios loci de los genes y que la heredabiiidad de la enfermedad sea más alta en los casos que han comenzado en la niñez o en la adolescencia que en los casos en que la diabetes se ha presentado a partir de los 40 años»[509].
El porcentaje de presentación de la diabetes mellitus es del orden del 1 al 2% en la población total y en niños (edades de 5 a 16 años), de 1:1.200[370], si bien las cifras oscilan según los autores [371, 372].
En cuanto a aconsejamiento genético, el informe de la OMS[373] es interesante:
«Desde el punto de vista genético es una creencia general que debe aconsejarse a los diabéticos: (a) que no se casen con otro diabético y (b) que si se casan con otro diabético, no tengan hijos, porque la diabetes conyugal puede aumentar el número de descendencia diabética y quizás determinar la aparición de diabetes a más tempranas edades».
En el hijo de un padre diabético, así como en el niño que tiene un hermano diabético, el riesgo de padecer diabetes es del 5% o más. La diabetes en ambos padres aumenta este riesgo quizás a un 25%[4]. Algunos autores son más pesimistas: «Teóricamente, si el padre y la madre padecen diabetes, la descendencia será diabética», si bien, «aunque la herencia prepara el terreno, para que se produzca la enfermedad se precisa de ordinario ciertas condiciones de stress y ambientales»[374].
En diversos estudios, sin embargo, los niños de padre y madre diabéticos sufrían la enfermedad sólo en un 5.4%[375, 377] y en un 4,4%[378].
Simpson[379] halló en hijos de padres, ambos diabéticos, el 3% y cuando solamente lo era el padre o la madre, el 1%.

Esquizofrenia

Hay diversas teorías de transmisión, Slater[380] sugiere la dominancia parcial de un solo gen. Kallman[381, 382] se inclina por la transmisión recesiva. La base genética de la esquizofrenia
es indiscutible, pero el tipo de transmisión no esta claro[385].
La realidad es que el factor genético es tan importante como el ambiental[384].
El porcentaje de esquizofrenia en la población general es del 0.85%. Los hijos de un padre esquizofrénico corren el riesgo de serlo en un 5 a un 18%; si tanto el padre como la madre padecen la enfermedad, el porcentaje aumenta al 53-68%[4].
En los gemelos monocigóticos la concordancia de esquizofrenia es del 28 al 42%, mientras que en los dicigóticos es del 0 al 14 %. (Véase el capítulo de gemelos monocigóticos)
.
Es absolutamente desaconsejable que se casen dos individuos que han padecido esquizofrenia,
así como individuos procedentes, ambos, de familias de esquizofrénicos.

Psicosis maníacodepresiva

«Hay muchas pruebas demostrativas de que las psicosis maníacodepresivas y el temperamento
ciclotímico son determinados por el mismo gen. A menudo, hay un elevado porcentaje de individuos ciclotímicos en las familias de los maníacodepresivos. La personalidad
básica de un maníacodepresivo es a menudo marcadamente ciclotímica. Tanto los maníacodepresivos como los ciclotímicos tienden a ser de tipo pícnico, lo cual pone de relieve una constitución genética subyacente»[386].

«La teoría de Slater (1958), aunque no probada concluyentemente, es hoy ampliamente aceptada: las psicosis maníacodepresivas son determinadas por un gen autosómico dominante
de débil y variable expresión Aproximadamente, la mitad de los niños recibirán el gen cuando uno de los padres se halla afectado, ya que es dominante»[386].
No es fácil el asesoramiento prematrimonial, pero parece lógico que no se casen entre sí individuos pertenecientes a familias afectadas de psicosis maníacodepresivas.

Epilepsia

«El factor genético es especialmente significativo en las epilepsias subcorticales primarias y puede ser debido a una predisposición resultante de un disminuido umbral de excitabilidad, que hace que las células cerebrales sean indebidamente sensibles a una descarga que no debería resultar epileptógena. La frecuencia con que los niños sobreviven lesiones cerebrales graves sin subsecuentes epilepsias, muestra, sin embargo, que también hay influencias genéticas (aunque en grado menor) en la epilepsia cortical focal»[387].

Subnormalidad mental

«Muchos padres de niños subnormales son perfectamente normales e insistentemente preguntan al médico el riesgo que corren si tienen otro niño. El riesgo total es de un 3%. En una minoría de casos, un riesgo más específico puede ser considerado, variando desde el mismo riesgo de la población general si el estado patológico se debió a la rubéola materna, hasta el 50% si uno de los padres y el niño afectado tiene esclerosis tuberosa, e incluso hasta un 100% en una muy rara forma del síndrome de Down (mongolismo)»[388].
Un pequeño porcentaje de subnormales se debe a enfermedades monogénicas tales como la fenilcetonuria, la neurofibromatosis y la distrofia muscular[4]. En otros grupos más amplios puede achacarse la causa a aberraciones cromosómicas o a factores ambientales (traumatismos cerebrales, anoxia, hipoglucemia, desnutrición, etc.). Pero el grupo más importante parece obedecer a una herencia multifactorial. No se conoce el sistema de transmisión hereditaria[4].
En la subnormalidad mental familiar se pueden considerar que un padre subnormal tiene mayor riesgo de tener un hijo subnormal; si tanto el padre como la madre lo son, las posibilidades alcanzan el 50%.
El gen o los genes de algunas enfermedades mentales, en especial de la debilidad mental, parecen tener tendencia a perpetuarse y a aparecer en las más diversas circunstancias,
incluso desafiando las características ambientales más variadas.
Los autores anglosajones utilizan con frecuencia el criterio de los fracasos sociales (social failure) para decidir si hay o no debilidad menta[389].

La debilidad mental de grado ligero se debe principalmente a poligenia[389]. Los individuos afectados tienen hijos y los parientes sufren la enfermedad en grado diverso. Como consecuencia, el nivel intelectual de la familia es bajo[389].
La debilidad mental grave es de herencia monómero-recesiva, los portadores del trastorno mueren jóvenes y sin hijos por lo que muchas veces no se afecta el nivel intelectual familiar[389].
Bajo el título «Formas metabólico-genéticas de debilidad mental», Bickel y Cleve [390] incluyen un número muy considerable de enfermedades con trastornos enzimáticos: desde la fenilcetonuria y la enfermedad del olor de la orina a jarabe de arce a la abetalipoproteinemia, pasando por la diabetes insípida renal, el seudohipoparatiroidismo y las mucopolisacaridosis, las manifestaciones patológicas pueden ser extraordinariamente amplias.
La debilidad mental puede tener, por lo tanto, múltiples causas genéticas.

Mongolismo (Síndrome de Down)

El descubrimiento, en 1959, por Lejeune, Gautier y Turpin[324] de que en el mongolismo

se encontraba un pequeño cromosoma adicional en el cromosoma 21 marcó un hito en la genética. Los mongólicos, por lo tanto, son trisómicos para el cromosoma 21, es decir, en lugar de dos autosomas, tienen tres en este número (o en el 22; son difíciles de distinguir). Poseen 47 cromosomas en lugar de 46. E! hallazgo de Lejeune et al. fue confirmado independientemente por otros investigadores[392, 489].
Hay asimismo mongólicos por traslocación[490,492] es decir, por intercambio de posiciones respectivas entre dos segmentos de cromosomas que han experimentado rotura.
También hay mongólicos con mosaicismo,[484] es decir, poseen dos tipos de células, unas trisómicas para el cromosoma 21 y otras normales.
Muy posiblemente, muchos abortos espontáneos son de fetos con trisomía 21.[440]
En cuanto a la frecuencia de presentación, se estima, en las poblaciones europeas, de alrededor del 1 por 636 al 1 por 776 de los recién nacidos[242].
La causa del mongolismo es desconocida. Germán[396] sugirió recientemente que la alta incidencia de S. de Down entre los niños de madres ya maduras estaba producida por la baja frecuencia de relaciones sexuales en tales madres, con lo cual se aumentaba la probabilidad de fertilización retrasada de un óvulo, lo cual también podía suceder en madres solteras. Con similares razones, Goodhart[397] postuló que un elevado índice de mongolismo debería hallarse entre los hijos de mujeres jóvenes solteras, lo cual fue parcialmente confirmado por Shokeir[398] Sin embargo, diversos autores[399, 402] han rechazado la teoría de Germán. Matsunaga y Maruyama[441] no niegan el posible efecto teratológico de la fecundación retrasada del óvulo, pero no aceptan tampoco la teoría anterior.
También había sido sugerida como causa del mongolismo la hepatitis viral materna[403, 405, 407], teoría asimismo rebatida por algunos investigadores,[406, 408, 410] así como la infección por Mycoplasma (M. hominis y M. fermentans)[453].
Las radiaciones ionizantes han sido también consideradas[493] y Sigler et al.[411] han afirmado que «el mongolismo está asociado estadísticamente con la irradiación materna». Tampoco ha sido aceptada esta hipótesis[494, 495].
La realidad es que ninguna etiología ha sido definidamente demostrada. La edad de la madre tiene gran importancia: a partir de los 45 años la posibilidad aumenta grandemente. Esto, unido a que el mongólico se parece antigénicamente más a la madre que a! padre, ha sugerido que la no disyunción cromosómica ocasionadora de la trisomía se produce en la ovogénesis y no en la espermatogénesis, es decir, que procedería de la madre[242]. Pero tampoco hay evidencia alguna de esta hipótesis.
En cuanto al aconsejamiento genético, el riesgo de recurrencia en un nuevo niño, cuando los estudios cromosómicos del niño afectado revelan trisomía, puede decirse que es bajo, sólo ligeramente mayor que el de la población general. Si se advierte una traslocación, y ésta es heredada, el riesgo teórico es del 33 al 100%; el empírico depende del tipo de traslocación y del sexo del portador (el padre o la madre). Si la traslocación no es heredada, el riesgo de recurrencia es desconocido, pero se estima como inferior al 5% [412].
Los autores anglosajones, para evitar la posibilidad de incriminaciones raciales de la palabra mongolismo, utilizan preferentemente la expresión «Síndrome de Down».

Asma

En la etiología del asma se consideran comúnmente cuatro factores: el constitucional, el alérgico, el emocional y el infeccioso.
«Respecto al primero, o genético, se ha dicho que la tendencia a padecer asma parece se hereda como un carácter dominante de expresividad parcial. Los asmáticos han nacido con una labilidad bronquial anormal por lo que estímulos tales como el ejercicio, la frustración o las agresiones de los antígenos inducen un aumento anormal en la dificultad respiratoria. Esta labilidad persiste entre los ataques. Puesto que el asma es tan común, los genes incriminados no pueden ser totalmente perniciosos e incluso pueden ser

verdaderamente útiles cuando tienen una expresión parcial. Su asociación con el asma es interesante pero está por aclarar»[413].

Enfermedades coronarias

«La herencia constituye un importante factor etiológico, muy visible en pacientes con hipercolesterolemia familiar, ya que sufren una susceptibilidad aumentada a las enfermedades isquémicas del corazón, con o sin manifestaciones de xantomatosis. Muchos presentan ya síntomas clínicos antes de los veinte años. E] individuo cuyo padre o madre murió súbitamente tiene dos veces más probabilidades de sufrir un infarto cardíaco que el que tiene una historia familiar negativa».

«El riesgo puede elevarse incluso a cinco veces superior al normal si tanto el padre como la madre han tenido afecciones coronarias prematuras. Esta tendencia familiar puede ser debida a la herencia de algún trastorno metabólico predisponente tal como diabetes mellitus esencial o a alguna peculiaridad constitucional tal como hipertensión, o bien a un tipo de distribución arterial coronaria que cause arremolinamiento en las bifurcaciones y formación de excesivas placas prematuras».

«El nivel de lípidos plasmáticos es principalmente una característica heredada e individual. En muchos pacientes que han desarrollado el trastorno antes de la cincuentena es común hallar que la afección isquémica cardíaca se ha presentado en uno o ambos progenitores, o en sus propios hijos. Los antecedentes familiares de enfermedades coronarias o vasculares son una útil indicación de los pacientes que pueden desarrollar enfermedades isquémicas del corazón»[365].

Sordera

Entre las causas prenatales que pueden ocasionar anomalías figuran primordialmente las enfermedades maternas durante el embarazo, en especial la rubéola[414].

Es conveniente estudiar los antecedentes familiares, la presencia de sordera congénita, deficiencias visuales, parálisis cerebral y anormalidades mentales. Es difícil apreciar cuando la sordera es de origen genético, si bien en algunas enfermedades, la relación está bastante clara: Síndrome de Waardenburg, Síndrome de Treacher—Collins.

«En los pasados 20 años, la etiología de la sordera congénita ha quedado sin resolver en alrededor del 40% de casos. El estudio de Karmody[415] sugiere que la rubéola subclínica es una clara causa de ella»[416]. «La sordera resultaría por ello el más frecuente defecto congénito de la rubéola materna en el primer trimestre. Se requieren más investigaciones;

los estudios serológicos para detectar anticuerpos de la rubéola en una serie de embarazos no seleccionados pueden proporcionar valiosa información»[416].

A propósito de la rubéola, consideramos conveniente transcribir un párrafo de un reciente editorial (1969) del JAMA: «...habíamos supuesto que únicamente la infección de rubéola en el primer trimestre del embarazo ocasionaba daño fetal, pero se está acumulando evidencia de que la infección en el segundo trimestre y aún al principio del tercero, puede producir también defectos congénitos»[417].

«El virus de la rubéola es probablemente el agente infeccioso teratógeno más importante en el hombre, pero muy posiblemente no es el único»[343]. Parásita el embrión humano en desarrollo y causa, en unos casos, muerte intrauterina y aborto y en otros. cataratas, sordera, enfermedades del corazón, y retardo mental. A veces, sin embargo, la infección se halla confinada a la placenta y el niño es normal. Es posible que el virus de la rubéola produzca sus efectos teratógenos por actuar sobre el aparato genético celular. In vitro, este virus ocasiona roturas cromosómicas en células de embrión humano, pero, in vivo, el efecto no se advierte tan claramente»[433].

Ceguera

«Muchos casos de ceguera en niños son el resultado de anomalías congénitas o de

desarrollo que pueden presentarse ya en el nacimiento o poco después». «El conocimiento de la transmisión de estas enfermedades heredadas puede reducir su incidencia por apropiadas medidas eugenésicas, pero su eliminación debe basarse en la dilucidación de sus mecanismos básicos»[418].

La pronta detección de enfermedades hereditarias tales como el tumor retiniano (retinoblastoma)
buftalmía (glaucoma infantil) y de enfermedades infecciosas tales como la gonococia materna puede evitar la pérdida de visión en el niño.

Distrofia muscular

La distrofia muscular progresiva ha sido definida como una miopatía determinada genéticamente,
primaria y degenerativa. Hay muchas variantes diferentes, siendo la más común la de Duchenne que, desgraciadamente es la más grave, «la más trágica de todas sus formas»[419].

El tratamiento es muy difícil ya que muchos aspectos de la enfermedad son totalmente desconocidos, así como las posibles medidas profilácticas eugenésicas.

Malformaciones congénitas

El cuadro adjunto[349] muestra las malformaciones congénitas comunes en Inglaterra que alcanzan una incidencia en el nacimiento de al menos 1 por mil. Constituyen ahora la causa predominante de mortinatos y de mortalidad infantil[349].

Malformaciones (según Cárter[349])	Incidencia por mil
Síndrome de Down	2
Labio hendido (± paladar hendido)	1
Estenosis pilórica	3
Talipas equinovarus	3
Dislocación congénita de la cadera	1
Espina bífida cística	2.5
Anencefalia	2
Anomalías cardíacas congénitas	4

Hay[420] advierte que la incidencia de enfermedades cardíacas congénitas en recién nacidos es al menos del 7 por mil (en Inglaterra), pero como las dos terceras partes de los niños afectados mueren antes de su primer cumpleaños, sólo el 2 ó 3 por mil de los niños de edad escolar tienen malformaciones cardíacas.

La relación entre el ambiente y las malformaciones congénitas es importante: «Hay pruebas claras derivadas de los estudios de los gemelos y de las familias de que algunas de las más graves malformaciones tienen una causalidad mixta genética y ambiental. Estas malformaciones son la anencefalia, el meningomielocele, las malformaciones congénitas del corazón, la estenosis pilórica, la dislocación congénita de la cadera y el labio hendido, acompañado o no de paladar hendido». «En estas enfermedades es imposible precisar los mecanismos genéticos o los riesgos de los futuros niños de las familias afectadas. Sin embargo, en algunos casos, los riesgos empíricos conocidos pueden ser útiles para responder a las preguntas de los padres» [3].

Del documentado trabajo «Birth Defects. Their Significance as a Public Health Problern", de Virginia Apgar y Gabriel Stickie[347], reproducimos los siguientes párrafos:

«Tres estudios sirven para ilustrar la importancia del análisis genético humano en el aconsejamiento genético. El estudio de Neill y Swanson acerca de la incidencia de

enfermedad cardiaca congénita mostró que en 508 embarazos de pacientes que anteriormente habían padecido enfermedad cardiaca, el 1.8% tuvo descendencia afectada de enfermedad cardiaca congénita, lo que equivale, aproximadamente, a seis veces la incidencia normal. Fogh - Anderson, en un clásico estudio de Dinamarca, mostró que el riesgo que puede correr un futuro niño con un hermano y un padre con labio hendido o paladar hendido, o ambos, es alrededor del 16%. Cárter expone que, a pesar de que la estenosis pilórica es cinco veces más frecuente en niños que en niñas, los niños de madres supervivientes de esta enfermedad son mucho más propensos a padecerla que aquéllos cuyos padres la sobrevivieron».
«Estos ejemplos de herencia humana y otros en estudio constituyen un archivo para aconsejamiento genético».

Detección antenatal de trastornos hereditarios y del sexo

«Las células del líquido amniótico obtenidas por amniocentesis transabdominal en diversos estadios del embarazo han podido ser cultivadas con éxito. La detección intrauterina del síndrome de Down, la galactosemia y las mucopolisacaridosis ha sido posible utilizando los cultivos de células de líquido amniótico. Este procedimiento aumenta la precisión del aconsejamiento genético y puede estimular el desenvolvimiento de nuevos sistemas para el tratamiento intrauterino de los defectos genéticos. Sin embargo, hasta que se reúna más práctica en estas técnicas, éstas deben ser consideradas como en fase experimental».[421] Este procedimiento analítico fue iniciado por Steele y Breg[422] y por Jacobson y Barter[423].
El diagnóstico antenatal del sexo puede efectuarse con bastante precisión, a partir de la 14.ª semana de embarazo, por análisis de los cariotipos de los linfocitos de la sangre materna, así como de la cromatina sexual, ya que la transferencia fetomaterna de aquéllos es frecuente. También es posible, por este procedimiento, descubrir anomalías cromosómicas fetales. La presencia de una quimera, transitoria o persistente, es muy significativa[443].

Detección de errores congénitos del metabolismo

La O. M. S. ha publicado recientemente un informe[424] referente a la detección de errores congénitos del metabolismo que incluye: a) los que ya se hallan bien definidos y estudiados, tales como la fenilcetonuria, la tirosinemia, el síndrome de la orina con olor a jarabe de arce, otros trastornos de aminoácidos, la galactosemia y la enfermedad de Wilson; b) los errores metabólicos de importancia farmacológica, las porfirias y las anomalías de pseudocolinesterasa y c) ciertos trastornos metabólicos de clasificación dudosa: síndrome adrenogenital, fibrosis quística del páncreas, distrofia muscular, síndrome de Hurler. El informe describe las técnicas para detectar los trastornos de aminoácidos, la galactosemia, la deficiencia de ceruloplasmina, las porfirias y las pseudocolinesterasas anormales.

ACONSEJAMIENTO GENÉTICO. Conclusiones

Está ya plenamente admitida la base genética de la mayoría de enfermedades, incluyendo algunos tipos de cáncer y de enfermedades infecciosas. La predisposición hereditaria, que no siempre llega a manifestarse, está ligada a los efectos de una enzima o proteína defectuosas.
El factor ambiental, sin embargo, es tan importante como el genético. La influencia del ambiente es tan grande que al principio se manifiesta somáticamente pero al cabo de dos o tres generaciones se vuelve hereditaria. La tercera generación hereda características de aclimatación de que careció por completo la primera, en el cambio de ambiente.
Por supuesto, hay particularidades biológicas que escapan a esta ley. Pero, a efectos patológicos, puede establecerse con muchas probabilidades las enfermedades que sufrirá la descendencia de un matrimonio cuyos cónyuges procedan de ascendientes arraigados

en una misma población desde varias generaciones (siempre, claro está, que esta descendencia viva en el mismo ambiente familiar). Puede alegarse en contra de esto que en muchas poblaciones endógamas hay gran número de longevos. De acuerdo, pero estos longevos proceden generalmente de una enérgica selección natural a costa de una considerable mortalidad infantil. La enorme salubridad ambiental de ciertas zonas campesinas explica también esta resistencia física, raramente acompañada de vigor intelectual.
Como norma general, puede decirse que los endógamos mueren de las enfermedades de sus padres. Los exógamos tienen más propensión a la longevidad y sus enfermedades son diferentes, probablemente con más influencia ambiental que genética.
La superpoblación mundial creará problemas que sólo podrán resolverse provocando la aparición de un número importante de ciudadanos inteligentes en todos los países, asi como evitando el nacimiento de infradotados, cuya manutención resultaría muy gravosa para el Estado y las familias. El mejor procedimiento para evitar el nacimiento de seres defectuosos consistirá en la adopción de medidas de eugenesia positiva, basadas esencialmente en el fomento de la exogamia. La eugenesia negativa, basada en la esterilización o en métodos anticonceptivos antinaturales, es siempre rechazable, y no resuelve nada. La doctrina de la Iglesia es la única aceptable.
El aconsejamiento genético, aunque llegue a una extrema precisión en los años venideros, resultará siempre antieconómico e inaplicable en gran escala.
La sistematización verdaderamente útil de la orientación exógama sólo podrá llevarse a cabo de un modo científico y no meramente empírico como puede hacerse ahora, cuando la enzimología humana haya progresado lo suficiente como para establecer definidamente las influencias del ambiente sobre las enzimas, así como el modo a través del cual las mutaciones somáticas se tornan genéticas.
A la vista de las múltiples lagunas y de la enorme posibilidad de variaciones y errores en el campo de la Genética (de acuerdo con los ejemplos expuestos), todo lo que no se base en la aplicación de un principio sencillo, tiene poco o ningún interés práctico, por lo menos en los momentos actuales.
Inculcar en los pueblos la conveniencia de la exogamia es el más lógico ideal eugenésico. Debe entenderse esencialmente por exogamia, no el cruce de individuos procedentes de lugares muy distantes, sino el de individuos procedentes de climas diferentes, tales como los de las regiones levantinas o vascas y los de la Meseta.

XII. LA TEORÍA EUGENÉSICA

Para plantear debidamente la simplicísima teoría que preconizamos es conveniente resumir algunos hechos ya demostrados y descritos:

1." Todo individuo viene definido biológicamente por sus enzimas, las cuales vienen condicionadas genéticamente, según la clásica teoría de Beadle y Tatum, un gen - una enzima.
2." En los grupos humanos numerosos puede observarse una amplia variación enzimática (polimorfismo enzimático).
3.° Los sistemas enzimáticos pueden experimentar influencias muy considerables por el ambiente, siendo estimulados unos e inhibidos otros.
4.° Muchas inhibiciones ambientales no son patológicas y no llegan a producir enfermedades, pero uniforman bioquímicamente los grupos humanos.
5.° El alelismo múltiple es frecuentísimo, prácticamente es la norma general. A un locus determinado no corresponde solamente un único gen «normal», sino que puede albergar diversos genes que no tienen por qué ser patológicos. Quizá la mitad de los loci de los genes es susceptible de esta amplia variabilidad[445, 447]. Sólo en unos relativamente pocos casos se alberga en el locus un gen mutante definidamente anómalo[447]. La mayoría de veces, la variación no tiene carácter patológico sino que debe de obedecer, posiblemente,

a un fenómeno de adaptación al medio.
6." El polimorfismo enzimático y el alelismo múltiple deben ser consecuencias del mismo principio general.

Las dificultades insalvables de la genética y de la Medicina estriban en el establecimiento de la interrelación genético-ambiental.
Para ello habría que demostrar:
1.º Si un determinado ambiente puede producir mutaciones somáticas, o por lo menos, variaciones orgánicas importantes, tales como las ocasionadas por las enfermedades.
2.º Cómo y cuándo las mutaciones o variaciones somáticas pasan a ser genéticas, es decir, hereditarias.
En líneas generales, acaso sea posible contestar a estas preguntas, en breve plazo, unos años, pero las respuestas no serán aplicables, por lo menos en Medicina, de un modo amplio. Cada enfermedad requerirá un estudio preciso, á la luz de los conocimientos bioquímicos, ahora casi inexistentes o muy limitados. En apariencia al menos, la tarea resulta de una complejidad abrumadora.
En muy diversas enfermedades se ha precisado una localización geográfica. Por ejemplo, en ciertas anemias hemolíticas. Consideraremos dos de ellas.
La talasemia o talasanemia. Se suele usar el nombre talasemia, a pesar de que es incorrecto, pero como es más eufónico que talasanemia, es luchar contra corriente pretender desterrarlo. Los puristas, que suelen ser un poco cargantes, acostumbran a perder la partida.
Talasemia viene del griego thalassa, el mar, (el grito glorioso de Ulises) y de anemia-
Esta enfermedad sólo se presenta en regiones marítimas, a lo largo de una banda bien delimitada, aunque muy extensa. El defecto primario de la talasemia estriba en un bloqueo, determinado por factores genéticos, de la síntesis de la hemoglobina del adulto.
A consecuencia de ello se forman, en la talasemia mayor, hematíes defectuosos que son lisados con rapidez. Esta enfermedad se presenta en grupos étnicos muy diversos y en meridianos muy alejados, pero entre paralelos relativamente próximos. En algunas poblaciones mediterráneas, la talasemia mayor alcanza una incidencia del 1%.
Hay otras hemoglobinopatías con localizaciones geográficas, por ejemplo la drepanocitosis, que se presenta principalmente en el África Ecuatorial y, en menor grado, en el área mediterránea y en la India[243]. El defecto primario de todas estas enfermedades consiste en el cambio de la estructura molecular de la hemoglobina producido por un defecto genético.
El favismo. Es una enfermedad hemolítica grave que se desencadena como respuesta a la ingestión de habas. Esta enfermedad se conoce desde antiguo en algunas regiones de Italia y en Cerdeña y Mallorca. El favismo, transmitido genéticamente, es debido a una enzimopatía de los hematíes, el déficit de glucosa - 6 - fostato-dehidrogenasa (G-6-F-D.
La deficiencia de esta enzima alcanza en algunos grupos humanos, como entre los judíos sefarditas kurdos e iraquíes, elevados porcentajes (53 y 24% de los varones) y es inexistente en otros grupos, tales como los esquimales y los indios peruanos[512].
Tanto en un caso como en el otro, un factor ambiental negativo ha producido la mutación que ha conducido al defecto enzimático. Lógicamente, e] deterioro de G-6-F-D ocasionador del favismo no se presentó bruscamente, sino paulatinamente en grupos de individuos, del mismo modo que el gen productor de hemoglobina anormal en la talasemia no fue transmitido a un indio o a un libanés por un posible cruce con un levantino español afectado, que lo extendió a las sucesivas generaciones. No puede hablarse, como en la debilidad mental, de transmisión de individuo a individuo, sino de influencia ambiental colectiva. Sería lógico suponer que numerosos antepasados de los actuales padecedores de !as anemias experimentaron mutaciones somáticas que, al cabo de varias generaciones, pasaron a ser genéticas. Lo que en un principio fue sólo influencia ambiental negativa pasó a ser después un rasgo constitucional.
La localización geográfica de las enfermedades producidas por la presencia de un

factor ambiental negativo, suponemos que llegará a demostrarse admitiendo, claro está, límites muy amplios. Por el momento son relativamente pocas las enfermedades relacionadas con un espacio geográfico.
Se sabe que la esclerosis múltiple se observa más comúnmente en la mitad norte que en la mitad sur de Norteamérica. En Winnipeg es seis veces más frecuente que en Nueva Orleáns [242].

La esclerosis lateral amiotrófica es muy frecuente en las islas de Guam y de Rota, del archipiélago de las Marianas, cincuenta veces más que en el resto de la población mundial[242].
El Kuru es una enfermedad rápidamente progresiva y fatal, que afecta la coordinación muscular y que es frecuente en la tribu Fore de Nueva Guinea[242].
La forma infantil de la idiocia familiar amaurótica (enfermedad de Tay Sachs) es padecida por muchos niños judíos de una región del este de Polonia[243] y de algunas comarcas rusas. La consanguinidad es rara entre los padres de los niños judíos enfermos, pero entre los no judíos padres de niños afectados, la frecuencia de consanguinidad es elevada.
La porfiria es especialmente frecuente en Sudáfrica[470, 471, 501] hasta el extremo de que en Port Elizabeth se debe analizar sistemáticamente la orina de los pacientes antes de practicar anestesia general pues, como es sabido, los barbitúricos y, en particular, el pentobarbital intravenoso, pueden desencadenar un ataque[242].
«Entre los europeos y sus descendientes, la enfermedad grave más frecuente determinada por un gen mutante es la fibrosis quística del páncreas. Esta enfermedad recesiva tiene una frecuencia de alrededor de 1 caso por 2000 nacimientos vivos, en EE. UU., Inglaterra, Suiza, Checoslovaquia y, probablemente, también en una gran parte de la Europa del Norte y Central»[207].
Otros ejemplos de enfermedades relacionadas con localizaciones geográficas son la fenilcetonuria de los irlandeses, la fiebre mediterránea familiar de los norteafricanos y sefardíes y la acatalasemia de algunas poblaciones japonesas[207].
Además de ser frecuente en Irlanda, la fenilcetonuria lo es también en Escocia occidental y entre los judíos yemenitas (aunque no entre los askenacis)[448].
Entre los indios del Suroeste norteamericano, la incidencia de enfermedades biliares es excepcionalmente alta, siendo el cáncer de vesícula biliar tan frecuente como el gástrico[502].
Los indios Pima de Arizona padecen la más alta frecuencia de diabetes que se conoce, quince veces superior a la normal, lo cual ha inducido a efectuar estudios genético-ambientales a una institución médica americana. Los indios Pima constituyen una comunidad estable y relativamente aislada[503].
Las lesiones ateroscleróticas se presentan en todas las poblaciones humanas, pero su gravedad y la frecuencia de complicaciones varían ampliamente[514]. El infarto de miocardio es relativamente muy frecuente en Nueva York, virtualmente inexistente en Uganda y raro entre los grupos socioeconómicos bajos coreanos[504]. Los monjes budistas, estrictamente vegetarianos y con una dieta baja en calorías totales, con pocas grasas y estas pocas de origen exclusivamente vegetal, tienen bajos niveles de lípidos séricos y raramente sufren aterosclerosis coronaria o sus complicaciones[504]. En una secta religiosa occidental (adventista) se ha podido comprobar un fenómeno parecido[516].
Pero, aparte de estos ejemplos claros, no es posible aducir, por falta de estudios adecuados, otros muchos realmente convincentes, en enfermedades comunes tales como enfermedades mentales, cáncer, úlcera gástrica y duodenal, etc.
La Influencia de la alimentación está demostrada en las enfermedades coronarias. Individuos procedentes de regiones con bajo índice de enfermedades isquémicas del corazón, al ser trasladados a lugares de índice elevado han perdido su primitiva refractoriedad[365, 515].

Todo ello nos lleva a la necesidad de establecer en cada individuo la naturaleza o lugar de nacimiento de sus padres, metiendo en danza los conceptos de endogamia y

exogamia, repitiendo algunas cuestiones expuestas en el aconsejamiento genético y en otros capítulos.
El individuo procedente de matrimonio endógamo debería experimentar las mismas enfermedades que sus padres y abuelos, es decir, que, en él, la base genética, favorecida además por la exposición a los mismos factores negativos, constituiría las más importantes manifestaciones patológicas. En el individuo de origen exógamo, las enfermedades genética serían imprevisibles y en general leves, alcanzando mucha mayor importancia las de origen ambiental.

Algunos autores habían advertido ya la influencia negativa de la endogamia. Así, Ortiz de Zarate[366] escribe: «El aislamiento resulta en la práctica una forma de consanguinidad. Por lo tanto, cuando se interroga a un sujeto sobre la consanguinidad en la familia, el interrogatorio no será completo si no se investiga la población de origen de los antecesores. Dos cónyuges originarios de un mismo pueblo, serán consanguíneos con tanta mayor probabilidad cuanto más «aislada» sea la población, cuanto más pequeña .sea y cuanto más antiguo sea su aislamiento». «En un núcleo de población así endogámico, un gen mutado se manifestará precozmente aunque sea recesivo, más aún si, como es común por las condiciones sociales habituales de los aislamiento, las familias son numerosas. Ello es la causa de que en ellos existan enfermedades «exclusivas», a que sean allí mucho más frecuentes que en las demás poblaciones. Así ocurre con la dermatosis de Meleda, en esta isla del Adriático, la enfermedad de Tay Sachs entre los judíos de Rusia y Polonia, el Kuru entre los Fore de Nueva Guinea, el albinismo entre los «caribe cuna» de Panamá, etcétera».
«La endogamia—escriben Thompson y Thompson[243] — queda restringida, lo mismo en el aspecto geográfico que en el social, a un reducido número de áreas pequeñas y aisladas dentro de la comunidad». (No estamos de acuerdo con lo de reducido número). «Las autoridades de salud pública, que conocen la existencia de estos núcleos apartados, se hallan en situación de prevenir o mitigar sus efectos dañinos».
Hace ya más de un siglo, el notable psiquiatra Morel[507] recomendaba como el procedimiento más eficaz para regenerar las estirpes los cruzamientos exógamos y el repudio de los matrimonios consanguíneos.
Un autor argentino[391], en 1920, se expresaba de esta manera: «No existen actualmente pueblos de civilización adelantada étnicamente puros. De existir y jactarse de ello podría repetírseles lo que Antístenes dijo de los atenienses que se vanagloriaban de ser indígenas del Ática: que en esto «no eran de mejor condición que los caracoles y las langostas ». «Sólo los pueblos aislados y salvajes son puros. Los que mantienen un activo intercambio, los que se hallan envueltos y vinculados por un plexo intrincado de intereses económicos e intelectuales, forzosamente se mezclan». «Acaso sea Florencia—asevera Lombroso—la población étnicamente más heterogénea de Italia. Hervideros de razas han sido Inglaterra, Francia y Alemania. Los franceses tienen mucho de alemanes, y los alemanes de franceses (Finot). Escocia, amalgama de razas diferentes, ha producido, «sin la sombra de una duda», la cifra más elevada de grandes hombres de Inglaterra (Galton). De 146 talentos superiores, 46 son anglofranceses, según Havelock Ellis».
«Grecia—al contrario de lo avanzado dogmáticamente por los gobinistas—era un pueblo muy mezclado—y lo que es más singular—según recientes investigaciones, llevaba diluida en sus arterias una proporción muy respetable de sangre morena. Sobre esta fusión étnica asentó Grecia las cualidades multifacetadas, poliédricas, de su genio admirable».

Tal vez sea exagerado hablar de cruce de razas, caso extremo y, por lo tanto, peligroso. Posiblemente es más científico y más exacto hablar de cruce de estirpes procedentes de diferente medio climatológico.
Cuando se habla de cruce de razas, se entiende, por lo general, cruce de estirpes.
André Maurois[508] ha escrito: «Montaigne, Proust y Bergson asientan en nuestro rico y complejo universo literario lo que cabría denominar una «dualidad» francosemítica...

Lo esencial no es que la dualidad sea francosemítica, sino que sea una dualidad. En literatura, como en genética, los cruzamientos son saludables y ayudan al espíritu a juzgar bien, puesto que le ofrecen puntos de comparación». «Como ha observado Gide, «en los productos de cruzamiento, donde coexisten y se agrandan, neutralizándose, opuestas exigencias, es donde se reclutan los artistas y los aquilatadores de las cosas».

* * *

«Todos nosotros somos portadores de genes recesivos capaces de producir estados morbosos en el caso de que nos casáramos con una portadora de los mismos genes»[386]. Este punto de vista es compartido por todos los genetistas. Nadie discute la posibilidad de que los primos hermanos e incluso los individuos pertenecientes a grupos muy aislados puedan llevar los mismos genes recesivos y, por lo tanto, que las heterocigosis paterna y materna, puedan ocasionar homocigosis filial, productora de enfermedad.

Es sorprendente que, respecto a los inconvenientes de la endogamia o de la consanguinidad, la mayoría de autores se limiten a considerar simplemente la posibilidad expuesta, de acumulación de dosis recesivas en un descendiente. Evidentemente, este es un caso extremo y, hasta llegar a él, ha de haber una amplia gradación, con matices no observables desde el punto de vista clínico, pero sí desde el punto de vista intelectual y social.
Sin llegar a producir estados definitivamente morbosos, es lógico suponer que el medio ambiente estimule unos sistemas enzimáticos e inhiba otros. El cruce entre individuos procedentes del mismo medio superpondrá fácilmente las influencias negativas, aunque sean leves, e incluso las más insignificantes anomalías tendrán más posibilidades de manifestarse, a través de genes influidos por iguales sistemas enzimáticos. En algún grado también se sumarán cualidades positivas (resistencia al calor, al frío, al esfuerzo físico, etcétera) por mera adaptación al medio, pero ello será a costa de una mayor morbilidad del individuo.
En cuanto a la inteligencia, es lógico suponer que, cuanto mejores sean los sistemas enzimáticos del cerebro, cuanto más perfecto sea el soporte anatómico-fisiológico, más posibilidades hay de que aquélla pueda desarrollarse. La mayoría de déficits enzimáticos pueden producir debilidad mental, así como la anoxia y la desnutrición en la primera infancia. La influencia negativa sobre el intelecto de las enzimopatías está bien establecido.

* * *

Hay enfermedades en las que, no sólo se advierte la transmisión hereditaria, sino incluso la presentación más temprana en la descendencia.
El trabajo de Papadrianos et al.[24] demuestra que el carcinoma mamario es una enfermedad familiar. Cuando aparece en una familia, la siguiente generación de mujeres no sólo está predispuesta a padecerlo, sino a anticiparse en su presentación diez o doce años respecto a la edad en que lo padecieron sus madres. Análogamente sucede en los hijos de progenitores diabéticos (ambos)[373] o afectos de hipertensión o de enfermedades isquémicas cardíacas (ambos)[365]. Nosotros pretendemos que si una de las mujeres pertenecientes a una familia afecta de cáncer mamario se casa con un individuo totalmente alejado de su medio climático, las hijas no experimentarán la predisposición materna, del mismo modo que un diabético que contraiga matrimonio exógamo dificultará la transmisión de su enfermedad. No podemos presentar pruebas experimentales y estadísticas de este fenómeno, pero resultaría ilógico y contrario a todo lo que hemos expuesto apoyándonos en la bibliografía, que no sucediera así.

* * *

Todo lo manifestado nos lleva a la exposición de las teorías de Martín Escaloya[237], resumibles en dos postulados:
1.º El mejoramiento de la descendencia se produce fundamentalmente a través de la hibridación, entendiendo por tal el cruce de individuos procedentes de climas diferentes, es decir, de ambiente totalmente distintos. (A los hijos de estirpes familiares diferentes se les da el feo nombre de híbridos, acaso por extensión de los fenómenos agrícolas y ganaderos. Es corriente que cuando se habla de híbridos, todo el mundo piense en el mulo

o en el burdégano, asociándolos a la fortaleza, pero también a la esterilidad. Este es un caso anormal de hibridación entre especies distintas).
2.º La permanencia en una ciudad o pueblo de un familia durante dos o más generaciones condiciona totalmente las características biológicas de ésta, hasta el punto de que, especialmente en comunidades de pocos habitantes, el cruce entre individuos avecindados desde varias generaciones debe considerarse como biológicamente consanguíneo, con todas las graves consecuencias inherentes.
La posibilidad de crear híbridos con gran vigor intelectual puede producirse de dos maneras:

a) Por cruce exógamo, es decir, por unión de cónyuges procedentes, como hemos dicho anteriormente, de contornos climáticos muy diversos. Por ejemplo, el matrimonio entre un vascongado o una burgalesa o entre un catalán y una andaluza producirá hijos de inteligencia definidamente superior a la normal, tal como cabría esperar con el cruce entres dos vascongados, dos burgaleses, dos catalanes o dos andaluces, establecidos en la misma localidad desde dos o más generaciones.

b) Un individuo procedente de matrimonio endógamo que sea trasladado desde su infancia o adolescencia a un clima diferente al de sus padres, a efectos biológicos puede considerarse plenamente híbrido (cruce climático en el propio individuo). Tanta es la importancia que Escayola da al medio ambiente.
En el hombre, el vigor híbrido se manifiesta plenamente durante dos generaciones, alcanzando su máximo rendimiento muchas veces en la segunda generación, puesto que ésta ha tenido, gracias a la elevación del nivel de vida de sus padres, mayores posibilidades culturales y económicas, es decir, un medio más favorable.

* * *

Hemos tenido ocasión de estudiar en algunos pueblos pequeños de montaña, en los que se repetían insistentemente los mismos apellidos, manifestación típica de endogamia, las consecuencias del avecindamiento secular y los resultados han sido concluyentes. El índice elevado de subnormalidad mental, la mezquindad física y la escasa capacidad intelectual son las características constante. Por su inseguridad, su desconfianza, y su temor fundado y biológico al riesgo, los naturales del lugarejo son incapaces de abandonarlo y de nuevo incurren en los errores matrimoniales de sus padres y abuelos, hasta que la naturaleza los esteriliza con anomalías incompatibles con la vida. Estos tristes pueblos sólo pueden salvarse con el renuevo biológico de los inmigrantes, cuya inferioridad social, económica e incluso técnica debería, según los behavioristas, hundirles todavía más. No sólo no sucede así, sino que los inmigrantes son la única tabla de salvación de estas poblaciones ancladas en una rutina matrimonial secular. Una excelente medida eugenésica, especialmente en los pueblos pequeños, sería imbuir en los mozos la conveniencia de mirar a las mozas del mismo lugar como si fueran hermanas, considerando sólo la posibilidad de matrimonio con mujeres de otros pueblos, cuánto más alejados climatológicamente, mejor.
El día en que los bravos mozos de Castilla elijan sus esposas entre las mozas de las costas cántabra o mediterránea, España habrá sentado las bases biológicas de una grandeza y una pujanza inimaginables.

* * *

En uno de los mejores editoriales que he leído del Dr. Walter Alvarez[216], éste comenta diversas genealogías como demostración de la naturaleza hereditaria de las enfermedades mentales. En particular, resultan muy elocuentes los informes que le proporcionó su amigo el Dr. Serge Androp, que estudió la herencia de unas familias con lacras, avecindadas en una ciudad pequeña. Un hombre aparentemente normal se casó con una mujer también aparentemente normal. El hombre tenía una hermana subnormal y debía ser portador de algunos genes deteriorados por cuanto, de los 8 hijos que tuvo, ¡7 le salieron locos!
La siguiente generación produjo una persona disparatada y excéntrica y la otra generación,

un idiota. ¿Qué hubiera sucedido si el individuo aparentemente normal se hubiera casado con una mujer de un clima diferente? Nosotros pretendemos que la descendencia hubiera sido normal o casi normal. Acumular en los hijos las mismas influencias negativas ambientales seculares origina estas catástrofes.

* * *

La exogamia es el factor básico de mejoría racial, pero no siempre es suficiente para corregir las consecuencias de los errores ocasionados por la ignorancia y el abandono. Winick[302], explica que en Chile, a pesar de que la leche para niños es obtenible libremente, la mortalidad infantil no ha descendido ni tan siquiera un 1%. Y se pregunta: ¿por qué este suministro de leche no resuelve el grave problema de la desnutrición infantil? A lo que contesta: Porque es imposible, en las condiciones en que viven las madres, preparar una fórmula que se mantenga estéril, ya que carecen de refrigerador. También, en ocasiones, la leche es dada al padre o es vendida. El caso es que el niño ingiere una fórmula contaminada que le produce diarrea. La madre inmediatamente abandona la leche y recurre al conocido y barato método de un engrudo hecho de harina y agua, lo cual conducirá a la inanición del bebé, con los consecuentes daños cerebrales irreparables.

* * *

Me decía en una ocasión mi hermano, escolapio dedicado a la enseñanza desde hace años, que los tests de inteligencia no definen las posibilidades de éxito. Estas vienen condicionadas en gran parte por el espíritu de lucha, por la voluntad de triunfo, por el coraje, todas ellas cualidades biológicas del híbrido. En la supervivencia de las especies, mi hermano (evolucionista como la mayoría de sus compañeros naturalistas y paleontólogos), veía una Influencia considerable en la hibridación: las especies migratorias o nómadas tienen más posibilidades de sobrevivir que las sedentarias, que son propensas a la degeneración endógama. Me ha sorprendido que un profesor inglés, el Dr. Valentine[438], en uno de los últimos números de **Nature** (22 mayo 1969) haya expuesto una idea muy parecida: «Muchos híbridos sin duda mueren sin dejar progenie, pero otros son de considerable importancia evolutiva». Estoy seguro de que a esta comunicación sobre la importancia de la hibridación en la evolución de las especies sucederán otras muchas, que tal vez lleguen a aclarar algo el nebuloso problema del origen de las especies. Haldane, hace ya muchos años, escribió: «Fue Lotsy probablemente quien insistió más en considerar la hibridación como causa originaria de las especies. Quizá fue demasiado lejos, como muchos exploradores, pero no cabe duda de que señaló una verdad importante»[513].

* * *

No es posible dejar de mencionar las fabulosas aportaciones que han supuesto, en agricultura, el maíz híbrido y, en avicultura, las razas híbridas, con ponedoras que alcanzan los 250 huevos anuales (las razas puras no sobrepasan los 140-150 huevos), así como la producción—casi la fabricación—de pollos para consumo, que ha llegado a convertir su carne en una comida popular. El volumen de ventas de las granjas avícolas norteamericanas, especializadas en genética (hibridación) es realmente astronómico y sobrepasa el de la industria del automóvil. Hay que reconocer, sin embargo, que la obtención de razas fuertes para hibridarlas entre sí ha supuesto una elevadísima inversión, al alcance sólo de los medios americanos.

«El más espectacular éxito económico de la moderna genética —escribe Kalmus[455], conocido biólogo y genetista de la Universidad de Londres— ha sido alcanzado combinando los sistemas tradicionales del cultivador con los del científico moderno. Nos referimos al maíz, el cereal de los indios americanos. Este alimento básico de los nativos de la América Central y del Sur nuestra gran variabilidad asociada a otra característica, vigor híbrido. Desde hace tiempo se sabe que el cruzamiento entre estirpes diferentes produce plantas fuertes y con muchas mazorcas grandes. A partir do esto se descubrió, por diversos caminos, el método moderno de producir maíz híbrido ('hybrid corn'). Se lleva a cabo en varias etapas: primero, por auto polinización, muchas cepas de maíz sen cultivadas aisladamente durante varias generaciones y las plantas defectuosas (homocigóticas para los genes

recesivos) pueden ser eliminadas fácilmente; al mismo tiempo se observa también una considerable pérdida de vigor y de productividad, quedando ésta reducida a alrededor de la mitad de las especies de polinización abierta. Estas diversas cepas de cultivo cerrado (endógamo) y uniformemente miserables (sic), que muchos cultivadores «prácticos» rechazarían airadamente, son las cepas progenitoras a partir de las que se obtendrán las generaciones F_1, algunas de las cuales superarán en producción a las formas originales de polinización abierta. La forma práctica de producir el maíz híbrido fue introducida por Jones en 1917 e implica la combinación de cuatro diferentes y cerrados linajes de abuelos. Se necesitan, por lo tanto, dos generaciones para producir cualquier maíz doble-híbrido comercial».

«Este procedimiento, que fue primeramente aplicado en gran escala en los Estados Unidos, permitió a los agricultores norteamericanos doblar la producción de maíz durante los años de guerra, 1942-44, contribuyendo así grandemente a la victoria y, posteriormente, a alimentar a les países de la Europa occidental y de otros lugares en el periodo de posguerra».

«En crianza animal, no puede citarse un ejemplo tan espectacular. Sin embargo, ha supuesto un casi universal avance. Sólo se necesita comparar el tamaño de los huevos vendidos en los países occidentales con los míseros huevecillos —cuyo tamaño casi no sobrepasa el de las ancestrales formas salvajes—, de las gallinas de las poblaciones primitivas o tribales; o comparar las estadísticas modernas de producción de leche o de mantequilla con las antiguas, para apreciar el avance que la crianza combinada con el tratamiento ha supuesto».

«Las investigaciones de los veterinarios y agropecuarios, afirma el editorialista[454] de la revista «Cromosoma X», nos han pertrechado de múltiples experiencias que pueden interpolarse en el campo de la genética humana».

Como hemos dicho en varias ocasiones en este trabajo, todos los genetistas y biólogos ven los inconvenientes da la consanguinidad y de la endogamia en la acumulación de dosis recesivas, ocasionadora de homocigosis y enfermedad. Ahora bien, en la obtención de maíz híbrido y en avicultura, se han ido eliminando por múltiples cruces cerrados todos los genes recesivos y, sin embargo, la especie ha ido degenerando hasta el punto de merecer el calificativo de «miserable» por parte de Kalmus. **En esta inexorable degeneración está el gran problema de la genética**. Las investigaciones eugenésicas deberían centrarse en esta cuestión ya que, muy posiblemente, de su estudio pueda deducirse el procedimiento más importante de mejoramiento del ser humano. La teoría de la interrelación enzimático-ambiental puede explicar en gran parte el fenómeno.

* * *

COLOFÓN: ALGUNAS FILOSOFÍAS POCO METAFÍSICAS

La teoría que hemos expuesto encierra una profunda lección de humildad.

Constituye una suprema ironía que el médico o el abogado ilustres, o el industrial próspero, lo sean precisamente por aquel abuelo campesino cuya existencia o cuyo recuerdo ocultan celosamente. Si aquel palurdo que aguantó soles y ventiscas y que descendía de otros que habían vivido tan dura y desesperanzadamente como él, no se hubiera casado con la señorita de clase media de la distante ciudad porque ésta hubiera preferido un individuo más acorde con su rango, no existiría hoy este prócer refinado al que tan dulcemente sonríe la suerte. Ni siquiera nos cabe el consuelo de la vanidad de la estirpe, porque la estirpe, cuanto más pura, más desdichada es, más pobre biológicamente.

Tanta es la importancia del cuerpo que puede llevar una vida de dualidad absoluta respecto del alma: no hay siquiera coincidencia de cualidades. Un hombre inteligentísimo puede ser un modelo de depravación y un pobre diablo puede albergar tesoros de bondad (filosofía pedestre y perogrullesca, pero cierta). Es sorprendente la posibilidad de vida independiente entre cuerpo y alma y la falta total de correspondencia entre sus cualidades. ¿Quiso Dios humillar nuestra vanidad relegando la inteligencia —no la bondad— a

unas características anatómicas, mientras que la verdadera calidad espiritual es indiferente a ellas?

* * *

Este hombre extraordinario que te sobrecoge por su profundísimo dominio de una cierta materia, es un campesino o un hijo de campesinos y tiene todavía reciedumbres y simplicidades del campo. La admirable fe religiosa de muchos científicos es una faceta de su fecundo ruralismo. El hombre refinado de la ciudad que llega a parecer inteligente no es profundo en nada —pura cáscara le llamó Unamuno— porque carece de esta espléndida fuerza, la única auténtica, la única verdadera, que da el campo. Por ello, la mayoría de genios —de origen labriego— son tan simples en muchos aspectos y, especialmente, en su íntimo sentido humano.
Ortega comentó el «halo de puerilidad» que suele rodear a los grandes hombres y llamó «misérrimos urbícolas» a los habitantes de las grandes ciudades.
Que el progreso de un pueblo esté en relación inversa con el índice de endogamia y de consanguinidad conyugal no parece discutible. No está tan claro, sin embargo, que el progreso de un pueblo esté en razón directa con el índice de exogamia (teoría de Martín Escayola) si bien nadie puede negar la trascendencia de aquélla.
Si, como espero, esta teoría es aceptada plenamente dentro de unos años, se podrá llegar sin demasiadas dificultades a la conclusión de que las teorías políticas, sean marxistas, democráticas o capitalistas no resuelven, por sí mismas, ningún problema social-
Efectivamente, en un país de gran endogamia, el nivel intelectual medio será bajo y, por lo tanto, la capacidad de producción de riqueza. La implantación de un socialismo absoluto no conducirá a nada porque, donde no hay, poco se puede repartir: se uniformará la miseria, desposeyendo a las pocas familias privilegiadas y creando además una parásita burocracia, pero el país seguirá siendo tan desdichado como antes.
Por el contrario, una nación con elevada exogamia creará riqueza, lo cual elevará el nivel de vida, con socialismo o sin él. Aparecerán nuevos puestos de trabajo, los sueldos serán elevados y la capacidad de ventas de las industrias será grande.

El progreso de un pueblo no dependerá, por lo tanto, de la ayuda material de otros pueblos, sino esencialmente de un fenómeno biológico simplicísimo. La sola ayuda material, por importante que sea, no es capaz de mejorar una nación si no hay un mínimo de posibilidades técnicas basadas en la existencia de ciudadanos inteligentes de origen exógamo.
Si no es así, la nación socorrida acaba siendo una colonia de la nación socorredora, lo cual provoca la aparición de revolucionarios locales que pretenden resolver la cuestión a tiros, creyendo ingenuamente en la aplicación de una ideología política más o menos nueva y más o menos vaga.
Resultará gracioso que todos los ideales, esfuerzos y sacrificios marxistas se tornen inconsistentes e irreales como los motivos de terror del Milenario, ante la posibilidad de conseguir naciones prósperas, sea cual fuere su sistema político, basándose en la aplicación de un fenómeno biológico universal, archiconocido en la producción de gallinas ponedoras.
La cosa no puede resultar más irónica.

XIV. — CONCLUSIONES

1. El hombre, como cualquier ser viviente, es la suma de sus enzimas (desde el punto de vista físico, claro está).
2. En los grupos humanos puede observarse una amplia variación enzimática (polimorfismo enzimático).
3. Las circunstancias ambientales condicionan una cierta uniformidad de los sistemas enzimáticos, dentro de su amplísima variabilidad. A las dos o tres generaciones, la modificación enzimática somática producida por el ambiente puede convertirse en hereditaria.
4. Los sistemas enzimáticos son decisivos en la transmisión y condicionamiento de los

caracteres y de las enfermedades hereditarias, e influyen básicamente en la dotación genética. El alelismo múltiple o polimorfismo genético, es posiblemente una de las más importantes consecuencias de este fenómeno. Los genes, a su vez, se manifiestan a través de las enzimas.

5. La mayoría de enfermedades tiene un componente genético que puede, en muchos casos, ser superado por una influencia ambiental.

6. Muchas inhibiciones ambientales no son patológicas y no llegan a producir enfermedades, pero uniforman bioquímicamente ciertos grupos humanos.

7. Es muy difícil —tal vez imposible— que un ser humano nazca con todos los sistemas enzimáticos absolutamente normales; todos tenernos nuestro talón de Aquiles genético; sin embargo, muchas anomalías ínfimas no se manifestarán posiblemente en muchos años o nunca, o bien no tendrán consecuencias patológicas.

8. El matrimonio entre individuos procedentes de diferentes climas y, por lo tanto, dotados de diversos sistemas enzimáticos, difícilmente puede acumular defectos importantes para la descendencia, puesto que nunca se superpondrán genéticamente, salvo que ambos cónyuges padezcan la misma enfermedad y, aún en este caso, no está demostrada la transmisión.

9. El traslado, a poco de nacer o en la niñez, de un individuo de origen endógamo a un clima diferente estimula nuevos sistemas enzimáticos e impide, por lo tanto, se manifiesten las lacras y enfermedades de sus padres. Constituye, además, un poderoso estimulante de su capacidad intelectual, puesto que enriquece sus sistemas enzimáticos.

10. Los matrimonios consanguíneos son absolutamente desaconsejables. Su prole puede constituir un compendio de síndromes raros que traigan de cabeza al pedíatra más avisado. Solamente es posible el matrimonio entre primos hermanos cuando estos hayan crecido en climas diferentes.

11. Las circunstancias ambientales, actuando a través de varias generaciones, determinan ciertas igualdades o semejanzas enzimáticas en los grupos humanos, especialmente en comunidades reducidas, por lo cual los matrimonios entre individuos de estas comunidades pueden considerarse como consanguíneos, aunque no exista el menor parentesco. El medio ambiente, a lo largo de las generaciones, provoca la producción de determinados estados heterocigóticos. Todos somos portadores de genes heterocigóticos recesivos patológicos. El cruce de dos individuos procedentes del mismo ambiente facilita la presentación de un descendiente homocigótico y, por lo tanto, enfermo.

12. El casorio con la moza del pueblo constituye el procedimiento más eficaz para eternizar el atraso de este pueblo.

13. La descendencia de matrimonio exógamo puede estar dotada de muy diversas características biológicas favorables, incluyendo aquéllas en que se asienta primordialmente el rendimiento intelectual. E! progreso de un pueblo está en razón directa al número de cruces exógamos (teoría de Martín Escayola o de la hibridación), debiendo constituir este objetivo la primera medida eugenésica.

14. Todo individuo procedente de una familia afecta de determinadas enfermedades hereditarias graves y afecto o no él mismo, debería casarse con mujer alejada totalmente de su ambiente y medio climático. En algunos casos, tai vez sea permisible la acción estatal.

15. Sería conveniente estudiar la posibilidad de que un cambio climático influya favorablemente sobre el niño subnormal (no olvidando, sin embargo, la propensión de

16. Los educadores (incluyendo más de un clérigo froidiano) deberían sentir menos entusiasmo por la educación sexual y más por la eugenesia y la genética, creando en sus alumnos un auténtico sentido de responsabilidad paterna.

GLOSARIO

ADN (ácido desoxirribonucleico). Es la sustancia fundamental de los cromosomas y se

considera el material heredable de los organismos vivos. Está compuesto de un azúcar (desoxirribosa), ácido fosfórico y bases nitrogenadas.
ARN (ácido ribonucleico). Se halla en el citoplasma y en los cromosomas y actúa de mensajero del ADN de los cromosomas (mARN). También hay el ARN de transferencia (tARN), el cual, en cooperación con los ribosomas, coloca en posición adecuada los aminoácidos activados a lo largo del molde mARN.
Alelomorfismo o alelismo múltiple. Cuando existe polimorfismo en los alelos que ocupan el mismo locus en un par de cromosomas homólogos. Cuando en una población hay más de dos alelos para un locus determinado.
Alelomorfos (alelos). Genes que ocupan loci (lugares) idénticos en cromosomas homólogos. Cuando los dos alelos son iguales, se dice que la persona es homocigótica para un gen determinado; cuando son diferentes se dice que es heterocigótica. «Cualquier gen puede existir en una variedad de formas diversas llamadas alelos».
Aneuploidía. Tenencia de un número cromosómico que no es múltiplo exacto del número haploide.
Autosoma. Todo cromosoma que no sea un cromosoma sexual; el hombre y la mujer tienen 22 pares de autosomas. En ambos sexos, cada autosoma de un par determinado se parece al otro autosoma y los miembros de cada par se dice son homólogos.
Cariotipo. Imagen cromosómica completa de un individuo. Presenta los cromosomas en pares de mayor a menor tamaño y de acuerdo con la posición del centrómero. Se obtiene por microfotografía de una célula somática mitótica.
Centrómero (quinetocoro). Parte no teñible del cromosoma por la que se separarán las dos cromátidas. La posición del centrómero es constante para cada cromosoma determinado, pero nunca se halla en un extremo, sino más bien hacia el centro.
Cigoto. Óvulo fecundado. Unión del espermatozoide y del óvulo.
Citogenética. Rama de la biología que estudia la herencia por métodos citológicos y genéticos.
Citología. Rama de la biología que estudia la estructura celular.
Citoplasma. La sustancia viva de la célula, con exclusión del núcleo.
Codón. Triplete de tres bases, en una molécula de ADN o ARN, que codifica un aminoácido específico.
Cromátidas. Los dos cuerpos producidos por la escisión longitudinal de los cromosomas antes de la división nuclear. Se transforman en cromosomas de las células hijas.
Cromatina. Componente del núcleo que se tiñe intensamente. Los cromosomas engloban a esta sustancia cuando se dividen.
Cromatína sexual. Véase «Cuerpo de Barr».
Cromosomas. Estructuras pares que se tiñen fuertemente y que se forman en el núcleo durante su división. Hay un número constante en cada especie y son portadores de los genes. El hombre tiene 22 pares de cromosomas normales o autosomas y dos sexuales diferentes, X e Y. La mujer, igual número de autosomas y dos sexuales similares, X y X.
Cromosomas sexuales. El par de cromosomas heredados diferentemente en los dos sexos, que es responsable de la determinación del sexo. El cromosoma X del hombre contiene muchos genes que no tienen nada que ver con la determinación del sexo.
Cromosomas homólogos. Los miembros del mismo par de cromosomas. Contienen una distribución idéntica de los loci.
Crossing-over o entrecruzamiento. Intercambio de genes entre cromosomas homólogos, que ocurre durante la meiosis.
Cuerpo de Barr o masa de cromatina sexual. Masa de cromatina de alrededor de 1 μ de tamaño que se halla en el núcleo de las células femeninas, pero no en el de las masculinas. Aparece como una estructura planoconvexa adosada a la cara interna de la membrana nuclear.
Deleción. Aberración cromosómica resultante de la rotura de un cromosoma y pérdida de un fragmento.

Diploidia. Constitución cromosómica doble, o sea, por pares, en las células somáticas.
Dominante. Gen que enmascara la acción de su alelomorfo (el recesivo) cuando ambos están presentes en la forma heterocigótica. Se habla de efecto dominante cuando la información genética de un solo alelo es suficiente para producir una manifestación genotípica.
Ecología. Parte de la biología que estudia las relaciones existentes entre los organismos y el medio en que viven.
Expresividad. Grado en que se manifiestan los efectos genéticos en un individuo.
Fenotipo. Conjunto de las propiedades manifiestas de un organismo, sean o no hereditarias. Organismo considerado desde el punto de vista exterior. La totalidad de la naturaleza física, bioquímica y fisiológica de un individuo, tal como viene determinada por su genotipo y el ambiente dentro del cual se desarrolla.
Gametos. Células reproductoras de cada uno de los sexos. En los animales superiores son los espermatozoides y los óvulos. Contienen la mitad de los cromosomas.
Gemelos monocigóticos o univitelinos. Los resultados de la división en dos partes de un único óvulo, fecundado por un solo espermatozoide, por lo cual en teoría deben ser idénticos genéticamente.
Gemelos dicigóticos o bivitelinos. Los resultados de la fecundación de dos óvulos al mismo tiempo, por dos espermatozoides distintos. No tienen más semejanza que los demás hermanos.
Gen. Unidad hereditaria que rige la aparición de caracteres definidos.
Genoma. Conjunto de todos los genes de un organismo.
Genotipo. Organismo juzgado por su constitución genética.
Haploide. Conjunto de cromosomas en el que sólo un cromosoma de cada par se halla presente, es decir, la mitad del total. Los gametos tienen un lote haploide de cromosomas.
Herencia ligada al sexo. Se dice que un gen se halla ligado o limitado al sexo cuando sólo se manifiesta en uno, pero no en el otro.
Herencia multifactorial. Herencia controlada por muchos genes.
Heterocigótico. Individuo que posee dos alelomorfos distintos en los dos loci correspondientes de un determinado par de cromosomas homólogos, es decir, que cada alelo transmite diferente información genética.
Homocigótico. Individuo que posee alelomorfos semejantes en los dos loci correspondientes de un determinado par de cromosomas homólogos, es decir, que ambos alelos transmiten la misma información genética.
Inversión. Aberración cromosómica resultante de un entrecruzamiento entre dos cromosomas que han experimentado rotura. Un segmento de uno de ellos se invierte y los genes correspondientes aparecen en orden inverso.
Locus (plural, loci). Lugar de un cromosoma ocupado por un gen determinado.
Meiosis. El proceso de división de las células germinales que ocasiona la formación, en dos estadios, de células (gametos) que contienen la mitad de cromosomas de la célula original.
Mitosis. El proceso de división de las células somáticas que ocasiona la formación de dos células hijas con el mismo número de cromosomas y de contenido de ADN que la célula original.
Monosomía. Un individuo o célula que ha perdido un miembro de un par de cromosomas; en el hombre, una célula con 45 cromosomas.
Mosaico (mosaicismo). Se presenta mosaico en un organismo cuando sus células derivan de un linaje cigótico único, pero los cromosomas han sido redistribuidos por efecto de una división celular anormal. Es decir, que los tejidos están formados por dos o más tipos genéticamente distintos. El número de cromosomas varía, por lo tanto, de una célula a otra dentro del mismo individuo.
Mutación. Variación heredable. Cambio súbito de un gen determinado, de modo que sus efectos son distintos de los del normal. Los genes son muy estables, por lo que las

mutaciones son muy raras.
Mutación somática. Mutación que se desarrolla en las células somáticas en vez de producirse en las que forman los gametos. El cáncer podría definirse como una mutación somática que altera el grado de multiplicación celular de un tejido.
No disyunción. Consiste en la no separación de dos cromosomas homólogos, que pasan a la misma célula hija, ya sea durante la meiosis o durante la mitosis.
Penetrancia. Frecuencia con que se manifiesta un determinado efecto genético en la población.
Polimorfismo. La existencia en una población de dos o más genotipos alternativos, determinados por factores genéticos y que presentan frecuencias demasiado elevadas para que puedan ser mantenidas sólo por la mutación.
Poliploidía. Estado en que están presentes en un organismo más de dos miembros de los pares cromosómicos. La aparición por tres o más veces del número haploide de cromosomas.
Quimera. Se presenta quimera en un organismo cuando sus células se derivan de dos o más linajes cigóticos distintos.
Recesivo. Gen cuya acción queda enmascarada por su alelomorfo (el dominante) cuando ambos están presente en el estado heterocigótico. Un estado recesivo se manifiesta solamente cuando ambos alelos llevan la misma información (homocigosis].
Traslocación. El cambio de dos segmentos entre cromosomas no homólogos, ocasionado por la rotura anómala y subsecuente intercambio de los segmentos respectivos.
Transmisor, portador. Individuo en apariencia normal, pero transmisor de un gen recesivo o recesivo ligado al sexo.
Trisomía. Aneuploidía con un cromosoma de más. En un cromosoma determinado, por ej., en el número 21, en cierto tipo de mongolismo, en lugar de haber dos cromosomas homólogos, hay tres.
Sexo heterogamético. Sexo cuyos miembros poseen el par de cromosomas sexuales distintos. Por ejemplo, en el hombre, que posee los cromosomas sexuales X e Y.
Sexo homogamético. Sexo cuyos miembros poseen un par de cromosomas sexuales semejantes. Por ejemplo, la mujer, que posee los cromosomas sexuales X y X.

BIBLIOGRAFÍA

1. Diccionario de la Real Academia Española, 18.° Ed., 1956.
2. Coderch de Sans, J., Cromosoma X, n.° 6, marzo 1965, p. 9.
3. Cárter, C. O., Practitioner, 283, 144, 1959.
4. Zellweger, H., Modern Medicine, 9 octubre 1967, p. 40.
5. Auerbach, Ch., La Ciencia de la Genética. Bd. Revista de Occidente, Madrid, 1962.
6. Birnbaum, M., JAMA, 175, 951, 1961.
7. Ward, R., en Zellweger4.
8. Sartre, J. P., Reflexions sur la question juive, L. Gallimard, París, 1954.
9. Cormier, B. M., Cañad. Med. As,s. J., 94, 276, 1966.
10. Marañón, G., Gac. méd. esp., julio 1968.
11. Garrod, A. E., Lancet, 2, 1616, 1902.
12. Anón., ibid., 1, 407, 1968.
13. Tardío Fargas, P., Cromosoma X, n.° 14, 1966, p. 13.
14. Hammerling, J., Investigación y Progreso, 8, 81, 1934.
15. Drinkwater, H., Proc. roy. Soc. Med. 10, 60, 1917.
16. Eikington, S. G. y Himstman, R. G., Brit. med, J., 1, 407, 1967.
17. Curr, J. F., ibid., 1, 631, 1967.
18. Leading Articles (anón.), ibid., 4, 205, 1968.
19. Page, I. H., Mod. M.ed., 31 julio 1967, p, 23.
20. Philip. J., Lancet, 1, 209, 1968.
21. Court Brown, W. M., en Ismail, A.A.A., et al., ibid., 1, 220, 1968.
22. Cárter, C. O., Nature, 219, 1083, 1968.
23. Lynch, H. T., Hereditary Factors in Carcinoma, Berlin y Nueva York, Springer-Verlag, 1967.
24. Papadrianos, E., et al., Annals of Surgery, 165, 10, 1967.

25. Busk, T., Ann. Eugenics, 14, 213, 1948.
26. Villar Palasí, V. y Santos Ruiz, A., Tratado de Bioquímica, vol. II, Ed. L. Y. E., Barcelona, 1962.
27. Beadle, G. W., Chem. Rev., 37, 15, 1945.
28. Zemplényi, T., Enzyme Biochemistry of the Arterial Wall as Related to Atherosclerosis, Londres, Lloyd-Luke (Medical Books), 1968.
29. Leading Articles (anón.), Lancet, 1, 346, 1968.
30. Khorana, H. G., JAMA, 206, 1978, 1969.
31. Ochoa, S., Fed. Proc., 22 (N.» 1, pt 1), 62, 1963.
32. Nirenberg, M. W., et al-, Fed. Proc., 22 (N.° 1, pt 1), 55, 1963.
33. Pare, C. M. B., Lancet, 1, 923, 1965.
34. Roberts, D. J. y Broadley, K. J., ibid., 1, 1219, 1965.
35. Laipin, I. P., y Oxenkrug, G. F., ibid, 1, 132, 1969.
36. Mandell, A. J., Rec. Adv. Biol. Psychiat., 6, 237, 1963.
37. Curzon, G., en Biochemical Aspects of Neurological Disorders, 2.' serie (ed. por Cumings y Kremer), Oxford, 1965.
38. Dewhurst, W. G., J. psychosomat. Res., 9, 115, 1965.
39. Mandell, A. J., y Rubín, R. T., Lite Sci., 5, 1153, 1966.
40. Fawcett, J. A. y Bunney, W. E., Archs. gen. Psychiat., 16, 517, 1967.
41. Richter, D., en Amines and Schizophrenia (ed. por H. E. Him-wiche et al.) Oxford, 1967.
42. Rubin, R. T., Archs. gen. Psychiat., 17, 671, 1967.
43. Anón., Lancet, 1, 317, 1967.
44. Coppen, A. J., Adv. Pharmac., 6 B, 283, 1968.
45. Curzon, G., Lancet, 1, 257, 1969.
46. Wilkinson, J. H., Introducción al diagnóstico enzimático, Ed. Toray, Barcelona, 1965.
47. Anón., Lancet, 1, 407, 1968.
48. Haningtor, E., Brit. med. J., 2, 550, 1967.
49. Cohén, S., et al., Lancet, 2, 56, 1964.
50. Woessner, J. F., jun., y Brewer, T. H., Biochem J., 89, 75, 1963.
51. Wood, J. C., y Psychoyos, A., C. R. Acad. Sci. (París), 265, 141, 1967.
52. Valentine, G. H., Cromosomopatias humanas, Elicien, Barcelona, 1968, p. 5.
53. de Toni, G., Minerva Medica, 52, 3781, 1961.
54. Liddell, J., Proc. Roy. Soc. Med., 61, 168, 1968.
55. Anón., Nature, 218, 523, 1968.
56. NG. W. G., et al., Nature, 217, 1273, 1968.
57. Smith, S. E. y Kyi Tun, Nature, 217, 1273, 1968.
58. Knigth, R. A., et al., Trans. Eighteenth Cogn. Chemother. Tuberc. 52 (Veterans Adm.) Washington,1959.
59. Evans, D. A. P., et al., Brit. med. J., 2, 485, 1960.
60. Evans, D. A. P., y White, T. A., J. Lab. Clin. Med., 63, 387, 1964.
61. Harris, H. W., et al., Amer. Rev. Tuberc. Pulm. Dis., 7!>, 944, 1958.
62. Sunahara, S., et al., Science, 134, 1530, 1961.
63. Gangadharam, P. R, J., et al., Bull. V/rtO, 25, 765, 1961.
64. Dufour, A. P., et al., Science ,145, 391, 1964.
65. Harris, Harry, Brit. med. J., 2, 135, 1968.
66. Anón., Leading Articles, Brit. m.ed. J-, 2, 66, 1969.
67. Brit. med. Bull., 25, n." 1. 1969,
68. Blackwell, B., y Mabbitt, L. A., Lancet, 1, 938, 1965.
69. Hanington, E., Brit. med. J., 2, 550, 1967.
70. Blackwell, B., et al., Lancet, 1, 940, 1965.
71. Hodge,J. V., et al., ibid., 1, 1108, 1964.
72. Comunicación de una Comisión científica de la OMS, WHO Tech. Rep. Ser., 366, 1, 1967.
73. Fairbanks, V. F., y Fernández, M. N., JAMA, 208, 316, 1969.
74. Brock., J. F., Practitioner, 201, 131, 1968.
75. Waterlow, J. C., Lancet, 2, 1091, 1968.
76. Mariani, A., Spadoni, M. A. y Tomassi, G-, Nature 199, 378, 1963.
77. Gaetani, S., et al., J. Nutr., 84, 173, 1964.
78. Schimke, R, T., J. Biol. Chem. 237, 459, 1962.
79. Stephen, J. M. L., y Waterlow,). C., Nature, 211, 978, 1966.
80. Edit., Cañad. Med. Ass. J., 94, 93, 1966.
81. Mc Clure, J. L., Lancet, 2, 691, 1963.

82. Davies, E. B., ibid., 2, 691, 1963.
83. Blackwell, B., ibid., 2, 849, 1963.
84. Blackweil, B. y Marley, E., ibid., 1, 530, 1964.
85. Goldberg, L. I., JAMA, 190, 456, 1964.
86. Elis., J., et al., Brit. med. J., 2, 75, 1967.
87. Asatoor, A, M., et al., Lancet, 2, 733, 1963.
88. Von Haller, A., Los grandes descubrimientos en el campo de la alimentación, Espasa-Calpe, 1965.
89. Kobyashi, J., Ber. Ohara Inst. landur. Forsch., 11, 12, 1927.
90. Schroeder, H. A., JAMA, 172, 1902, 1960.
91. Id., J. chron. Dis., 12, 586, 1960.
92. Morris, T. N.. et al., Lancet, 1, 860, 1961.
93. Crawrford, M. D., et al., ibid., 1, 827, 1968.
94. Schroeder, H. A., JAMA, 195, 81, 1966.
95. Biorck, G., et al-. Acta med. scand., 178, 239, 1965.
96. Morris, J. N., Lancet, 2, 506, 1962.
97. Halberg, et al-, Exper. Med. Surg., 23, 61, 1965.
98. Kailis, D. G., et al-, Med. J. Austral., 2, 1037, 1968.
99. Learoyd, J., Brit. med. J., 4, 422, 1967.
100. Duckworth, R., ibid., 2, 283, 1966.
101. Englander, H, R., et al., J. Amer. dent. Ass., 68, 14, 1964.
102. Forrest, J. R., Brit. dent. J., 100, 195, 1956-
103. Leone, N. C., et al., Am. J. Roentg., 74, 874, 1955.
104. Bird, P. M., Canad. Med. Ass. J., 94, 590, 1966.
105. Bloom, A. D., et al., Lancet, 2, 802, 1967.
106. Miller, W., Pediatrics (Supplement), enero 1968.
107. Folley, J. H., et al., Japan Amer. J. Med., 13, 311, 1952.
108. Stewart, A., et al., Brit. med. J., 1, 1495, 1958.
109. Mac Mahon, B., J. Nat. Cáncer Inst., 28, 1173, 1962.
110. Giannoni, G., Minerva Medica, 53, 697, 1962.
111. Spiers, F. W., Practitioner, 181, 572, 1958.
112. Valentine, G. H., obra citada, p. 141.
113. Penna Franca, E., et al., Health Phys., 11, 699, 1965.
114. Rees, M. J., y Sargant, W. L. W., Nature, 219, 1005, 1968.
115. Eisenbud, M., Pediatrics (Supplement), 41, 174, 1968.
116. Livingstone, G., Practitioner, 192, 461, 1964.
117. Richards, P. R., Practitioner, ed. esp., julio-agosto 1967, p. 64.
118. Hoeygaard, A., Lancet, 1, 698, 1968.
119. Beckett, A. H., y Triggs, E. J., Nature, 216, 587, 1967.
120. Scott Russell, R., ed., Pood Contam. by Radioactive Fall-out. Radio. and Human Diet. Pergamon, 1966
121. Langlands, A. O., et al., Nature, 218, 1133, 1968.
122. Anón., Nature, 217, 215, 1968.
123. Deán, R. F., E. Afr. med. J., 29, 1, 1952.
124. Deán, R. F., en. Recent Advances in Pediatrics (ed, por D. Gairdner), Londres 1965, p. 216.
125. Cook, G. C. y Lee, F. D., Lancet, 2, 1263, 1966.
126. Cook, G. C., y Kayubi, S. K., ibid., 1, 725, 1966.
127. Cook, G. C., tirit. med. J., 1, 527, 1967.
128. Davis, A. E., y Botín, T., Nature, 216, 1244, 1967.
129. Huang, S, S., y Bayiess, T. M., Science, 160, 83, 1968.
130. Flatz, G., et al., Nature, 221, 758, 1969.
131. Ortega y Gasset, J., Mocedades, Espasa-Calpe (Col. Austral).
132. Goethe, J. W., Memorias de la Universidad. Espasa-Calpe (Col. Austral).
133. Werz, G., Genetic Control of Differentiation, Brookhaven National Laboratory, Associated Universities, Junio 1965, p. 185.
134. Schultze, E. G., Ther d. Gegenw., 105, 793, 1966, extract, en Med. Klin. (ed. esp.) oct. 1967.
135. Cárter, C. O., Lancet, 1, 1014, 1969.
136. Court Brown, W, M., Practitioner, 181, 576, 1958.
137. Semple, A. B., ibid., 181, 589, 1958.
138. Mc Lean, A., ibid., 181, 594, 1958.
139. Carling, E, R,, y Stanbury, G. R., ibid., 181, 598, 1958.

140. Doeglas, H. M. G., et al., Lancet, 2, 1361, 1967.
141. Am. Med. Ass., Council on Drugs, N. N. D., 1962, Lippincott, p. 17.
142. Liddell, J., et al., Nature, 193, 561, 1962.
143. Heyworth, R., y Firth, H. M. J,, Lancet, 2, 1422, 1967.
144. Locati, G. et al.. Minerva Medica, 58, 972 1967.,
145. Cantolino, S. J., et al., New. Engl. J. Med. 275, 739, 1966.
146. Kallow, W., en Biochemistry of Human Genetics, Wolstenholme y OConnor, Londres, 1959.
147. Davies, R. O., et al.. Cañad. J. Biochem., 38, 545, 1960.
148. Sizer, I. W., Modern Medicine 8 abril 1968, p. 74.
149. Anón., JAMA (Medical News), 207, 849, 1969.
150. Sandler, M., et al., Lancet, 2, 808, 1961.
151. Rowley, J. D., JAMA, 207, 914, 196^.
152. Nirenberg, M., JAMA, 206, 1973, 1968.
153. Huntsman, R. G., et al., Lancet, 2, 808, 1961.
154. Mc Donald, D. F., JAMA, 206, 1774, 1968.
155. Anón., Modern Medicine, 23 sept. 1968, p. 51.
156. Leone, N. C., et al., Archs. ind. Hith., 21, 326, 1960.
157. Bernstein, D, S., et al., JAMA, 198, 499, 1966.
158. Anón., Lancet, 1, 203, 1967.
159. Elkeles, A., Lancet, 1, 333, 1967.
160. Horwitz, D., et al., JAMA, 188, 1108, 1964.
161. Stephen, J. M. L., y Waterlow, J. C., Lancet, 1,118, 1968.
162. Robinson, R., y Smith, P., Lancet, 1, 511, 1967.
163. Posen, S,, et al., Lancet, 1, 264, 1966.
164. Anónimo, Todays Drugs, Brit. med. J., 2, 35, 1968.
165. Falliers, C. J,, en H, F, Conn, Terapéutica 1968, Salvat Ed,, p. 607.
166. Ford, R. M., Med. J. Austr., 1, 653, 1968.
167. Peshkin, M. M., Int. Archs. Allergy Appl. Inmun., 15, 91, 1959.
168. Maunsell, K., et al., Lancet, 1, 1267, 1968,
169. Pepys, J., ibid., 1, 1270, 1968.
170. Bernecker, Ch., ibid., 2, 1145, 1968.
171. Bachofen, H., et 'al., Dt. med. Wschr., 92, 1597, 1967.
172. Oettli, Th., Practitioner, 180, 590, 1958.
173. Graham, P. J., et al., Br. J. prev. soc. Med., 21, 78, 1967.
174. Baker, H., JAMA, 194, 936, 1965.
175. Scholander, P. F., et al., J. Appl. Physiol, 12, 1, 1958.
176. Mayer, J., y Neva, F. A., Practitioner, 198, 658, 1967.
177. Anón., Lancet, 1, 466, 1968.
178. Anón., Brit. med., J., 1, 967, 1966.
179. Anón., Mod. Med., 2 enero 1967, p. 94.
180. Alvarez, W. C., ibid., 18 julio 1968, p. 51.
181. Digon, E., y Barret, H., Archiv. of Environmental Health, 12, 279, 1966.
182. Yen, S., y Mc Mahon, B., Lancet, 2,623, 1968.
183. Rubenstein, A. H., et al., Brit. med. J., 1, 748, 1969.
184. Anón., Lancet, 2, 764, 1967.
185. Anón., AMA Clinical Convention, JAMA (Medical News), 198, 42, 1966.
186. Hsia, D., Y. Y., y O'Flynn, E., en Pediatric Therapy 1966-67, de H. C. Shirkey, Mosby, Saint Louis, p. 91.
187. Anón., Modern Medicine, 31 enero 1966, p. 69.
188. Rosner, F,, et al., JAMA, 205, 165, 1958.
189. Morrison Smith, J., Brit. Med. Ass., Anual Scientific Meeting, 7-10 julio 1969, Brit. med.J., 3, 165, 1969.
190. Burkhard, H., Deutsche Zeitschrift für Chirurgie, 169, 166, 1922.
191. Harvald, B., y Hanfle, M., Acta Genet. (Basilea), 8, 287, 1958.
192. Jarvik, L. F., y Falek, A., Cáncer, 15, 1009. 1962.
193. Mackim, M. T., J. Hered., 31, 277, 1940.
194. Mumford, S. A,, y Lmáer, H., Amer. J. Cáncer, 28, 393, 1936.
195. Nielsen, A, y Clemmesen, J,, Brit. J. Cáncer, 11, 327, 1957.
196. Phillips, R. B., Proc. Mayo Clin., 13, 209, 1939.
197. Alian, J., Glasgow Med. J., 36, 15, 1955.
198. Curtís, S. W., JAMA, 92, 952, 1929.

199. Joslin, E. P., et al., en «The Treatment of Diabetes Mellitus», 7.a ed. Filadelfia, Lea y Febiger, p. 57.
200. Hines, E. A., et al., Trans Ass. Amer. Physicians, 70, 282, 1957.
201. Barslund, I., y Danielsen, J., Epilepsia, 4, 138, 1963.
202. Doig. R. K., Med. J. Aust., 2, 716, 1957.
203. Kennard, J. H., New Eng. J. Med., 252, 1131, 1955.
204. Tesler, J., Gastroenterology, 7, 685, 1946.
205. Heizer, W. D., y *Lewison, E. F.*, JAMA, 188, 217, 1954.
206. Nielsen, J., Lancet, 2, 717, 1967.
207. Carter, C. O., ibid., 1, 1203, 1969.
208. Uchida, I. A., y Rowe, R. D., Amer. J. hum. Gen 9, 133, 1957.
209. Lamy, M., et al., ibid., 9, 17, 1957.
210. Campbell, M., Acta Genet. med. (Roma), 10, 443, 1961.
211. Kallmann, F. J., Am. J. Psychiat., 103, 309, 1946.
212. Slater, E., Psychotíc and Neurotic Illnesses in Twins, H. M., Stationery drice, 1953.
213. Tienari, P., Acta psychiat. scand., 93, suppl. 171, 1963.
214. Kringlen, E., J. nerv. ment. Dis., 138, 26, 1964.
215. Gottesman, I.I., y Shields, J,, Brit. J. Psychiat., 112, 809, 1966.
216. Alvarez, W. C, Modern Medicine, 22 abril 1968, p. 63.
217. Rosner, F., et al., JAMA, 198, 328. 1966.
218. Id., id., Lancet, 1, 1191, 1965.
219. Id., id., New Eng. J. Med., 273, 1356, 1965.
220. Motulsky, A. G., y Gartier, S. M., Practitioner, 183, 170, 1959.
221. Allison, A. C., y Blumberg, B. S., Amer. J. Med., 25, 933, 1958.
222. Anón., JAMA (Medical News), 204, 25, 1968.
223. Anón., Leading Articles, Brit. med. J., 2, 257, 1968.
224. Cárter, C. O., Lancet, 1, 436, 1967.
225. Adams, M. S., y Neel, J. V,, Pediatrics, 40, 55, 1967,
226. Setter, J., Biol. med. (París), 57, 563, 1958.
227. Bermiss, S. M., Trans. Amer. med. Ass., 11, 319, 1858.
228. Arner, G. B. L., Stud. Hist. Econ. pub. Law, 31, 348, 1908, Universidad de Columbia, N.Y.
229. Böök, J. A., Ann. hum. Genet., 21,191, 1957.
230. Slatis, H. M., et al., Amer. J. hum. Genet., 10, 446, 1958.
231. Schull, W. J., Amer. J. hum. Genet, 10, 294, 1958.
232. Campbell, M., Brit. med. J., 2, 895, 1965.
233. Srinivasa Rao, K., J. Obstet. Ginaec. of India, 18, 771, 1968.
234. Carter, C. O., Lancet, 1, 1139, 1969.
235. Whiteside, J. D., y Cholmeley, J. A., Archs. Dis. Child., 27, 487, 1952.
236. Matsunaga, E., JAMA, 198, 119, 1966.
237. Escayola, M., Los Orígenes del Progreso y de la Decadencia, Ed. Castro, Barcelona, 1963.
238. Alvarez, W. C, Modern Medicine, 27 enero 1969, p. 57.
239. Shaw, A., ibid., 24 marzo 1969, p. 269.
240. Sorsby. A., Practitioner, 183, 133, 1959.
241. Fisher, R. A., Smoking: The cáncer controversy, Oliver y Boyd, Edimburgo, 1959.
241. Knox, W, E., en The Metabolic Basis of Inherited Disease, ed. por Stanbury, Wyngaarden y Fredrickson, Mc Graw Hill, Nueva York, 1960.
242. Clarke, C. A., Genética Práctica, Toray, Barcelona, 1965.
243. Thompson, J. S., y Thompson, M. W., Genética Médica, Salvat, Barcelona-Madrid, 1968.
244. Gregg, N. M., Trans. Ophthal. Soc. Aust., 3, 35, 1941-44.
245. Baikie, A. G., et al., Lancet, 1, 412, 1965.
246. Barteis, H., et al., ibid.. I, 820, 1968.
247. Editorial, JAMA, 186, 64, 1963.
248. Editorial, Am. J. Dis. Child., 108, 571, 1964,
249. Conrad, K., Z. ges. Neurol. Psychiat. (alem.), 159, 521, 1937.
250. Lennox, W. G., et al., JAMA, 113, 1002, 1939.
251. Id. id., Arch. Neurol. Psychiat. (Chicago), 44, 1155, 1940.
252. Id. id., J. Hered., 36, 233, 1945.
253. Valentine, G. H., obra citada, p. 9.
254. Tjio, J. H., y Le van. A,, Hereditas, 42, 1, 1956.
255. Ford, C. E., y Hamerton, J. L., Nature, 178, 1020, 1956.

256. Anón., Lancet, 1, 474, 1969.
257. Jacobs, P. A., et al., Ann. Hum. Gen., 31, 339, 1968.
258. Casey, M. D., et al., Lancet, 2, 859, 1966.
259. Welch, J. P., et al., Nature, 214, 500, 1967.
260. Wiener, S., et al,, Lancet, 1, 150, 1968.
261. Telfer, M. A., et al., Science, 159, 1249, 1968.
262. Hunter. H., Lancet, 1, 816, 1968.
263. Bartlett, D. J., et al., Nature, 219, 351, 1968.
264. Marinello, M. J., et al., JAMA, 208, 321, 1969.
265. Akesson, H. O., Lancet, 2, 1040, 1968.
266. Nielsen, J., et al., ibid., 2, 576, 1968.
267. Jacobs, P., et al., Lancet, 1, 1213, 1960.
268. Polani, P. E., Br. med., BulL, 25, 8, 1969.
269. Cárter, C. O., Lancet, 1, 1041, 1969.
270. Maclean, N., et al., J. Med. Gen., 5, 165, 1968.
271. Anón., Leading Articles, Brit. med. J., 1, 201, 1969.
272. Wolf., V., et al., Humangenetik, 1, 397, 1965.
273. Hirschhorn, K., et al., ibid., 1, 479, 1965.
274. Miller, O. J., et al., Cytogenetics, 5, 137, 1966.
275. Miller, O. J., et al., Lancet, 2, 105, 1966.
276. Carnero Leao, J., et al., JAMA, 202, 434, 1967.
277. Wade, N., New Sotíety, 12, 909, 1968.
278. Sandberg, A. A., et al., Lancet, 2, 488, 1961.
279. Gibson, A. L. y Martín, L., ibid., 2, 870, 1968.
280. Wiener, S., y Sutherland, G., ibid., 2, 1352, 1968.
281. Daly, R. F., et al., Pediatrics, 43, 852, 1969.
182. Stenchever, M. A., y Macintyre, M. N., Lancet, 1, 680, 1969.
283. Crew, F. A, E., Fundamentos de Genética, Ed. Alhambra, Madrid, 1968.
284. Marañón, G., Gac. Med. Esp. febrero 1968, p. 34-P.
285. Maugham, S., Carnet de un escritor, Janes, ed., Barcelona, 1951.
286. Ramón y Cajal, S., Charlas de café, Espasa-Calpe (Col. Austral).
287. Fernández-Flórez, D., Gac. med. esp., abril 1967, p. 88-P.
288. Ortega y Gasset, J., Tríptico, Espasa-Calpe (Col. Austral).
289. Onieva, A. J., Rev. Occidente, Sept. 1968, p. 297.
290. Sacristán, M., Goethe, Heine, Ed. Ciencia Nueva, Madrid, 1967.
291. Grunwald, P., Biol. Neonat. (Basilea), 5, 215, 1963
292. Naeye, R. L., Arch. Path., 79, 284, 1965.
293. Cornblath, M., et al., J. Pediat., 55, 545, 1959.
294. Banker, B. Q., Etevelop. Med. Child. Neurol., 9, 544, 1967 y Mod. Med., 8 abril 1968.
295. Windle, W. P, JAMA, 206, 1967, 1969.
296. Daily, W. J. R., et al., Pediatrics, 43, 510, 1969.
297. Bacola, E., et al., Amer. J. Dis, Child., 112, 359, 1966.
298. Bacola, E., et al., ibid., 112, 369, 1966.
299. Facts on the Major Killing and Crippling Diseases in the United States Today, Nueva York, National Health Education Commitee, 1967.
300. Partington, M. W., Modern Medicine, 6 dic. 1965, p. 129.
301. Dobbing, J., Maternal and Child Care, 3, 429, 1967.
302. Winick, M., J. of Pediatrics, 74, 667, 1969.
303. Winick, M., y Rosso, P., ibid., 74, 774, 1969.
304. Osborn, G. R., Colloques Inter.du Centre National de la Recherche Scien. N.° 169,1967,Paris
305. Renard, J., Diario, Espasa-Calpe, 1952 (Col. Austral).
306. Gómez Carrillo, E.» El Modernismo, Lib. de Fernando Fe, Madrid.
307. Jaspers, K., Genio y locura, Aguilar, Madrid, 1968.
308. Azorín, Los pueblos, 1905.
309. Alvarez, W., Modern Medicine, 31 enero 1966, p. 76.
310. Feuchtersleben, E., Las Fuerzas del Espíritu, R. Pons, Ed., Barcelona.
311. Montaigne, M. de. Páginas escogidas, Ed. Calleja, Madrid, 1927.
312. Pound, E., El ABC de la lectura, Ed. de La Flor, Buenos Aires, 1968.
313. Hassan, T. H, A., et al., Lancet, 2, 306, 1966.

314. Jancar, J., ibid., 2, 970, 1968.
315. Court Brown, W. M., ibid., 2, 508, 1962.
316. Casey, M., et al., Nature, 209, 641, 1966.
317. Jacobs, P. A., et al. ibid,, 208, 1351, 1965.
318. Mc Lean, N., et al., Lancet, 1, 293, 1962.
319. Price, W. H., et al., ibid., 1, 565, 1966.
320. Telfer, M., et al., Science, 159, 1249, 1968.
321. Suinn, R. M., Lancet, 1, 157, 1969.
322. Borgaonkar, D. S., et al., ibid., 2, 462, 1968.
323. Telfer, M. A., et al., ibid., 1, 95, 1968.
324. Lejeune, J., et al., C. R. Acad. Sci. (París), 248, 602, 1959.
325. Edwards, J. H., et al., Lancet, 1, 787, 1960.
326. Patau, K., et al., ibid., 1, 790, 1960.
327. Anón., Nature, 221, 316, 1969.
328. Court Brown, W. M., y Smith, P. G., Brit. med. Bull, 25, 74, 1969.
329. Akesson, N. O., et al., Lancet, 2, 1040, 1968.
330. Thompson, H., et al., ibid., 2, 831, 1967.
331. Marañon, G., Raíz y decoro de España, Espasa-Calpe, 3." edición, p. 62. (Col. Austral).
332. Blancafort París, M., Lecciones de Cátedra, nov. dic, 1967.
333. Anón., Leading Articles, Brit. med, J., 2,4, 1967.
334. Opitz, J. M., en Current Pediatric Therapy, de S. S. Gellis y B. M. Kagan, Saunders, Filadelfia, 1968, p. 974
335. Stevenson, A, C. y Davison, B. C. C., Brit. med. J., 2, 1060, 1966.
336. Ying, K. L., y Gerrard, J. W., Cañad. Med. Ass. J., 94, 646, 1966.
337. Uchida, I. A., y Ray, M., ibid., 94, 649, 1966.
338. Patau, K., Amer. J. Hum. Gen. 12, 250, 1960.
339. Fraser, F. C., Cañad. Med. Ass. J., 99, 927, 1968.
340. Philip, J., Lancet, 1, 209, 1968.
341. Grover, S., ibid., 2, 1146, 1967,
342. Lynch, H. T., et al., Am. J. Dis. Child., 108, 605, 1964.
343. Anón., Lancet, 1, 1013, 1969.
344. Mellin, G. W., en «Birth Dereots» dirig. por. M. Pishbein, Lippincot, Fladelfia, 1963.
345. Biennan, J. M., et al., Public Health Rep., 78, 839, 1963.
346. Shapiro, S., et al, Amer. J. Public Health, 55, 268, 1965.
347. Apgar, V. y Stidde, M. A., JAMA, 204, 371, 1968.
348. Neill, C. A., Postgrad. Med., 44, 118, 1968.
349. Cárter, C. O., Brit. Med. Bull., 25, 52, 1969.
350. Carr, D. H., Am. J. Obstet. Gynec., 97, 283, 1967.
351. Kerr, M., y Rashad, M. N., ibid., 94, 322, 1966.
352. Clendenin, T. M. y Bernirschke, K., Lab. Invest., 12, 1281, 1963.
353. Hall, B., y Kallén, B., Lancet, 1,110, 1964.
354. Bove, J. G., Bove, A., C. r. Lebd. Séanc. Acad, Sci., Paris, 263, 2054, 1966.
355. Inhorn, S L., et al., Amer. J. clin. Path., 42, 528, 1964.
356. Schlegel, R J., et al., Cytogenetics, 5, 430, 1966.
357. Waxman, S. H., et al., Pediatrics, Springrield, 39, 425, 1967.
358. Carr, D. H., Lancet, 2, 830, 1967.
359. Ohama, K. y Kadotani, T. J., Hiroshima Obstet. Gynec., 7, 25, 1968.
360. Schmid, W., Cytogenetics, 1, 199, 1962.
361. Rowley, P. T., et al., Ann. hum. Gen., 27, 87, 1963.
362. Pergament, E., et al., Am. J. Obstet. Gynec., 100, 912, 1968.
363. Tabuchi, A., et al., Lancet, 2, 1040, 1968.
364. Mc Kusick, V. A., Mendelian Inheritance in Man, Baltimore, 1966.
365. Whitaker, W., Practitioner, 202, 207, 1969.
366. Ortiz de Zárate, J, C., Genética Humana, Ed. Universitaria, Buenos Aires,
367. Mittwoch, U., Nature, 221, 446, 1969.
368. Medawar, en Zellweger.4
369. Conn, J. W., Modern Medicine, 13 abril 1964, p. 130.
370. Beardmore, M., y Reid, J. J. A., Brit. med. J., 2, 1383, 1966.
371. Henderson, P., ibid., 1, 478, 1949.
372. Robertson, J. A., Report of Banting Memorial Meeting, Brit. Diabetic Ass., Londres, 1960.

373. Worid Health Organisatíon, Tech. Rep. Ser. Wld. Hith. Org., n." 310, p. 15, 1965.
374. Krall, L. P., en Terapéutica 1968, de H, P. Conn, Salvat, p. 420.
375. West, K. M., Diabetes, 9, 379, 1960.
376. Post. R. H., ibid., 11,56,1962.
377. Simpson, N. E., Ann. hum. Genet., 26, 1, 1964; Diabetes, 13. 462, 1964.
378. Cooke, A. M., et al., Brit. med., J., 2, 674, 1966.
379. Simpson, N, E., Cañad, med. Ass. J., 98, 427, 1968.
380. Slater, E. T. O., Acta genet. (Basilea), 8 (1), 50, 1958.
381. Kallman, F., Cong. Internat. Psychiat., 6, 1, 1950.
382. Id., Heredity in Health and Mental Disorders, Nueva York, 1953.
383. Kallman, F., Expanding Goals of Genetics and Psychiatry, Nueva York, Gruñe y Stratton, 1962.
384. Anón., Lancet, 2, 692, 1966.
385. Shields, en «The Transmission of Schizophrenia», ed. por D. Rosenthal y S. S. Kety, Oxford,Pergam.1969
386. Cowie, V., Practitioner, 183, 152, 1959.
387. Whitmore, T. K., Practitioner, 192, 496, 1964.
388. Kirman, B., Brit. med. J., 4, 687, 1968.
389. Zerbin-Rudin, E., en Genética Humana, de P. E. Becker, Tomo V/2, Toray, Barcelona, 1969, p. 158.
390. Bickel, H., y deve, H., ibid., p. 207.
391. Palcos, A., El Genio, Buenos Aires Coop. Ed., Buenos Aires, 1920.
392. Ford, C. E., et al., Lancet, 1, 709, 1959.
393. Back, F., et al., ibid., 1, 1228, 1967.
394. Fraccaro, M., et al., ibid., 1, 1389, 1967.
395. Falek, A., y Back, K. J., ibid., 2, 831, 1967.
396. German, J. L., Nature, 217, 516, 1968.
397. Goodhart, C. B., ibid., 219, 1280, 1968.
398. Shokeir, M., Lancet, 2, 1081, 1968.
399. Penrose, L. S., y Berg, J, M., Nature, 218, 300, 1968.
400. Cannigs, C., y Cannings, M. R., ibid., 218, 481, 1968.
401. James, W. H., ibid., 219, 279, 1968.
402. Pabia, J., ibid., 221, 1158, 1969.
403. Collmann, R. D., y Stoller, A., Am. J. publ. Hith., 52, 813, 1962.
404. Stoller, A., y Collmann, R. D., Lancet, 2, 1221, 1965.
405. Id., id., Med, J. Au&t. 1, 1, 1965.
406. Stark, C. R., y Fraumeni, J. F., Jr., Lancet, 1, 1036, 1966.
407. Dallaire, L. y Kingsmill-Flynn, D., ibid., 2, 467, 1967.
408. Leck, I., ibid., 2, 457, 1966.
409. Ceccarelli, G., y Torbidoni, L., ibid., 1, 438, 1967.
410. Koqon, A., et al., ibid., 1, 615, 1967.
411. Sigler, A. T., et al., Bull. John Hopk. Hosp., 117, 374, 1965.
412. Wright, S. W., en Gellis, S. S., y Kagan, B. M., Current Ped. Therapy 3, Saunders, Filadelfia 1968.24
413. Davis, J., Practitioner, 202, 488, 1969.
414. Livingstone, G., ibid., 192, 461, 1964.
415. Karmody, C. S., New England. J. Med., 278, 809, 1968.
416. Anón., Leading Articles, Brit. med. J., 4, 534, 1968.
417. Editorial, JAMA, 208, 1484, 1969.
418. Wybar, K., Practitioner, 192, 455, 1964.
419. Walton, J. N., ibid., 192, 478, 1964.
420. Hay, J. D., ibid., 202, 475, 1969.
421. Nadler, H. L., Pediatrics, 42, 912, 1968.
422. Steel, M. V. y Breg, W. T., Lancet, 1, 383, 1966.
423. Jacobson, C. B., y Barter, R. H., Amer. J. Obstet. Gynec., 99, 795, 1967.
424. Screening for Inborn Errors of Metabolism. Report of. a W.H.O. Scientific Group. \Vld. Hith. Org. techn. Rep. Ser., 1968,, N.° 401.
425. Anón., Leading Articles, Lancet, 2, 1066, 1968.
426. Court Brown, W. M., Lancet, 2, 508, 1962.
427. Goddard, H. H., Science, 95, 574, 1942.
428. Dugdale, R. L., The Jukes, A study in crime, pauperism, disease and heredity, Nueva York, 1877;
429. Estabrook, A. H., The Jukes 1915, Public. of the Carnegie Institution of Washington,nº240.1916
430. Estabrook, A. H., y Davenport, C. B., Eugen. Rev., 2, 1912.

431. Jórger, J., Rassenbiol., 2, 494, 1905.
432. Danielson, F. H., y Davenport, C. B., The Hill Folk, Eugenic Rec. Office, Memoir 1, 1912.
433. Anón. Lancet, 2, 351, 1967.
434. Forssman, H., y Hambert, G., ibid., 1, 1327, 1963.
435. Kvale, J. N., y Fishman, J. R., JAMA, 193, 567, 1965.
436. Hambert, G., Males with Positive Sex Chromatin, Gothenburg, 1966.
437. Towbin, A., Arch. Neurol. (Chicago), 20, 35, 1969.
438. Valentine, D. H., Nature, 222, 924, 1969.
439. Zapatero Domínguez, J., Hospital General, 9, 365, 1969.
440. Valentine, G. H., obra citada, p. 48.
441. Matsunaga, E., y Maruyama, T., Nature, 221, 642, 1969.
442. Fisher, R. A., Smoking: The Cáncer Controversy, Oliver y Boyd, Edimburgo, 1959.
443. Walknowska, J., et al., Lancet, 1, 1119, 1969.
444. Resumen de la Fourth International Conf. on Cystic Fibrosis of the Páncreas,Brit. med.J., 2, 882,1966
445. Lewontin, R. C., Am. J. hum. Gen., 19, 681, 1967,
446. Harris, H., Br. med. Bull., 25, 5, 1969.
447. Cárter, C. O., Lancet, 1, 1252, 1969.
448. Woolf, L. I., y Goodwin, B. L., ibid-, 1, 216, 1967.
449. Pincus, G. y White, P., Am. J. m.ed. Sci., 186, 1, 1933.
450. Penrose, L. S., y Watson, E. M., Proc. Am. Diabetes Ass., 5, 165, 1946.
451. Simpson, N. E., Ann. hum. Genet., 26, 1, 1962.
452. Wallance-Owen, J., Diabetes, 13, 241, 1964.
453. Allison, A. C., y Patón, G. R., Lancet, 2, 1229, 1966.
454. Editorial, Cromosoma X, n." 14, 1966, p. 5.
455. Kalmus, H., Genetics, Doubleday Anchor Books, Garden City, Nueva York, 1964, p 198.
456. Jacoby, N. M., Lancet, 2, 1354, 1966.
457. Zapatero Domínguez, J., Hospital General, 6, 639, 1966.
458. Tilomas, L., Bull. N. Y. Acad. Med., 31, 485, 1955.
459. Budd, G. M., J. Physiol. (Londres), 186, 201, 1966.
460. Budd, G. M., y Warhaft, N., ibid., p. 216.
461. Id., id., ibid., p. 233.
462. Anón., Lancet, 2, 1120, 1966.
463. Eilis, J. R., et al., Ann. hum. Genet., 25, 145, 1961.
464. Gibson, A. L., y Martín, L., Lancet, 2, 870, 1968.
465. Timson, J., ibid., 1, 50, 1967.
466. Anón., Minerva Medica (suplemento) N." 5 julio-agosto 1968, p. 31.
467. Gedda, L., Studio dei Gemelli, Ed. Orizzonte Medico, Roma, 1951.
468. Schull, W. J., y Neel, J. V., The Effects of Inbreeding on Japaness Children, Nueva York, 1965.
469. Roberts. D. F., Brit. med. J., 4, 336, 1967.
470. Dean, G., ibid., 2, 1291, 1953.
471. Dean, G., y Barnes, H. D., ibid., 1, 298, 1958.
472. Hill, J. M., et al., JAMA, 202, 882, 1967.
473. Dolowy, W. C., et al.. Cáncer (Nueva York), 19, 1813, 1966.
474. Old, L. J., et al., Lancet, 1, 447, 1967.
475. Astaldi, G., et al., ibid., 1, 423, 1969.
476. Anón., JAMA (Medical News), 208, 2422, 1969.
477. Adamson, R. H., Nature, 218, 1164, 1968.
478. Müller, H. J., Science, 66, 84, 1927.
479. Butler, J. A. V., Gene Control in the Living Cell, Alien and Unwin, Londres, 1968.
480. Crick, P. H. C, en Scientific American, Física y Química de la vida. Alianza Editorial Madrid, 1967.
481. Beadle, G., ibid.
482. Stendhal, Diario, Col. Austral. Espasa-Calpe.
483. Heine, E., Cuadros de viaje, Col. Austral, Espasa-Calpe.
484. Reismam, L, E., y Matheny, A. P., Jr., Genetics and coun.in med. practice, C. V. Mosby,S.Louis,1969
485. Anón., Brit. med. J., 4, 398, 1968.
486. Daly, R. F., et al., Pediatrics, 43, 852, 1969.
487. Anón., Nature, 218, 10, 1968.
488. Kalmus, H., obra citada, p. 212.
489. Jacobs, P. A. et al., Lancet, 1, 710, 1959.

490. Polani, P. E., et al., ibid., 1, 721, 1960.
491. Penrose, L. S., et al., ibid., 2, 409, 1960.
492. Cárter, C. O., et al., ibid., 2, 678, 1960.
493. Uchida, I. A., y Curtís, E. J., ibid., 2, 484, 1961.
494. Cárter, C. O., et al., ibid., 2, 1042, 1961.
495. Schull, V. J., y Neel, J. V., ibid., 1, 537, 1962.
496. Warrier, C. B, C.. y Pillai, T. D. G., Brit. med. J., 3, 839, 1967.
497. Barr, M. L., et al., Canad. M. A. J., 87, 891, 1962.
498. Mc Kusick, V., Mendelian inheritance in man. Catalogs of autosomal dominant, autosomal recessive, and X - linked phenotypes, 2." ed., The Johns Hopkins Press, Baltimore, 1968.
499. Mazia, D., en Scientific American, Fisica y quimica de la vida. Alianza Editorial, Madrid, 1967.
500. Beadle, C. W. y Tatum, E. L., Proc. Nat. Acad. Sci., 27, 1941.
501. Marshall, J., Practitioner, 191, 198, 1963.
502. Sievers, M. L., y Marquis, J. R., JAMA, 182, 570, 1962.
503. Anón., Mod. Med,, 13 sept. 1965, p. 37.
504. Lee, K. T., et al., Geriatrics, 21, 166, 1966.
505. Müller, H. J., Perspectives in Biology and Medicine, 3, 1959.
506. Huxley, J., Eugenics Review, 54, 1962.
507. Morel, Traite des dégénerescences phisiques, intellectuelles et morales de 1'espece humaine et des causes qui produisent ces varietés maladives. París, 1857.
508. Maurois, A., En busca de Marcel Proust, Col. Austral, Espasa-Calpe
509. Anón., Brit. med. J., 3, 460, 1969.
510. Watson, J. D., Biologia molecolare del gene, Zanichelli, Bolonia, 1967
511. Mathé, G., et al., La Presse Med., 77, 461, 1969.
512. Marks, P. A., y Banks, J., Ann. N. Y. Acad. Sci., 123, Í98, 1965.
513. Haldane, J. B. S., Fundamentos de Ciencia moderna de J. Nedham y W. Pagel, Ed. Lauro,1945.Barna
514. Stout, C, et al., JAMA, 188, 845, 1964.
515. Keys, A., et al., Ann. Intern Med., 48, 83, 1958.
516. Anón., Editorial, JAMA, 188, 997, 1964.
517. Beutler, E., Med. Clin. North. Amer., 53, 813, 1969.