



# INVESTIGACION

CULTURA CIENCIA Y TECNOLOGIA

VOLUMEN 14

Nº 28

2022

MEDICINA.FISICA.FARMACOLOGIA.BIOLOGIA.PSIQUIATRIA.BIOLOGIAMARINA.EMPRESA.DERECHO.ECONOMIA.BELLASARTES

# INVESTIGACION

CULTURA CIENCIA Y TECNOLOGÍA

Revista Nº 28  
VOLUMEN 14 2022

## Director

José Luis Vázquez López  
investigación@galicia.com  
36201 Vigo - España

## Dirección Creativa e Innovación

María del Mar Vázquez Jiménez  
mariadelmarvj@gmail.com

## Consejo de Redacción

José Luis Vázquez López  
Francisco Javier Rodríguez Berrocal  
Almudena Fernández Briera

## Comité Científico

Jesús Souza Troncoso  
José Luis Legido Soto  
Juan Manuel Vieites Baptista de Sousa  
Francisco Javier Rodríguez Berrocal  
Almudena Fernández Briera  
Ángel Tomás Camacho García  
Antonio De Ron Pedreira  
Diana Valverde Pérez  
Juan Enrique Pardo Froján

## Secretaría y Dep. Divulgación

Raquel María Vázquez

## Revista adscrita al

INSTITUTO DE CULTURA,  
CIENCIA Y TECNOLOGÍA (ICCT)  
www.institutociencia.es

ISSN: 1889 - 4399  
DEPÓSITO LEGAL:  
VG - 347 - 2009



Queda prohibida la reproducción total o parcial de cualquiera de los contenidos de esta publicación, sin citar la procedencia. La revista "Investigación" no se hace responsable, ni se identifica con artículos, ni opiniones que publican sus autores y colaboradores.

LOS INVESTIGADORES DE INSTITUCIONES, EMPRESAS, LABORATORIOS Y UNIVERSIDADES INTERESADOS EN REMITIR ARTÍCULOS, PREVIAMENTE DEBERÁN CONTACTAR CON NUESTRO DEPARTAMENTO DE REDACCIÓN PARA RECIBIR INSTRUCCIONES: investigación@galicia.com



# índice

SUMARIO  
VOLUMEN 14 Nº 28 2022

Editorial

**6 C** **OMPROMISO CON LA CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN**  
José Luis Vázquez López  
*Presidente del Instituto de Cultura, Ciencia y Tecnología (ICCT).  
Vicepresidente A.A. de la Universidad de Vigo. Campus de Vigo.*

Criobiología

**8 E** **FFECTOS DE LA CRIOPRESERVACIÓN A LARGO PLAZO Y PRODUCCIÓN DE MEJILLONES  
(MYTILUS GALLORPOVINCIALIS) A PARTIR DE LARVAS CRIOPRESERVADAS**  
Pablo Heres, Jesús Troncoso, Estefanía Paredes  
*Centro de Investigación Marina. Departamento Ecología y Biología Animal. Laboratorio de  
Ecología Costeira (COCOST). Universidad de Vigo- España*

Malignidad nódulos tiroideos

## 22 **P**REDICTORES DE MALIGNIDAD DE LOS NÓDULOS TIROIDEOS

Manuel Penín Álvarez<sup>1</sup>, Raquel Miguel Toquero<sup>1</sup>, Cristóbal Fraga Abelleira<sup>1</sup>, Héctor Hernández Suárez<sup>1</sup>, Beatriz San Millán Tejado<sup>2</sup>, Alberto Pérez Rodríguez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital do Meixoeiro. Vigo. España.

<sup>2</sup> Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo. España.

Economía Social

## 30 **P**ROYECTO PASOS - PLAN DE ACCIÓN PARA LA PROMOCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN RESPONSABLE EN EL ÁMBITO MARINO A TRAVÉS DE LAS ENTIDADES DE ECONOMÍA SOCIAL

M. Gómez<sup>1,2</sup>, C. Vázquez Santos<sup>1</sup>, C. Quelle<sup>2</sup>, M. Caldeiro<sup>3</sup>, P. Leirós<sup>3</sup>, C. Costa<sup>4</sup>, Y. Molares<sup>4</sup>; C. Barañano<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ECOBAS, Universidad de Vigo. Vigo. España.

<sup>2</sup> Centro de Investigación Marina. Universidad de Vigo. Vigo. España.

<sup>3</sup> FUNDAMAR, Fundación para la Pesca y el Marisqueo. Vigo. España.

<sup>4</sup> ICSEM, Instituto para el Crecimiento Sostenible de la Empresa. Vigo. España.

Química clínica

## 42 **Á**CIDO TRANEXÁMICO: QUÍMICA, MECANISMO DE ACCIÓN Y EL TRATAMIENTO DEL MELASMA. POSIBLE POTENCIAL PARA OTROS SINDROMES CUTÁNEOS

Javier Fidalgo<sup>1,2</sup>, Dr. en Química por la Universidad de Lyon 1. Francia.

Ana Barros<sup>1,2</sup>, Dr<sup>a</sup>. en Química Universidad Tras-os-Montes e Alto Douro. Portugal.

Ana Casas<sup>1,2</sup>, Licenciada Gestión de Marketing por el IPAM.

<sup>1</sup> Mesosystem Investments and Mesosystem, S.A. Oporto. Portugal.

<sup>2</sup> Mesosystem Investigaçao and Investimentos by Spinpark, Barco, Guimarães. Portugal.

Álgebra matricial

## 49 **M**ATRICES INCOMPLETAS

Francisco Tugores Martorell, Laia Francina Tugores Blanco

Departamento Matemáticas. Universidad de Vigo. Campus Ourense. Vigo. España.

Derecho. Las esclavas en Roma

## 56 **L**AS ESCLAVAS EN ROMA DESDE UNA PERSPECTIVA DE GÉNERO

Ana Vázquez Lemos

Doctora en Derecho por la Universidad de Vigo.

Abogada en Balms Abogados S.L.P.

# editorial

## COMPROMISO CON LA CIENCIA, TECNOLOGÍA E INNOVACIÓN ¿Cómo? FORMANDO PARTE COMO SOCIO DEL INSTITUTO DE CULTURA CIENCIA Y TECNOLOGÍA (ICCT)

Apoyar, promover y favorecer actividades investigadoras, culturales y científicas, así como colaborar con universidades, institutos, laboratorios, centros de investigación, tanto públicos como privados, entre otros, es fundamental, y así se consideró cuando hace una década se constituyó el **INSTITUTO DE CULTURA, CIENCIA Y TECNOLOGÍA (ICCT)**, momento en que se declaró como referente importante para el futuro, teniendo como su función principal la divulgación científica, siendo muchas las vicisitudes que lo han dado a conocer en el plano científico, entre ellas, la adscripción de la revista *“INVESTIGACIÓN, cultura científica, ciencia y tecnología”*, donde actualmente, ya han escrito más de cuatrocientos investigadores, pero no solo eso, sino también que el Órgano Directivo del citado Instituto que tengo el honor de presidir, lo constituyen quince miembros entre científicos, académicos, profesionales y distintas instituciones públicas y privadas, representadas por sus directores.

En esta nueva etapa del *INSTITUTO DE CULTURA CIENCIA Y TECNOLOGÍA (ICCT)*, por unanimidad de todos sus miembros, se tomó el acuerdo de **aceptar la INTEGRACIÓN DE NUEVOS SOCIOS, TANTO DE “NÚMERO” COMO “CONSULTORES”**, porque se entiende que cuantos más formemos parte de este equipo (que sin ánimo de

lucro, siente las inquietudes de la ciencia), con mayor fuerza iremos colaborando en la sensibilización con la investigación, y proyectando las buenas prácticas de innovación, y así podremos ayudar a transmitir los pilares fundamentales de I+D+i.

Dado el amplio campo de estudio que abarca el ICCT, según disponen sus estatutos para el logro de los fines, sus miembros en un principio, fueron clasificados en un amplio sentido de funcionalidad con las denominaciones de “numerarios y consultores” indistintamente, quedando así llamados a responsabilizarse dentro de las distintas Áreas del conocimiento que les corresponden, y donde después de múltiples análisis, debates, reuniones y una exhaustiva ponencia, hemos sido nombrados dentro del Órgano directivo por un período de cinco años. Asimismo, hace tres años en un acto de gran relieve social, universitario, cultural y científico, se ha llevado a cabo también el nombramiento del primer *MIEMBRO DE HONOR* de nuestro Instituto, que recayó en el científico y profesor de Ciencias Biológicas por la Universidad Complutense Dr. Arsuaga Ferreras, paleontólogo del equipo galardonado con el premio Príncipe de Asturias en investigación.

### ¿Qué análisis podemos hacer de las Áreas que se han establecido en el ICCT?

Sabemos que en nuestra divulgación del ICCT, tienen que estar agrupadas las cinco ramas del conocimiento (*Artes y Humanidades, Arquitectura, Ciencias, Ciencias de la salud, Sociales y Jurídicas*), pues bien, dentro del Órgano Directivo actual, que ha sido renovado en fecha 25.03.2021, se ha continuado completando al máximo las diversas concepciones para ampliar y diversificar esa cultura científica tan necesaria para que llegue a la sociedad. Necesitamos apoyar a las distintas ramas de la ciencia y divulgarlas a la sociedad, tenemos que concienciarnos todos. **Es urgente.**

Cumplido todo lo anterior, precisamos continuar ese camino con ayuda de la fuerza que nos pueden inculcar esos nuevos socios "numerarios y consultores", que se clasificarán conforme a sus licenciaturas universitarias.

Solamente con esa reflexión, nos haremos una pregunta, referida a esta pandemia que azotó a todo el mundo: ¿Qué habría pasado si la ciencia y los investigadores no fuesen capaces de desarrollar vacunas y técnicas para atajar esta infección? Pues ello, nos tiene que unir a una mayoría, para hacer llegar a la sociedad en un mensaje sencillo y comprensible, los avances que se logran en todos los campos de la ciencia, para conseguir así, estar bien informados y poder alcanzar una mejor calidad de vida para todos, sin distinciones.

### ¿Qué estamos logrando en el ICCT?

Los doce años del ICCT no han sido fáciles, pero sí hay que reconocer el factor importante de aceptación para incorporación de académicos, científicos e instituciones públicas y privadas, para completar las plazas limitadas en las cinco ramas del conocimiento que existen dentro del órgano directivo, pero también, por parte de la sociedad nos damos cuenta de que ha surgido un manifiesto interés por nuestras actividades, por ello, tenemos que saber llevar adelante esta labor de incorporar a nuestro ICCT, a toda persona o institución, que quiera apoyar y vivir más de cerca la divulgación científica, eso nos hará más fuertes para lograr los objetivos de I+D+i... y ¿qué conseguiremos con ello?, colaborar en la riqueza investigadora de nuestro país, para un futuro mejor.

### ¿En el ICCT solamente se contemplan los quince miembros del Órgano Directivo?

No. Actualmente además de los científicos, académicos, profesionales y directivos de distintas instituciones públicas y privadas, estarían

otros miembros también numerarios y consultores que forman parte del Instituto y cooperan dentro de la revista de investigación, pues, como se dice en el punto anterior, **necesitamos ampliar nuestro ICCT con mayor número de socios cualificados.**

Por lo expuesto, recientemente, el Instituto *se ha abierto a ampliar su Red Asociada cuyos miembros pueden ser científicos, investigadores o grupos de investigación, empresarios o académicos y profesionales que lo soliciten para formar parte del mismo*, porque lo que interesan son personas e instituciones que sientan y apoyen a la cultura científica, e investigación.

En los países más avanzados, existe una importante participación para apoyar la divulgación científica, nuestra única forma de conseguirlo es ser lo más independientes que sea posible desde el punto de vista económico, para no depender de otros, y así, con la contribución filantrópica de muchos socios nos lleva a ser más fuertes para que nuestra labor de divulgación llegue para mantener un prestigio internacional.

Aquellos ciudadanos que deseen y puedan apoyar la divulgación científica, solo tienen que ponerse en contacto con nuestro correo: **instituto.cct@galicia.com**, y les facilitamos las condiciones para poder formar parte de la Red Asociada de nuestro ICCT. Con su integración se irán clasificando acorde a su graduación universitaria.

A lo largo de los pasados años de fin del siglo XX y principios del XXI, el Instituto ha tenido a gala, ir innovando, y poniendo de relieve centrarse en el análisis retrospectivo con la participación y ampliación de otras nuevas Áreas.

### **TE ESPERAMOS Y NECESITAMOS PARA SEGUIR DANDO A CONOCER A LA SOCIEDAD LA INVESTIGACIÓN QUE APORTAN DOCTORES EN LAS CINCO RAMAS DE LA CIENCIA.**

*Todo ello, se puede mejorar si una amplia red de nuevos socios se comprometen a formar parte de nuestro Instituto. El prestigio nos avala, y así queremos seguir como hasta ahora, para lograrlo.*

### **José Luis Vázquez López**

Presidente ICCT. Instituto Cultura Ciencia y Tecnología  
Vicepresidente A.A. de la Universidad de Vigo, Campus de Vigo.  
España

# EFECTOS DE LA CRIOPRESERVACIÓN A LARGO PLAZO Y PRODUCCIÓN DE MEJILLONES (*MYTILUS GALLOPROVINCIALIS*) A PARTIR DE LARVAS CRIOPRESERVADAS

Pablo Heres, Jesús Troncoso, Estefanía Paredes

Centro de Investigación Marina. Departamento Ecología y Biología Animal. Laboratorio de Ecología Costeira (ECOCOST). Universidad de Vigo. España.

## RESUMEN

La industria de la acuicultura de moluscos requiere del desarrollo de metodologías que fomenten la autosuficiencia y sostenibilidad de los recursos pesqueros. El objetivo de este trabajo consistió en estudiar la capacidad de producir mejillones adultos (*Mytilus galloprovincialis*) a partir de larvas criopreservadas y en evaluar posibles efectos del proceso de criopreservación en dos generaciones sucesivas. La criopreservación de larvas D de 72 horas de edad produjo una tasa de supervivencia a corto plazo de un 75%. Tras más de 20 días de cultivo, sobrevivieron un 5,26% de las larvas criopreservadas de la primera generación (F1), de las cuales, más del 70% fueron capaces de asentarse al sustrato. En el experimento de criopreservación con la siguiente generación de larvas (F2) se obtuvieron 0,15% de semilla de mejillón de larvas criopreservadas, cuyo éxito de asentamiento osciló entre el 35 y 50%. Se apreció un retraso del crecimiento de larvas criopreservadas con respecto al grupo control, con tendencia a disminuir con el tiempo, de forma que a partir del momento del asentamiento no se encontraron diferencias significativas en el tamaño de la concha entre tratamientos ( $p > 0,05$ ). Esta investigación llevada a cabo a largo plazo demuestra que es posible la obtención de mejillones adultos totalmente funcionales a partir de larvas criopreservadas y constata por primera vez que la técnica de criopreservación no compromete la calidad y la viabilidad de progenies consecutivas.

**Palabras clave:** *Mytilus galloprovincialis*, *Cryopreservation*, *Larval rearing*, *D-larvae*, *Cryoprotecting Agents*.

## INTRODUCCIÓN

La producción de productos marisqueros procedente de prácticas acuícolas está condicionada por el ciclo biológico de estos invertebrados marinos: en el caso de la industria de moluscos bivalvos, y más concretamente, la del mejillón, el cultivo en bateas comienza con la recolección y encordado de mejillones juveniles (semilla) procedentes de zonas rocosas con alta densidad de individuos. Esta actividad tradicional que se ha mantenido desde los inicios de la acuicultura de moluscos hasta la actualidad se enfrenta a numerosos problemas: por un lado, los inconvenientes relacionados con la dependencia del reclutamiento natural (puestas estacionales) y variaciones en las poblaciones por cambios ambientales, contaminación, proliferación de patógenos y especies competentes, sumando también el efecto del cambio climático (Beiras y otros., 2003; Yancheva y otros., 2018; Azizi y otros., 2020; FAO, 2022). Todo ello amenaza la producción global en el presente y, sobre todo, en el futuro próximo si la tendencia persiste o las adversidades aumentan.

El futuro incierto de la acuicultura de moluscos requiere del desarrollo de metodologías que provean de los recursos marisqueros de forma sostenible y a demanda. Las líneas de investigación se han centrado principalmente en la búsqueda de un protocolo capaz de producir semilla (juveniles) y en mantener poblaciones de reproductores en condiciones controladas. Además, se ha destinado gran parte del esfuerzo en determinar líneas familiares cuya dotación génica les permita alcanzar antes la talla

comercial, que produzcan gametos de mayor calidad y/o que se adapten mejor a las condiciones de cultivo, aumentando la eficiencia del proceso y fomentando la cría selectiva. En este sentido, la técnica de criopreservación se ha convertido en la herramienta más adecuada para implementar los protocolos de cría selectiva en la industria de la acuicultura, posibilitando acceder al recurso según las necesidades y de forma sostenible (Adams y otros., 2009; Suquet 2014; Paredes, 2016). Concretamente, la criopreservación de estadios larvarios es el método más prometedor para la acuicultura de moluscos, desde que los intentos de criopreservación de ovocitos han sido fallidos hasta la fecha actual y la criopreservación de esperma, aunque los protocolos son robustos y fiables, es insuficiente para preservar toda la información genética parental (Zhang, 2004; Paredes y otros., 2013; Paredes, 2015; Labbé y otros., 2018).

La presente investigación tuvo como objetivo el estudio a largo plazo de la capacidad del protocolo de criopreservación para larvas D de 72 h de edad de *M. galloprovincialis* (Paredes y otros, 2021) de producir semilla competente partiendo de larvas criopreservadas, así como de evaluar los potenciales efectos de la criopreservación en generaciones sucesivas.

## MATERIALES Y MÉTODOS

### Recolección de gametos

Para la obtención de larvas, se recolectaron mejillones adultos (*Mytilus galloprovincialis*, Lamarck 1819) procedentes de la Ría de Vigo (España) durante su época de puesta natural y se depositaron en tanques de policloruro de vinilo (PVC) con agua de mar filtrada (AMF, 35-37‰, filtrada a través de una malla de 0,22- $\mu$ m y tratada con radiación ultravioleta) a  $22 \pm 1^\circ\text{C}$ . La puesta se indujo exponiendo a los adultos a ciclos de distintas temperaturas. Aquellos cuya puesta fue inducida fueron inmediatamente recolectados y depositados en frascos separados del resto. La calidad y madurez de los ovocitos se testó al microscopio, al igual que la motilidad del esperma. Un pool de ovocitos procedentes de tres hembras fue fecundado con 10  $\mu\text{L}$  de un pool de esperma de dos machos con el fin de minimizar la variabilidad genética (Stebbing y otros., 1980; Klöckner y otros., 1985). Los ovocitos fecundados se incubaron en un tanque hidrocónico de 150 L de capacidad a  $18 \pm 1^\circ\text{C}$  durante 72 h. Las larvas D de 72 h de edad resultantes

fueron recolectadas filtrando el contenido del tanque a través de una malla de 40  $\mu\text{m}$  semisumergida para evitar daños por choques mecánicos. De esta forma, las larvas se concentraron en 3 mL de AMF para ser criopreservadas.

### Reactivos

Los Agentes Crioprotectores (ACPs) fueron seleccionados de acuerdo a una revisión de la literatura y considerando investigaciones previas realizadas en el laboratorio sobre la criopreservación de estadios larvarios de moluscos (Paredes y otros., 2013, 2021; Heres y otros., 2019, 2020; Liu y otros., 2020). Todos los reactivos, Etilen-Glicol (EG), Trehalosa (TRE), polivinil-pirrolidón (PVP) y Sucrosa (SUC), fueron adquiridos de Sigma Aldrich Chemicals (St Louis, MO, EE.UU.). Las soluciones se prepararon al doble de la concentración requerida en los experimentos para obtener la concentración deseada una vez añadidas a la suspensión que contenía las larvas en proporción 1:1. Las soluciones se prepararon en AMF.

### Adición de ACPs y criopreservación

El protocolo de criopreservación seguido está descrito en Paredes y otros., 2021, desarrollado a partir de trabajos previos en el laboratorio (Rodríguez-Riveiro, 2019; Heres y otros., 2019, 2020, 2021, en revisión). La combinación de ACPs de 10% EG + 0.4 M TRE en AMF se añadió en una sola etapa (proporción 1:1) a 1 mL de AMF con larvas de mejillón concentradas a temperatura ambiente ( $18 \pm 1^\circ\text{C}$ ). Aunque no hay modelados matemáticos para estimar el grado de penetración de los ACPs en larvas de moluscos, los estudios previos indican que 60 min de exposición a los ACPs aumentan la supervivencia y estado de salud de las larvas criopreservadas (Paredes y otros., 2021). Durante este periodo de tiempo, las larvas se cargaron en pajuelas de 0,25 mL, selladas con PVC pulverizado. Tras finalizar el periodo de equilibración, las pajuelas se introdujeron en una criocámara (Cryologic Pty Ltd, Mt Waverley, Australia). El protocolo de criopreservación comenzó con una exposición a  $4^\circ\text{C}$  durante 2 min, siguiendo con una congelación a una tasa de  $1^\circ\text{C}/\text{min}$  hasta los  $-12^\circ\text{C}$  y permaneciendo 2 min a esta temperatura. En este punto se comprobó que la nucleación del hielo se estaba produciendo en cada pajuela y fue inducida en caso contrario, rozando la superficie de cada pajuela con un instrumento previamente sumergido en nitrógeno líquido. Posteriormente, las muestras se congelaron a  $1^\circ\text{C}/\text{min}$  hasta los  $-35^\circ\text{C}$ , momento en el cual se sumergieron en nitrógeno líquido para su almacenamiento. La descongelación de las pajuelas se llevó a cabo por un



Figura 1. Tanques hidrocónicos de 150 L de capacidad utilizados en el cultivo de larvas de moluscos.



Figura 2. A. Semilla (juveniles) de mejillón (*Mytilus galloprovincialis*) asentados tras 10 días de cultivo en tanques de asentamiento (50 m<sup>3</sup>, malla de 150 µm). B. Juveniles encordados y protegidos por una malla para evitar la depredación y el asentamiento de semilla procedente del medio natural. C. Mejillones adultos desarrollados de larvas criopreservadas cultivados en bateas tradicionales en la Ría de Vigo (España). D. Medición de la longitud de los mejillones cultivados en bateas.

proceso de inmersión en un baño de agua a 35°C, sumergidas durante 6 s, tiempo estimado en el que se funde el hielo. Inicialmente, el número de larvas D criopreservadas fue un tercio mayor que el perteneciente al grupo control, teniendo en cuenta las observaciones obtenidas en experimentos a corto plazo realizados en el laboratorio, en los que se determinó una supervivencia a la criopreservación de un 75% a las 48 h de incubación desde la descongelación. De esta forma, tras 48 h de larvario, ambos tratamientos (larvas criopreservadas y grupo control) tendrían densidades similares al inicio del cultivo.

### **Cultivo larvario de la primera generación (F1) de larvas de mejillón**

Los huevos fertilizados obtenidos de las fertilizaciones in vitro se incubaron a  $18 \pm 1^\circ\text{C}$  en tanques de 150 L (0,03 x 10<sup>6</sup> ovocitos/L). Tras 72 h, se recolectaron larvas D de 72 h siguiendo el proceso anteriormente descrito. Una vez concentradas se expusieron a los ACPs a temperatura ambiente ( $18 \pm 1^\circ\text{C}$ ) durante 60 min. Las pajuelas se criopreservaron siguiendo el protocolo de criopreservación anteriormente descrito (307.371-496.000 larvas/pajuela, 15-21 pajuelas por experimento).

El cultivo larvario comenzó desde la descongelación hasta el asentamiento. Las larvas se cultivaron en tanques de 150 L de capacidad (densidad inicial (día 1) en tanques del grupo control: 5,45 larvas/mL; en tanques con larvas criopreservadas: 6,61 larvas/mL). Se mantuvieron a  $18 \pm 1^\circ\text{C}$  con aireación constante a través de un sistema con tubos de cristal y se suministraron de 60 a 100 equivalentes de una mezcla de diferentes microalgas (*Tisochrysis lutea*, *Rhodomonas lens*, *Chaetoceros neogracile*, *Phaeodactylum tricoratum* y *Tetraselmis suecica*), cuyas proporciones se listan en Muller-Feuga y otros., 2003 (Fig. 1).

Durante el larvario se llevaron a cabo muestreos en los que se calcularon la densidad larvaria y mediciones del tamaño de larvas D normales (n=35 larvas/tanque). A partir del día 22 de cultivo, los mejillones juveniles desarrollados fueron transferidos a tanques de asentamiento (con una malla de 150  $\mu\text{m}$ ) e incubados durante 10 días para permitir su asentamiento. Durante el último día de cultivo, los mejillones se recolectaron para realizar un conteo final y una submuestra fue cultivada en tanques de PVC (50 m<sup>3</sup>) en AMF s  $18 \pm 1^\circ\text{C}$  con cuerdas de batea para posibilitar su asentamiento en su superficie. Tras 27 días en estas condiciones (Fig. 2 A), las cuerdas de batea con los

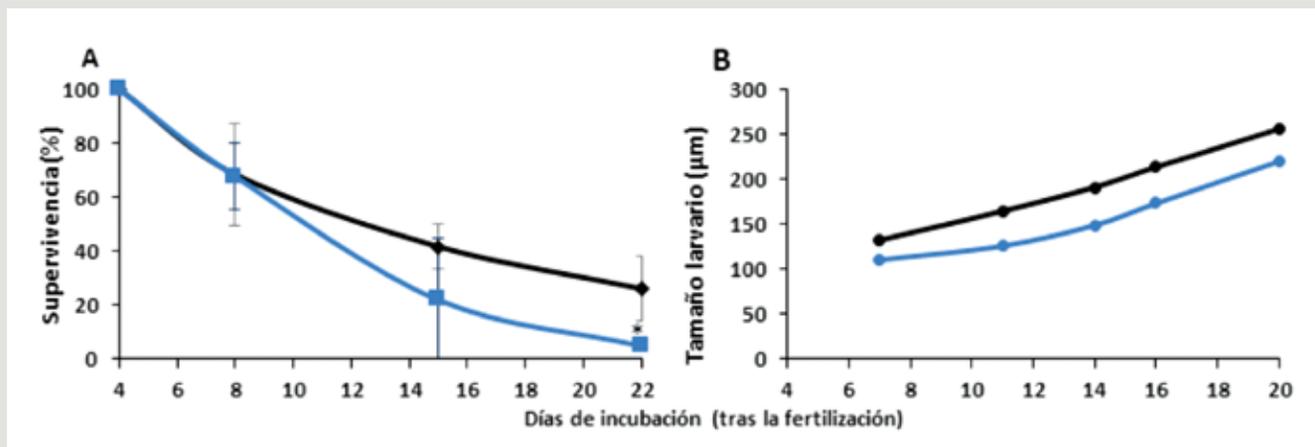
mejillones fijados se trasladaron al pantalán de la Isla de Toralla (Pontevedra, España) para asegurar la fijación de los mejillones en las cuerdas de batea (Fig. 2 B). Además, las cuerdas se cubrieron con una malla para evitar la depredación y el asentamiento de semilla natural durante los primeros días en el mar, que fue retirada una vez que los mejillones alcanzaron los 2-3 cm. Posteriormente, se transportaron a bateas localizadas en la Ría de Vigo, en las proximidades de la localidad de Moaña, para estudiar su crecimiento. Las cuerdas fueron colocadas de tal manera en la batea que se imposibilitaron posibles translocaciones de mejillones de distintos tratamientos (Fig. 2 C).

Se monitorizó el crecimiento de los mejillones realizando muestreos periódicos durante los siguientes meses midiendo la longitud comprendida entre la charnela y la apertura de las valvas (n=10 mejillones por cuerda, 4 cuerdas por tratamiento) (Fig. 2 D). También se eliminaron la fauna asociada y semilla pequeña natural durante los mismos.

### **Cultivo larvario de la segunda generación (F2) de larvas de mejillón**

Debido a la pandemia mundial ocasionada por el SARS-CoV-2, los mejillones adultos fueron recolectados dos años después de su traslado a las bateas para su cultivo en el mar durante la estación de puesta natural. Una vez en el laboratorio, los mejillones se depositaron en tanques de PVC con un circuito de agua abierto y un sistema de alimentación para optimizar el desarrollo y maduración gonadal. Los mejillones fueron periódicamente sometidos a choques térmicos para inducir la puesta, de forma que los individuos desarrollados de larvas criopreservadas fueron separados de aquellos desarrollados de larvas pertenecientes al grupo control de la generación F1. Por tanto, se obtuvieron dos pools de huevos fertilizados, que fueron incubados separadamente en tanques de 150 L (0,04 huevos fertilizados $\times 10^6$ /L) a  $18 \pm 1^\circ\text{C}$ .

Las larvas D de 72 h de edad se recolectaron y una pequeña parte de la muestra fue destinada a la realización de un experimento de criopreservación a corto plazo. Siguiendo con el procedimiento descrito anteriormente, aproximadamente dos tercios del resto de la muestra fueron criopreservados y cultivados en tanques de 150 L (n=3 tanques por tratamiento, densidad inicial en tanques del grupo control (día 1): 5,14 larvas/mL; densidad inicial en réplicas criopreservadas: 7,17 larvas/mL) a  $18 \pm 1^\circ\text{C}$  con aireación y suministro de microalgas constante durante 20 días. Se realizaron dos muestreos por semana de cultivo para medir parámetros de supervivencia



**Figura 3. Parámetros medidos durante el larvario de 22 días llevado a cabo con la primera generación (F1) de larvas D de 72 h de edad de *Mytilus galloprovincialis*. (A) Porcentajes de supervivencia de larvas descongeladas durante 22 días de cultivo en tanques hidrocónicos de 150 L de capacidad (n=4 tanques por tratamiento). Media  $\pm$  Desviación Estándar (DE). B. Crecimiento de la concha de larvas D normales a lo largo de los 22 días de larvario desarrolladas de larvas D de 72 h criopreservadas (azul) o no criopreservadas (control, negro) (n=35 por réplica). Media  $\pm$  Desviación Estándar (DE). El asterisco representa diferencias significativas respecto al grupo control (p-valor de ANOVA de una vía, se asumieron diferencias significativas cuando  $p < 0.05$ ).**

y tamaño larvario (n=35 larvas por tanque). Tras 20 días de larvario, las larvas se metamorfosearon al estadio pediveliger, por lo que fueron transferidas a tanques de asentamiento (malla de 150  $\mu\text{m}$ ) y cultivadas durante 10 días para ser finalmente fijadas en etanol y medir el éxito de asentamiento.

#### Criterio seguido para la discriminación de larvas anormales

El porcentaje de larvas normales desarrolladas tras la descongelación se tuvo en cuenta como parámetro para estimar el éxito del proceso de criopreservación y el tamaño de las larvas normales para determinar la tasa de crecimiento. Ambos parámetros se obtuvieron examinando 100 larvas de cada una de las réplicas, bajo el microscopio Nikon ECLIPSE 2000-5 y utilizando el programa informático de análisis de imagen Nikon NIS Elements-D software, versión 4.13. La discriminación entre larvas D normales y anormales se llevó a cabo teniendo en cuenta las descripciones de trabajos previos sobre la morfología de la concha larvaria (His y otros., 1997; Paredes y otros., 2013; Ventura y otros., 2016; Rusk y otros., 2020; Heres y otros. 2021). Las formas anormales más típicas encontradas fueron: desarrollo pausado, presencia de manto eviscerado y/o desviaciones de la concha como márgenes dentados o deformaciones en la charnela.

#### Análisis estadísticos

Los análisis estadísticos se llevaron a cabo siguiendo las recomendaciones de Newman, 1995 y Sokal and Rohlf,

1995 y por medio del programa estadístico SPSS v15.0. La normalidad de los datos fue comprobada por medio de las pruebas de Shapiro-Wilk test o Kolmogorov-Smirnov ( $p > 0.05$ ). La homogeneidad de varianzas se testó con el estadístico de la prueba de Levene ( $p > 0.05$ ). Todos los valores en porcentajes fueron transformados calculando sus respectivos arcosenos de la raíz cuadrada para obtener una distribución normal (Hayes Jr, 1991). Bajo la asunción de normalidad y homogeneidad de varianzas, los datos se analizaron seleccionando el análisis de la varianza de una vía (ANOVA, del inglés one-way analysis of variance) seguido de la prueba de Bonferroni. Las medidas de tamaño se compararon entre tratamientos por medio de análisis estadísticos no paramétricos (prueba U de Mann-Whitney). Solamente se aceptó la presencia de diferencias significativas entre grupos siempre que el p-valor obtenido en la prueba estadística fuese  $< 0.05$ .

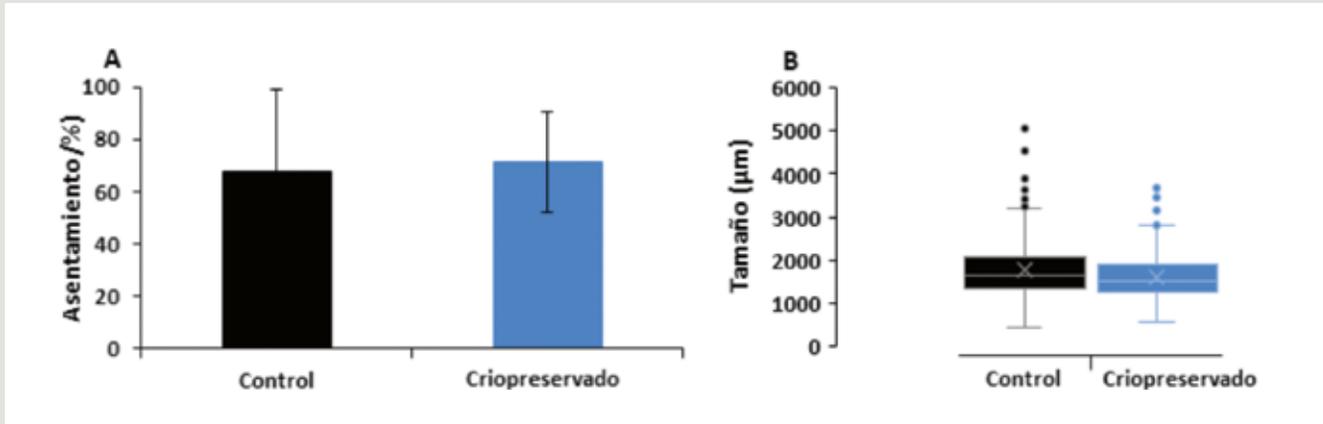
## RESULTADOS

### Experimento con la primera generación (F1) de larvas D de 72 h de edad

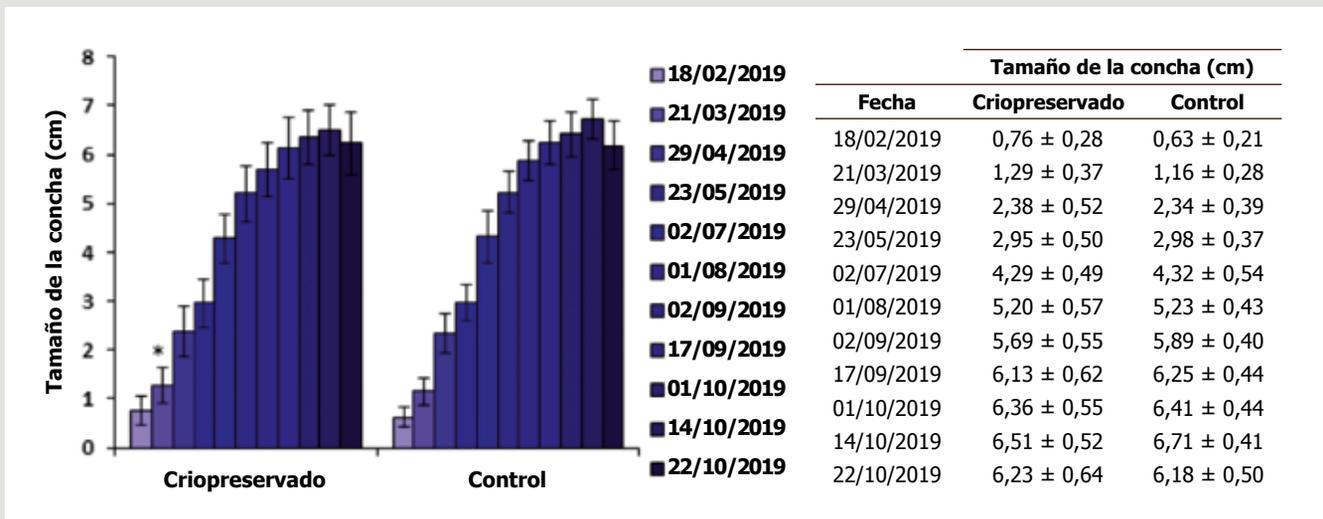
El porcentaje de supervivencia y el crecimiento de las larvas D a lo largo de los primeros 22 días de cultivo tras la descongelación están representados en la Figura 3. En los primeros días tuvo lugar un descenso pronunciado en la supervivencia larvaria, siendo más acusado aún en las réplicas con larvas criopreservadas.

**TABLA 1. TAMAÑO DE LA CONCHA DE LARVAS D NORMALES Y PORCENTAJE DEL RETRASO DEL TAMAÑO DE LARVAS CRIOPRESERVADAS RESPECTO AL GRUPO CONTROL. MEDIA ± DESVIACIÓN ESTÁNDAR (N=35 POR TANQUE, 4 TANQUES POR TRATAMIENTO)**

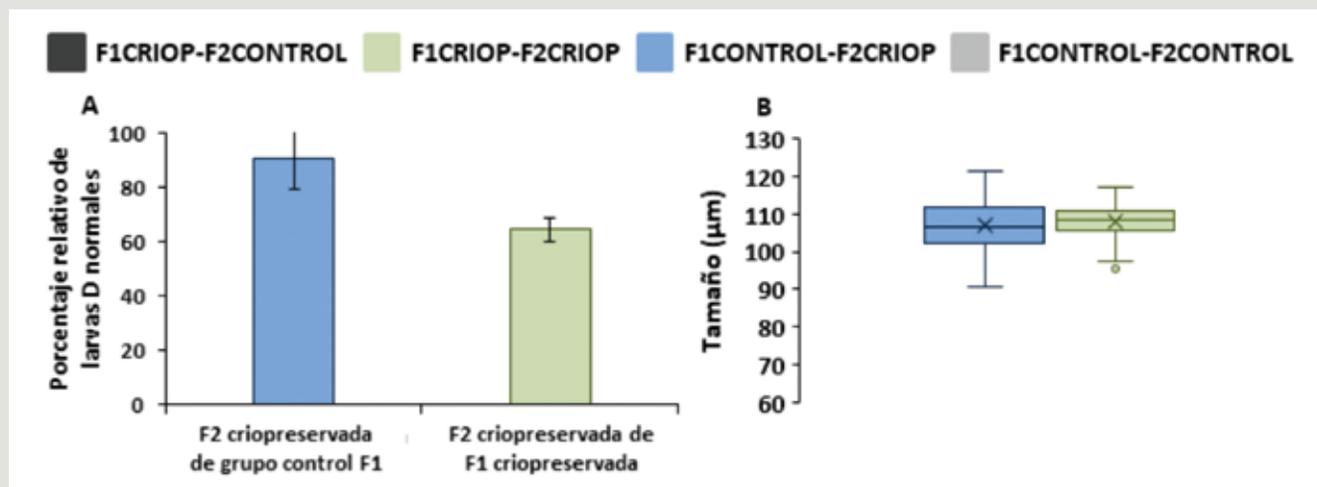
DÍAS TRAS LA FERTILIZACIÓN	TAMAÑO DE LA CONCHA (M)		RETRASO DEL CRECIMIENTO DE LAS LARVAS CRIOPRESERVADAS RESPECTO AL GRUPO CONTROL (%)
	Control	Criopreservado	
4	116,47 ± 5,87	110,02 ± 5,51	5,54
5	123,39 ± 6,35	109,78 ± 4,36	11,03
6	131,7 ± 8,00	111,26 ± 5,65	15,54
7	135,8 ± 12,04	112,99 ± 9,24	16,77
8	145,3 ± 13,02	118,37 ± 10,8	18,51
9	155 ± 15,97	120,95 ± 12,11	21,99
10	164,2 ± 17,99	126,77 ± 15,42	22,82
11	173,39 ± 22,29	129,71 ± 20,62	25,19
12	178 ± 23,04	138,07 ± 22,97	22,43
13	191,1 ± 29,4	149,63 ± 28,49	21,72
14	205,5 ± 32,06	158,45 ± 35,93	22,88
15	213,6 ± 34,99	173,87 ± 39,26	18,61
16	226,8 ± 35,62	190,12 ± 37,97	16,17
17	238,7 ± 34,56	191,97 ± 38,76	19,47
18	249,9 ± 35,13	214,20 ± 41,25	14,27
19	256,1 ± 32,56	220,24 ± 42,37	14,01
20	261,4 ± 40,04	232,73 ± 43,25	10,96
21	277,5 ± 36,09	251,16 ± 37,19	9,5
47	1583,25 ± 357,15	1432,19 ± 289,9	99,54
56	1755,03 ± 600,07	1600,99 ± 485,92	8,78



**Figura 4.** Parámetros de larvas pedivelíger de *Mytilus galloprovincialis* medidos tras el asentamiento. A. Porcentaje de larvas asentadas desarrolladas de larvas D de 72 h de edad criopreservadas (azul) y del grupo control (negro) cultivadas en tanques de asentamiento de 50 cm<sup>3</sup> de capacidad (malla de 150 µm) (inicialmente, 10.000 larvas/tanque, n=8 tanques por tratamiento). Media ± Desviación Estándar (DE). B. Diagrama de cajas y bigotes de la distribución de tamaños de la concha de larvas normales asentadas en micras (µm). La línea en el interior de cada caja representa la mediana; los extremos de las cajas se corresponden con los cuartiles superior e inferior; los bigotes representan los valores fuera del cuartil del 50%.



**Figura 5.** Tamaño de la concha (en centímetros, cm) de mejillones desarrollados de larvas criopreservadas (F1) cultivados en bateas de la Ría de Vigo (España). Las fechas de muestreo se expresan en el formato días/mes/año. Media ± Desviación Estándar (DE) en centímetros (cm) (n=10 por cuerda, 4 cuerdas por tratamiento). El asterisco representa diferencias significativas entre tratamientos (p<0,05).



**Figura 6. A.** Porcentaje relativo respecto al grupo control de larvas D normales obtenidas tras la criopreservación y dos días de incubación de larvas D de 72 h de edad de mejillón (*M. galloprovincialis*) procedentes de parentales F1 criopreservados (lila) y parentales F1 del grupo control. Media  $\pm$  Desviación Estándar (DE) (n=100, 3 réplicas por tratamiento). **B.** Diagrama de cajas y bigotes de la distribución de tamaños de la concha de larvas normales en micras ( $\mu\text{m}$ ). La línea en el interior de cada caja representa la mediana; los extremos de las cajas se corresponden con los cuartiles superior e inferior; los bigotes representan los valores fuera del cuartil del 50% (n=35, 3 réplicas por tratamiento).

Sin embargo, solo se encontraron diferencias significativas con el grupo control al final del larvario ( $p < 0,05$ ). A partir del día 15-16, la pendiente tendió a estabilizarse obteniendo, al final del larvario, un 5,24% de larvas pedivelíger desarrolladas de larvas criopreservadas. Este porcentaje representó un 24% de éxito respecto al grupo control (Fig. 3 A).

Respecto al crecimiento de las larvas medido durante el larvario (Fig. 3 B, tabla 1) se observó un retraso de un 5% en las larvas criopreservadas en relación con el grupo control tras 4 días de incubación (media del tamaño de la concha del grupo control:  $116,47 \pm 5,87 \mu\text{m}$ ; media de larvas criopreservadas:  $110,02 \pm 5,51 \mu\text{m}$ , n=35). La diferencia entre tratamientos aumentó hasta un 25% a día 11 de larvario (grupo control:  $173,39 \pm 22,30 \mu\text{m}$ ; larvas criopreservadas:  $129,71 \pm 20,67 \mu\text{m}$ , n=35). A partir de este momento, el tamaño medio de las larvas criopreservadas tendió a alcanzar el correspondiente al grupo control. Una vez alcanzado el asentamiento, no se encontraron diferencias significativas entre los grupos ( $p > 0,05$ ) (grupo control:  $1775,03 \pm 600,07 \mu\text{m}$ ; larvas criopreservadas:  $1600,99 \pm 485,92 \mu\text{m}$ , n=35).

Los porcentajes de asentamiento fueron similares entre tratamientos, no encontrándose diferencias significativas entre ellos ( $p > 0,05$ ). El grupo control produjo un  $67,45 \pm 31,65\%$  de mejillones juveniles adultos, mientras que dicho porcentaje fue ligeramente mayor en las réplicas criopreservadas, con una media de  $71,27 \pm 19,10\%$  (Fig. 4 A). Los análisis del tamaño

de los juveniles tampoco mostraron diferencias significativas entre tratamientos ( $p > 0,05$ ). Los individuos del grupo control alcanzaron los  $1.755 \pm 600,07 \mu\text{m}$ ; por su parte,  $1.595 \pm 475,31 \mu\text{m}$  fue la media de los mejillones desarrollados de larvas criopreservadas (Fig. 4 B).

El crecimiento de los mejillones adultos desarrollados del larvario se representa en la Figura 5: en general, no se encontraron diferencias significativas entre los tratamientos. La tasa de crecimiento siguió aparentemente una tendencia lineal en ambos grupos hasta los últimos muestreos, en donde el tamaño tendió a estancarse en torno a los 6 cm.

#### *Experimento con la segunda generación (F2) de larvas D de 72 h de edad.*

Los resultados del experimento a corto plazo llevado a cabo con la segunda generación de larvas D de 72 h de edad están representados en la Figura 6. No se encontraron diferencias significativas entre tratamientos analizando el porcentaje relativo respecto al grupo control de larvas D normales (Fig. 6 A) ni cuando se comparó el tamaño de las larvas (Fig. 6 B) ( $p > 0,05$ ). La criopreservación de larvas procedentes de parentales F1 desarrollados de larvas no criopreservadas produjo una normalidad del  $90 \pm 10,91\%$ , valor más alto que la criopreservación de larvas de mejillones desarrollados de larvas criopreservadas ( $64 \pm 4,46\%$ ). La media del tamaño

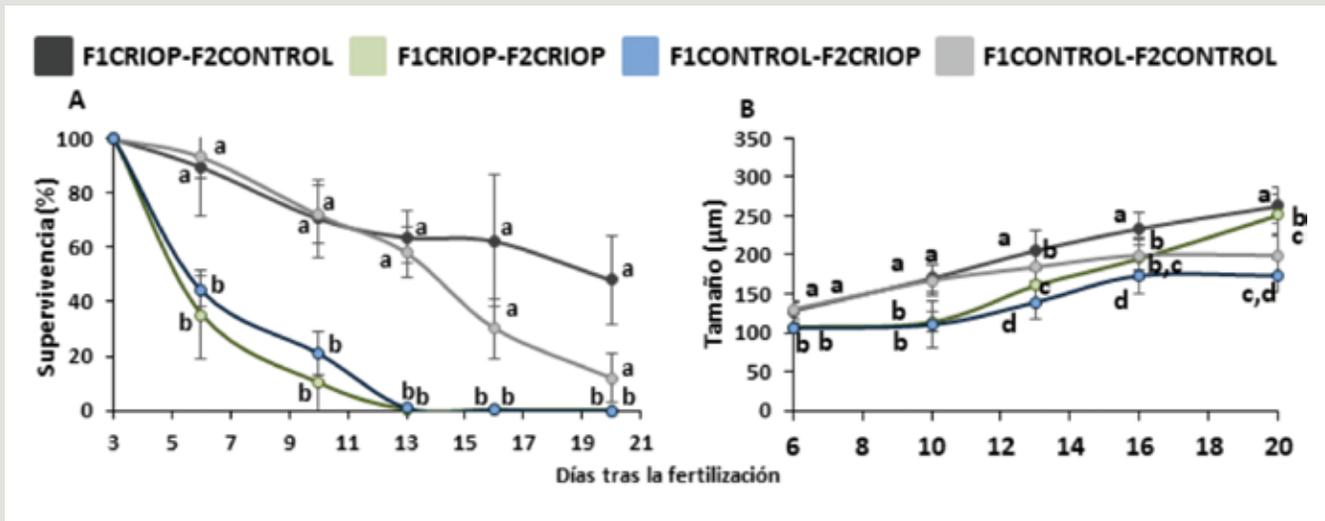


Figura 7. Parámetros medidos durante el larvario de 21 días llevado a cabo con la segunda generación (F2) de larvas D de 72 h de edad de *Mytilus galloprovincialis*. (A) Porcentajes de supervivencia de larvas descongeladas durante 22 días de cultivo en tanques hidrocónicos de 150 L de capacidad (n=3 tanques por tratamiento). Media ± Desviación Estándar (DE). B. Crecimiento de la concha de larvas D normales a lo largo de los 22 días de larvario (n=35 por tanque, 3 tanques por tratamiento). Media ± Desviación Estándar (DE). El asterisco representa diferencias significativas respecto al grupo control (p-valor de ANOVA de una vía). Las letras muestran diferencias significativas con el grupo control (p-valor de la prueba U de Mann-Whitney). Se asumieron diferencias significativas cuando  $p < 0,05$ . Leyenda: F1CRIOP-F2CONTROL: larvas del grupo control obtenidas de adultos desarrollados de larvas criopreservadas. F1CRIOP-F2CRIOP: larvas criopreservadas obtenidas de mejillones adultos desarrollados de larvas criopreservadas. F1CONTROL-F2CONTROL: larvas del grupo control obtenidas de adultos desarrollados de larvas no criopreservadas. F1CONTROL-F2CRIOP: larvas criopreservadas obtenidas de adultos desarrollados de larvas no criopreservadas.

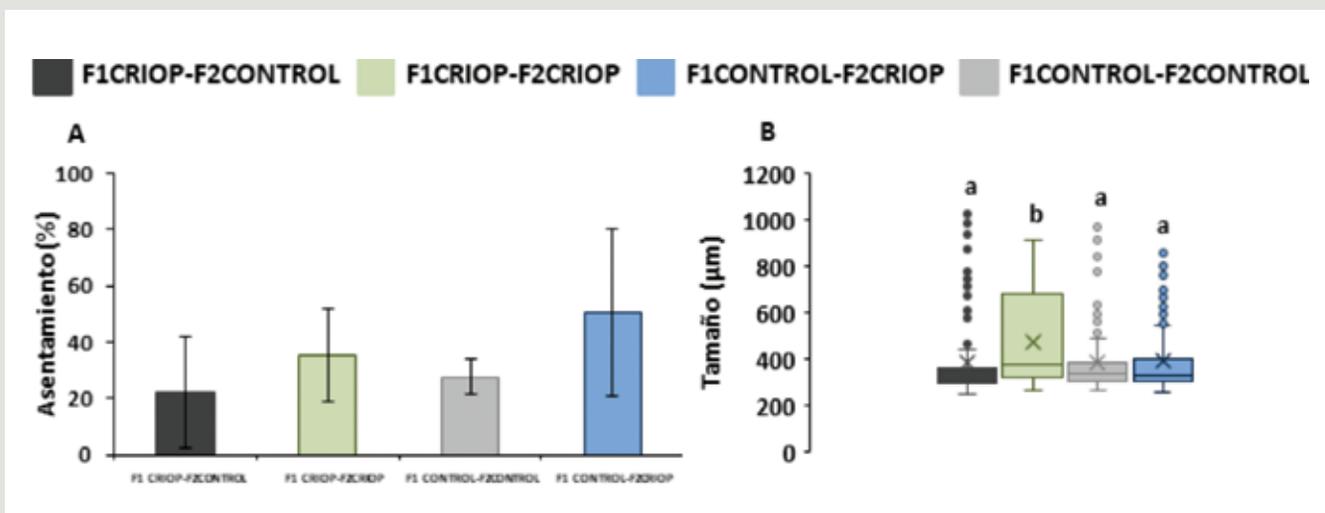


Figura 8. A. Porcentajes de asentamiento por tratamiento. Media ± Desviación Estándar (DE) (n=3 tanques por tratamiento (50 cm<sup>3</sup>), inicialmente 1.284 larvas por réplica). B. Diagrama de cajas y bigotes de la distribución de tamaños de la concha de juveniles asentados en micras (µm). La línea en el interior de cada caja representa la mediana; los extremos de las cajas se corresponden con los cuartiles superior e inferior; los bigotes representan los valores fuera del cuartil del 50% (n=35, 3 réplicas por tratamiento). Leyenda: F1CRIOP-F2CONTROL: larvas del grupo control obtenidas de adultos desarrollados de larvas criopreservadas. F1CRIOP-F2CRIOP: larvas criopreservadas obtenidas de mejillones adultos desarrollados de larvas criopreservadas. F1CONTROL-F2CONTROL: larvas del grupo control obtenidas de adultos desarrollados de larvas no criopreservadas. F1CONTROL-F2CRIOP: larvas criopreservadas obtenidas de adultos desarrollados de larvas no criopreservadas.

de la concha de las larvas criopreservadas de adultos no criopreservadas fue de  $106 \pm 6,05 \mu\text{m}$  (mediana:  $106,52 \mu\text{m}$ ), mientras que la alcanzada por las larvas criopreservadas de adultos F1 criopreservados fue de  $108 \pm 4,46 \mu\text{m}$  (mediana:  $108,34 \mu\text{m}$ ).

La tasa de supervivencia sufrió un descenso hasta el día 13 de larvario, cuando comenzó a estabilizarse hasta el momento del asentamiento. Se encontraron diferencias significativas entre las réplicas criopreservadas y sus respectivos grupos control ( $p < 0,05$ ). Al final del larvario, el tratamiento F1CRIOP-F2CONTROL produjo un 48% de larvas pedivelíger, seguido por F1CONTROL-F2CONTROL con 11,92%. Los tratamientos criopreservados aportaron los siguientes resultados: F1CRIOP-F2CRIOP con 0,15% y F1CONTROL-F2CRIOP 0,12% (Fig. 7 A). La evolución del tamaño a lo largo del larvario también mostró diferencias significativas entre las réplicas criopreservadas y sus respectivos controles ( $p < 0,05$ ), con una tendencia a igualar el tamaño medio de todos los tratamientos al final del cultivo (Fig. 7 B).

El análisis de los porcentajes de asentamiento de los diferentes tratamientos no mostró diferencias significativas entre ellos ( $p > 0,05$ ). El grupo F1CONTROL-F2CRIOP alcanzó el valor más alto, con  $50,54 \pm 29,39\%$ , seguido por F1CRIOP-F2CRIOP, con  $35,41 \pm 16,70\%$ . Alrededor de un 25% de media de larvas pedivelíger fueron capaces de asentarse en cada grupo control (Fig. 8 A). analizando las medidas de los juveniles, se encontraron diferencias significativas entre F1CRIOP-F2CRIOP ( $471 \pm 202 \mu\text{m}$ ) y el resto de los tratamientos (alrededor de  $388 \mu\text{m}$ ) ( $p < 0,05$ ) (Fig. 8 B).

## DISCUSIÓN

La selección de líneas genéticas de interés ha posibilitado el incremento de la productividad de la agricultura y se espera que impulse la producción acuícola y una mejora de la eficiencia de los criaderos y cultivos en los próximos años. Sin embargo, este tipo de programas se pueden optimizar con un método que permita mantener la información genética intacta a largo plazo y, a la vez, posibilitar un acceso a ella a demanda. En este sentido, la criopreservación puede solventar esta problemática, puesto que las líneas genéticas que fuesen de interés para optimizar la producción (crecen más rápido, tienen mejores propiedades organolépticas, alcanzan tallas grandes o producen mayores cantidades de gametos de gran calidad que el resto de sus congéneres) se podrían almacenar criopreservadas a altas

densidades. Ello posibilitaría, por ejemplo, la independencia del mantenimiento de los stocks adultos necesarios para producir nuevas generaciones y que requieren costes altos económicos y a nivel personal (MacAvoy y otros., 2008; Adams y otros., 2009; Ragg y otros., 2010; Symonds y otros., 2019).

El presente trabajo se centra en una evaluación de la aplicación de la técnica de la criopreservación en la industria de la acuicultura, considerando la viabilidad de larvas de mejillón (*M. galloprovincialis*) criopreservadas comenzando desde la fertilización hasta el asentamiento de las larvas pedivelíger desarrolladas. Además, por primera vez, se monitorizó el crecimiento de los mejillones adultos en su medio natural. Por último, se incluye un estudio de la viabilidad y desarrollo de una segunda generación de larvas para determinar efectos potenciales de la criopreservación a largo plazo.

El protocolo de criopreservación seleccionado (Paredes y otros., 2021) fue desarrollado a partir del descrito en Paredes y otros., 2013, un procedimiento preliminar para la criopreservación de estadios larvarios de *M. galloprovincialis* y *Crassostrea gigas*. Investigaciones en nuestro laboratorio (Heres y otros., 2019, en revisión; Rodríguez-Riveiro y otros., 2019) sugirieron ciertos cambios respecto al protocolo inicial para aumentar la supervivencia larvaria, como la selección de larvas D de 72 h de edad y un incremento en el tiempo de exposición a los ACPs antes de la congelación. El protocolo final es capaz de ofrecer un 75% de supervivencia tras 48 h de incubación a  $18 \pm 1^\circ\text{C}$ , lo que representa una mejora significativa respecto a protocolos que utilizan un estadio larvario más temprano (Paredes y otros., 2013; Liu y otros., 2020). El aumento en la supervivencia larvaria a corto plazo también se vio reflejado a largo plazo, concretamente en el porcentaje de larvas pedivelíger metamorfoseadas y en el éxito de asentamiento: Rusk (2012) produjo 0,1% de larvas pedivelíger a partir de trocóforas, las cuales no fueron capaces de asentarse; Suquet y otros., 2014 obtuvo 0,18% de juveniles de ostra (*C. gigas*) respecto al número de larvas D tempranas criopreservadas. Liu y otros., 2020 anunciaron una supervivencia del 28,5% tras 26 días de larvario utilizando larvas trocóforas de *M. galloprovincialis* y dos tasas de congelación ( $1^\circ\text{C}/\text{min}$  y a  $0,5^\circ\text{C}/\text{min}$ ). Sin embargo, tasas de congelación inferiores a  $1^\circ\text{C}/\text{min}$  provocaron grandes tasas de mortalidad y de larvas anormales en experimentos previos en nuestro laboratorio (Heres y otros., en revisión). En un larvario llevado a cabo con el protocolo de criopreservación preliminar (Paredes y otros., 2013) y larvas trocóforas de mejillón (Rodríguez-Riveiro

y otros., 2019) se obtuvo una supervivencia del 0,1% de larvas pedivelíger y un porcentaje de asentamiento de un 64% respecto al grupo control. En el presente trabajo, se alcanzó un 5% de supervivencia tras 20 días de larvario (21% respecto al grupo control) y un porcentaje de asentamiento de 71%, más alto incluso que el correspondiente al grupo control (67%), con el protocolo optimizado.

Se ha demostrado que la larva D es más tolerante a la toxicidad de los ACPs y al proceso de criopreservación que la larva trocófora (Heres y otros., 2019), lo que podría explicar el aumento del rendimiento del protocolo de criopreservación. Sin embargo, se desconoce la permeabilidad de los ACPs a través de la concha de la larva D. Investigaciones futuras podrían enfocarse en el rol que tiene la concha durante la criopreservación y la capacidad de penetración de los ACPs a través de ella y de agregados celulares, puesto que la larva D tiene cierta complejidad y diferenciación celular. Por otro lado, Rusk, 2012 observó daños severos en larvas trocóforas del mejillón verde (*Perna canaliculus*) tras ser criopreservadas, destacando una inhibición del proceso de neurogénesis. Esa mayor sensibilidad a la criopreservación por estadios tempranos también se ha relacionado con alteraciones ocasionadas por especies reactivas de oxígeno producidas durante la congelación, que podrían interactuar con los lípidos con consecuencias negativas para la supervivencia larvaria. Como las trocóforas tienen mayor contenido lipídico que estadios más tardíos podrían verse afectadas en mayor medida por estas moléculas (Coffman y otros., 2009; Len y otros., 2019; Gale y otros., 2014).

La pandemia mundial ocasionada por el SARS-CoV2 propició ciertas dificultades para mantener el larvario de la segunda generación de larvas en condiciones óptimas. Esto podría justificar las diferencias encontradas en las tasas de supervivencia entre las dos generaciones. Además de esto, la edad de los mejillones adultos (F1) podría haber afectado negativamente la calidad de los gametos y, por tanto, el éxito de la criopreservación a largo plazo: los mejillones adultos recolectados del medio natural para obtener la generación F1 median sobre los 7 cm y aproximadamente tenían 9 meses de edad. Los mejillones cultivados en batea durante dos años (F1) obtenidos tras la criopreservación y el cultivo midieron alrededor de  $8 \pm 0,5$  cm. Se ha de resaltar que, en criopreservación de estadios larvarios de invertebrados marinos, la calidad de los gametos tiene una fuerte influencia sobre el rendimiento de la criopreservación. A pesar de esto, los valores de asentamiento son muy prometedores, al no encontrar diferencias significativas entre tratamientos.

Incluso, los porcentajes de éxito fueron mayores en réplicas criopreservadas que en las pertenecientes al grupo control.

En este estudio se observó un retraso en el crecimiento de las larvas criopreservadas en comparación con aquellas que conformaron los grupos control. Esas diferencias permanecieron prácticamente durante los 20-22 días de larvario hasta el momento del asentamiento, en el cual no se detectaron diferencias significativas entre tratamientos. Este comportamiento de la tasa de crecimiento en larvas criopreservadas ya fue descrito en Paredes y otros, 2012, Paredes y otros, 2013; Rodríguez-Riveiro y otros, 2019 y en Rusk y otros, 2020. En esta última investigación también se asocia una menor actividad natatoria, menor tasa de consumo de microalgas y retrasos en procesos de organogénesis en larvas criopreservadas. El retraso en el desarrollo podría estar relacionado con un proceso de balance energético, por el cual, la energía que inicialmente se destinaría para vías metabólicas relacionadas con la organogénesis y desarrollo se emplea en reparar células y tejidos y en la reactivación de vías metabólicas pausadas y/o alteradas durante la criopreservación (Rodríguez-Riveiro y otros, 2019). Aquellas larvas que consiguen sobrevivir crecen a una tasa normal mientras que las que fueron dañadas de forma severa durante la criopreservación mueren, de forma que el tamaño medio de las réplicas criopreservadas aumenta y se acercan a la longitud media de las larvas del grupo control. Por tanto, a partir del asentamiento, los tratamientos tienen medidas de tamaño similares. Se estima que la longitud de un mejillón adulto es de 3 a 13 cm, pudiendo alcanzar los 7 cm a los 12 meses de edad (Picker and Griffiths, 2011). Los mejillones llegaron a los 7 cm tras 7 meses cultivados en bateas, alcanzando los 6-7 cm al año. Ello podría ser una prueba de que la criopreservación no afecta al desarrollo a largo plazo, de forma que los juveniles desarrollados de larvas criopreservadas pueden crecer a un ritmo similar que los no criopreservados.

## CONCLUSIONES

Esta investigación ha demostrado por primera vez la producción de mejillones adultos a partir de larvas criopreservadas, cultivadas hasta el asentamiento en el laboratorio para posteriormente, crecer y desarrollarse en el medio natural mediante el cultivo tradicional en bateas. Se ha observado que los mejillones adultos resultantes crecen a la misma velocidad que los

pertenecientes al grupo control y, por tanto, alcanzan la talla comercial a la vez. La siguiente experimentación ha puesto de manifiesto que la calidad de los pools de gametos obtenidos de estos mejillones no difiere de la del grupo control (ovocitos esféricos, llenos de gotas lipídicas; esperma móvil, con trayectorias típicas en zigzag), que han producido una segunda generación de larvas totalmente viables y cuya criopreservación no tiene consecuencias en su desarrollo a largo plazo. Ello muestra la alta capacidad de la criopreservación para beneficiar a la industria de la acuicultura y la idoneidad de esta técnica para implementar programas de cría selectiva con el fin de incrementar la producción global y hacer más eficientes los procesos de cultivo. Se sugiere un estudio de la posible influencia de la criopreservación en la selección de ciertos genes que pudieran comprometer la variabilidad genética de la muestra criopreservada y, en consecuencia, la supervivencia y crecimiento. Otras futuras líneas de investigación podrían considerar estudios de permeabilidad de membrana, por medio de los cuales optimizar las etapas de equilibración, las tasas de congelación y de descongelación, así como de eliminación de los ACPs evitando shocks osmóticos que puedan comprometer la supervivencia celular. Además, entender qué mecanismos resultan ser afectados durante la criopreservación podría paliar la disminución de forma abrupta de la supervivencia durante los primeros días de larvario y el retraso en el crecimiento.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Adams, S. L.; Tervit, H. R.; McGowan, L. T.; Smith, J. F.; Roberts, R. D.; Salinas-Flores, L.; Gale, S. L.; Webb, S. C.; Mullen, S. F., & Critser, J. K. (2009). Towards cryo preservation of Greenshell™ mussel (*Perna canaliculus*) oocytes. *Cryobiology* 58 (1): 69-74.
2. Azizi, G.; Layachi, M.; Akodad, M.; Ngadi, H.; Baghour, M.; Skalli, A., & Ghalit, M. (2020). Assessment of Heavy Metals (Fe, Cu and Ni) Contamination of Seawater and Mussel, *Mytilus galloprovincialis*, from Al Hoceima Moroccan Coasts. *EasyChair* 22:1-6.
3. Beiras R.; Fernández, N.; Besada, V.; González-Quijano, A., & Nunes, T. (2003). Integrative assessment of marine pollution in Galician estuaries using sediment chemistry, mussel bioaccumulation, and embryo-larval toxicity bioassays. *Chemosphere* 52: 1209-1224.
4. Coffman, J. A.; Coluccio, A.; Planchart, A., & Robertson, A. J. (2009). Oral-aboral axis specification in the sea urchin embryo: III. Role of mitochondrial redox signaling via H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. *Dev Biol* 330: 123-130.
5. Gale, S. L.; Burritt, D. J.; Tervit, H. R.; Adams, S. L., & McGowan, L. T. (2014). An investigation of oxidative stress and antioxidant biomarkers during Greenshell mussel (*Perna canaliculus*) oocyte cryopreservation. *Theriogenology* 82: 779-789.
6. Hayes, W. J. Jr. (1991). Dosage and other factors influencing toxicity in Handbook of Pesticide Toxicology (eds. Hayes, W. J. Jr.; Laws, E. R. Jr.), Academic Press, San Diego, 1: 39-105.
7. Heres, P.; Rodríguez-Riveiro, R.; Troncoso J.; Paredes, E. Toxicity tests of cryoprotecting agents for *Mytilus galloprovincialis* (Lamarck, 1819) early developmental stages. *Criobiology* 86, 40-46 (2019). <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2019.01.001>.
8. Heres, P.; Troncoso, J., & Paredes, E. (2021). Larval cryopreservation as new management tool for threatened clam fisheries. *Sci. Rep.* 11: 15428. <https://doi.org/10.1038/s41598-021-94197-2>.
9. Heres, P.; Vignier, J.; Copedo, J.; Berry, J.; Paredes, E., & Adams, S. L. (2020). Development of a method to cryopreserve Greenshell mussel™ (*Perna canaliculus*) veliger larvae. *Cryobiology* 96: 37-44. <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2020.08.010>.
10. His, E.; Seaman, M. N., & Beiras, R. (1997). A simplification the bivalve embryogenesis and larval development bioassay method for water quality assessment. *Water Res.* 31: 351-355 [https://doi.org/10.1016/S0043-1354\(96\)00244-8](https://doi.org/10.1016/S0043-1354(96)00244-8).
11. Klöckner, K.; Rosenthal, H., & Willführ, J. (1985). Invertebrate bioassays with North Sea water samples. I. Structural effects on embryos and larvae of serpulids, oysters and sea urchins. *HelgoländerMeeresunters* 39: 1-19. <https://doi.org/10.1007/BF01997515>.
12. Labbé, C.; Haffray, P.; Mingant, C., & Quittet, B. (2018). Cryopreservation of Pacific oyster (*Crassostrea gigas*) larvae: revisiting the practical limitations and scaling up the procedure for application to hatchery. *Aquaculture* 488: 227-234.
13. Len, J. S.; Koh, W., & Tan, S. X. (2019). The roles of reactive oxygen species and antioxidants in cryopreservation. *Bioscience reports*, 39 (8): BSR20191601. <https://doi.org/10.1042/BSR20191601>.
14. Liu, Y.; Gluis, M.; Miller-Ezzy, P.; Qin, J.; Han, J.; Zhan, X., & Li, X. (2020). Development of a programmable freezing technique on larval cryopreservation in *Mytilus galloprovincialis*. *Aquaculture* 516: 734554. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2019.734554>.
15. *Mytilus galloprovincialis*, Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO) (Fisheries and Aquaculture Department) [[http://www.fao.org/fishery/culturedspecies/Mytilus\\_galloprovincialis/en-consulted/01/05/2022](http://www.fao.org/fishery/culturedspecies/Mytilus_galloprovincialis/en-consulted/01/05/2022)].
16. Newman, M. C. (1995). Quantitative Methods in Aquatic Ecotoxicology. Advances in Trace Substances Research, Lewis Publishers.
17. Paredes, E. (2016). Biobanking of a Marine Invertebrate Model Organism: The Sea Urchin. *J. Mar. Sci. Eng.* 4(1): 7. <https://doi.org/10.3390/jmse4010007>.
18. Paredes, E. (2015). Exploring the evolution of marine invertebrate cryopreservation-Landmarks, state of the art and future lines of research, *Cryobiology* 71 2: 198-209. <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2015.08.011>.
19. Paredes, E.; Bellas, J., & Adams, S. L. (2013). Comparative cryopreservation study of trochophore larvae from two species of bivalves: Pacific oyster (*Crassostrea gigas*) and Blue mussel (*Mytilus galloprovincialis*). *Cryobiology* 67: 274-279.
20. Picker, M. D., & Griffiths, C. L. (2011). Alien and Invasive Animals - A South African Perspective, Randomhouse-Struik House Publishers, Cape Town, Suráfrica, pp. 240.
21. Ragg, N. L. C.; King, N.; Watts, E., & Morrish, J. (2010). Optimizing the delivery of the key dietary diatom *Chaetoceros calcitrans* to intensively cultured Greenshell™ mussel larvae, *Perna canaliculus*. *Aquaculture* 306, 1-4: 270-280. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2010.05.010>.
22. Rodríguez-Riveiro, R.; Heres, P.; Troncoso, J.; Paredes, E. (2019). Long term survival of cryopreserved mussel larvae (*Mytilus galloprovincialis*). *Aquaculture* 512: 734326. <https://doi.org/10.1016/j.aquaculture.2019.734326>.
23. Rusk, B (2012). Development of the New Zealand Mussel *Perna canaliculus* and Effects of Cryopreservation, Auckland University of Technology, pp. 16-90.
24. Rusk, A. B.; Alfaro, A. C.; Young, T.; Watts, E., & Adams, S.L. (2020). Development stage of cryopreserved mussel (*Perna canaliculus*) larvae influences post-thaw impact on shell formation, organogenesis, neurogenesis, feeding ability and survival. *Cryobiology* 93: 121-132 <https://doi.org/10.1016/j.cryobiol.2020.01.021>.
25. Sokal, R. R., & Rohlf, F. J. (1995). Biometry: The Principles and Practice of Statistics in Biological Research Company, cop. (Eds. Freeman, W.H) 3rd ed.
26. Stebbing, A. R. D.; Akesson, B.; Calabrese, A.; Gentile, J. H.; Jensen, A.,

- & Lloid, R. (1980). The role of bioassays in marine pollution monitoring in Bioassay Panel Report, Rapports et Process-verbaux des Reunions du Conseil Permanent International pour l'Exploration de la Mer. 179. pp. 322-332.
27. Suquet, M.; Labbé, C.; Puyo, S.; Mingant, C.; Quittet, B.; Boulais, M.; Queau, I.; Ratiskol, D.; Diss, B., & Haffray, P. (2014). Survival, Growth and Reproduction of Cryopreserved Larvae from a Marine Invertebrate, the Pacific Oyster (*Crassostrea gigas*). PLOS ONE 9(4): e93486 <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0093486>.
28. Symonds J. E.; Clarke, S. M.; King, N.; Walker, S.P.; Blanchard, B.; Sutherland, D.; Roberts, R.; Preece, M. A.; Tate, M.; Buxton, P., & Dodds, K. G. (2019). Developing Successful Breeding Programs for New Zealand Aquaculture: A Perspective on Progress and Future Genomic Opportunities. Front. Genet. <https://doi.org/10.3389/fgene.2019.00027>.
29. Ventura, A.; Sculz, S., & Dupont, S. (2016). Maintained larval growth in mussel larvae exposed to acidified under-saturated seawater. Sci. Rep. 6: 23728 <https://doi.org/10.1038/srep23728>.
30. Yancheva, V.; Stoyanova, S.; Georgieva, E., & Velcheva, I. G. (2018). Mussels in Ecotoxicological Studies-Are They Better Indicators for Water Pollution Than Fish? Ecologia Balkanica. 10: 57-84.
31. Zhang, T. T. (2004). Cryopreservation of gametes and embryos of aquatic species. In: (eds, Fuller, B. J., Lane, N., & Benson, E. E.) Life in the Frozen State: CRC Press, pp. 415-435.

# PREDICTORES DE MALIGNIDAD DE LOS NÓDULOS TIROIDEOS

Manuel Penín Álvarez<sup>1</sup>, Raquel Miguel Toquero<sup>1</sup>, Cristóbal Fraga Abelleira<sup>1</sup>, Héctor Hernández Suárez<sup>1</sup>, Beatriz San Millán Tejado<sup>2</sup>, Alberto Pérez Rodríguez<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Servicio de Endocrinología y Nutrición. Hospital do Meixoeiro. Vigo. España.

<sup>2</sup> Servicio de Anatomía Patológica. Hospital Álvaro Cunqueiro. Vigo. España.

**Palabras clave:** Nódulo tiroideo, Malignidad, Factores de riesgo, Eco-PAAF.

## INTRODUCCIÓN

Los nódulos tiroideos son un problema clínico muy común, con una prevalencia demostrada ecográficamente de hasta el 68% en la población general (1). La relevancia de un nódulo depende fundamentalmente de su probabilidad de ser maligno, algo que ocurre por término medio en el 5% de los casos (2). La incidencia del carcinoma de tiroides está aumentando en todo el mundo, y aunque esto se puede explicar en parte por la generalización del uso de pruebas de imagen y una mejora en la calidad de las mismas, es posible que realmente exista un incremento en su aparición (3,4). Ahora más que nunca se presenta un reto para el clínico, que debe reconocer y seleccionar para cirugía los casos de mayor riesgo, minimizando al mismo tiempo la indicación de tiroidectomías innecesarias.

La punción aspiración con aguja fina bajo control ecográfico (eco-PAAF) es la herramienta fundamental en la evaluación de la naturaleza del nódulo tiroideo y la toma de decisiones clínicas (5), habiendo demostrado una excelente precisión diagnóstica (6). Su empleo ha reducido significativamente la realización de cirugías en pacientes con nódulos benignos. Las guías clínicas recomiendan informar los resultados de la citología de acuerdo con la terminología Bethesda (7), para asegurar la homogeneidad en su interpretación. Este sistema propone seis categorías citológicas cuyo riesgo de malignidad orienta el manejo del paciente.

Los nódulos citológicamente benignos (categoría II) tienen un riesgo estimado de malignidad inferior al 3%, que permite realizar un seguimiento ecográfico y evitar la cirugía en la mayor parte de los pacientes (8). Los nódulos citológicamente sospechosos de malignidad (categoría V) y los malignos (categoría VI) tienen un riesgo estimado de malignidad de 45-99%, que aconseja hacer tiroidectomía. Los nódulos citológicamente no diagnósticos (categoría I) presentan un riesgo de malignidad aproximado de 5-10%, y en estos casos se recomienda repetir la punción, y si ésta es persistentemente no diagnóstica considerar la cirugía si el nódulo tiene signos ecográficos de malignidad (9). El principal desafío clínico corresponde, sin embargo, a aquellos nódulos cuya citología se etiqueta como atipia de significado indeterminado (categoría III) o sospechosa de neoplasia folicular (categoría IV). Su riesgo de malignidad intermedio (6-40%) hace que haya controversia sobre la estrategia a seguir.

La literatura sugiere que determinados factores clínicos, bioquímicos y ecográficos influyen en el riesgo de malignidad de un nódulo tiroideo, pero no existe una evidencia científica robusta que respalde estas sospechas, y por lo general estos factores no se tienen en cuenta en los algoritmos de estratificación del riesgo empleados en la práctica clínica. Los datos más recientes orientan a que dicho riesgo es mayor en varones (10), a menor edad (11), a mayor índice de masa corporal (12), a mayor concentración plasmática de TSH (incluso dentro del rango normal) (13, 14), cuando el nódulo es

único (6, 15) y en aquellos nódulos con microcalcificaciones, bordes irregulares o proporciones patológicas (diámetro ventrodorsal mayor que diámetro latero-lateral en el corte transversal) en la ecografía (16, 17).

En conclusión, existe una clara necesidad de un manejo más fino y personalizado de los nódulos de la glándula tiroidea, especialmente de aquellos con citología Bethesda III o IV. En este contexto se concibe el presente proyecto, que pretende describir las características de los pacientes sometidos a eco-PAAF de nódulo tiroideo en el área sanitaria de Vigo y evaluar la influencia en el riesgo de malignidad de los nódulos tiroideos de parámetros fácilmente disponibles en una consulta de endocrinología, para optimizar la estimación del riesgo individual y adoptar la actitud terapéutica más adecuada en cada caso.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se trata de un estudio de carácter observacional en el que hacemos un análisis retrospectivo de los datos registrados en las historias clínicas de los pacientes incluidos. Este estudio cuenta con la aprobación del Comité de Ética de la Investigación de Galicia y la dirección del centro.

Realizamos un muestreo consecutivo de todos los pacientes remitidos al Servicio de Endocrinología del Complejo Hospitalario Universitario de Vigo para la realización de eco-PAAF de uno o varios nódulos de tiroides desde enero de 2014 hasta diciembre de 2019, excluyendo a los pacientes menores de edad, aquellos con un diagnóstico o cirugía previos de cáncer de tiroides y las personas en las que no llegó a realizarse la técnica por no cumplir los criterios de indicación que usamos en el área. La indicación de eco-PAAF se basó en las recomendaciones de la guía 2015 de la Asociación Americana de Tiroides, y los hallazgos citológicos se clasificaron de acuerdo con el sistema Bethesda.

En cada caso se recogieron las siguientes variables: sexo, edad, índice de masa corporal, concentración de TSH, tratamiento con levotiroxina, tratamiento con antitiroideos, hipotiroidismo, hipertiroidismo, número de nódulos, dimensiones del nódulo, presencia de microcalcificaciones, bordes irregulares, citología (Bethesda) e histología. Todas ellas excepto citología e histología se registraron en la historia clínica electrónica el día del procedimiento. Los datos de citología e histología se registraron en consultas sucesivas. Se definió 'hipotiroidismo' como una concentración de TSH superior a 4,5  $\mu\text{U/ml}$  o tratamiento activo con levotiroxina, se definió 'hipertiroidismo'

como una concentración de TSH inferior a 0,35  $\mu\text{U/ml}$  o tratamiento activo con antitiroideos. El nivel de TSH se obtuvo del último análisis de función tiroidea realizado por el paciente antes de la eco-PAAF. La determinación de TSH se realizó mediante una técnica de inmunoensayo de tercera generación (ADVIA Centaur TSH3-Ultra, Siemens Healthcare Diagnostics, 2014). Las variables cuantitativas continuas se expresan mediante la media  $\pm$  desviación estándar (DE) y las variables dicotómicas mediante frecuencias (porcentajes). La variable resultado fue la presencia o ausencia de malignidad histológica (cáncer de tiroides). Para el análisis estadístico se asumió que los nódulos con citología benigna (categoría Bethesda II) son nódulos histológicamente benignos. Se excluyó de este análisis a los nódulos con citología no diagnóstica (categoría Bethesda I).

Se realizó inicialmente un análisis comparativo entre ambos grupos histológicos para determinar cuáles de las variables estudiadas podrían tener efecto sobre la presencia de malignidad. Para la comparación de dos variables cualitativas se utilizaron la prueba Chi cuadrado o la prueba de Fisher. Para la comparación de las variables cuantitativas se aplicaron test paramétricos (t-student, ANOVA) o no paramétricos (Mann-Whitney, Kruskal-Wallis) en función de si la distribución de los datos se ajustaba o no a la curva normal. Las variables edad, TSH e IMC se analizaron como variables continuas y como cualitativas, categorizadas en intervalos predefinidos (en el caso de las dos primeras) o en cuartiles (en el caso del IMC). Posteriormente se realizó un análisis de regresión multivariante. Se consideraron estadísticamente significativos valores  $p < 0,05$ . Todos los datos fueron analizados con el programa SPSS.

## RESULTADOS

Desde enero de 2014 hasta diciembre de 2019, el Servicio de Endocrinología realizó 2348 eco-PAAF a 2140 pacientes. En esta muestra el 84% fueron mujeres, con una edad de  $56 \pm 14$  años y un índice de masa corporal de  $27,9 \pm 6,3 \text{ kg/m}^2$ . El volumen medio de los nódulos analizados fue de  $5,14 \pm 9,2 \text{ cm}^3$  y el tiroides fue multinodular en el 44,5% de los casos.

Las 2.348 eco-PAAF realizadas se distribuyeron citológicamente de la siguiente manera: 470 (20,0%) fueron Bethesda I, 1578 (67,2%) Bethesda II, 146 (6,2%) Bethesda III, 69 (2,9%) Bethesda IV, 47 (2,0%) Bethesda V y 38 (1,6%) Bethesda VI.

Excluyendo las 470 citologías no diagnósticas, la muestra resultante está conformada por 1.878 nódulos. De estos, se

**TABLA 1: ESTUDIO DE FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER DE TIROIDES EN LA COHORTE GLOBAL**

CARACTERÍSTICA	HISTOLOGÍA		SIG. ESTADÍSTICA
	MALIGNA	BENIGNA	P
Sexo (n=1845), n (%) Femenino (1607)	114 (84,4%)	1493 (87,3%)	0,339
Edad (n=1830), media ± DE (años)	51,5 ± 15,2	56,0 ± 13,9	0,000
Nodularidad tiroidea (n=1845), n (%) Única (1003)	84 (62,2%)	919 (53,7%)	0,057
Nivel de TSH (n=1768), mediana (rango intercuartílico) (μU/mL)	2,5 (1,5-3,6)	1,8 (1,1-2,9)	<0,001
Hipotiroidismo (n=1839), % Sí (305)	21 (15,6%)	284 (16,7%)	0,738
Hipertiroidismo (n=1839), % Sí (140)	7 (5,2%)	133 (7,8%)	0,269
IMC (n=1801), media ± DE (kg/m <sup>2</sup> )	27,4 ± 5,2	27,9 ± 6,5	0,445
Proporciones patológicas (n=1788), % Sí (228)	27 (20,8%)	201 (12,1%)	0,004
Microcalcificaciones (n=1844), % Sí (371)	44 (32,6%)	327 (19,1%)	<0,001
Bordes irregulares (n= 1783), % Sí (190)	26 (20,3%)	164 (9,9%)	<0,001
Hipoecogenicidad (n= 1784), % Sí (1086)	86 (67,2%)	1000 (60,4%)	0,129

realizó cirugía (tiroidectomía total) en 128 casos de citología Bethesda III, 62 Bethesda IV, 44 Bethesda V y 35 Bethesda VI; respectivamente el 87,7%, el 89,9%, el 93,6% y el 92,1% de los nódulos de cada categoría.

De estos 269 casos en los que se indicó tiroidectomía en 135 se demostró un cáncer de tiroides, lo que arroja una tasa de malignidad de 50,2%. Si se incluye en el cálculo, asumiendo su benignidad, a los 1.578 nódulos de categoría Bethesda II, esta tasa de malignidad es de 7,3%. La tasa de malignidad de los nódulos intervenidos por categorías citológicas fue de 33,6% (43/128) en la categoría Bethesda III, 43,5% (27/62) en la categoría Bethesda IV, 72,7% (32/44) en la categoría Bethesda V y 94,3% (33/35) en la categoría Bethesda VI.

La Tabla 1 muestra los resultados del análisis comparativo realizado en la muestra de 1878 nódulos. Encontramos diferencias significativas en la prevalencia de malignidad histológica según la edad del paciente, la concentración de TSH y la presencia o ausencia de signos ecográficos

de malignidad. Por el contrario, no detectamos diferencias significativas con las demás variables estudiadas.

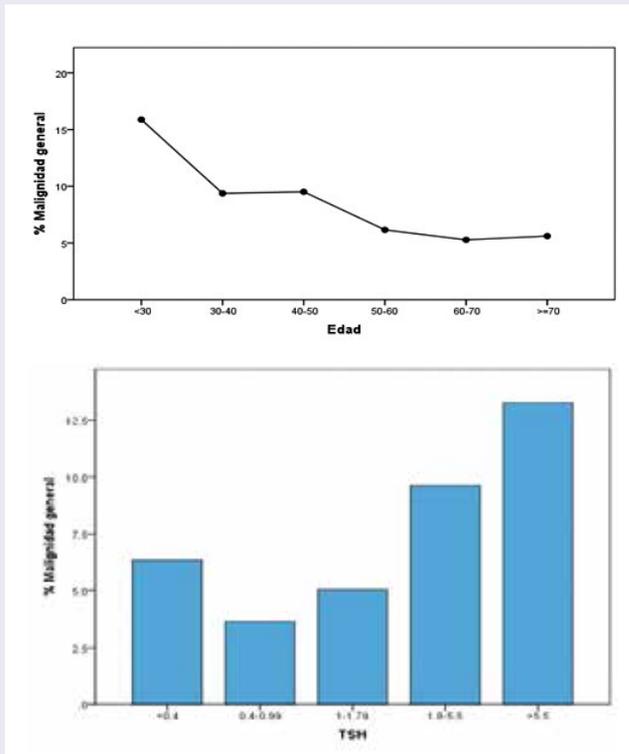
Los pacientes con malignidad tiroidea eran significativamente más jóvenes ( $51,5 \pm 15,2$  años) que los pacientes con nódulos benignos ( $56,0 \pm 13,9$  años,  $p=0,001$ ). Cuando estratificamos por grupos de edad (Fig. 1A), observamos que el riesgo de que un nódulo fuese maligno descendía a medida que aumentaba la edad ( $p=0,007$ ). Así, para pacientes con edades menores de 30 años, de 30-40, 40-50, 50-60, 60-70 y a partir de 70 de años, la prevalencia de carcinoma de tiroides fue de 15,9%, 9,4%, 9,5%, 6,2%, 5,3% y 5,6%, respectivamente.

Los pacientes con malignidad tiroidea tenían cifras de TSH significativamente más elevadas ( $2,5 \pm 2,1$  μUI/mL) que los pacientes con nódulos benignos ( $1,8 \pm 1,8$  μUI/mL,  $p < 0,001$ ). Al analizar el valor de TSH como una variable categórica (Fig. 1B), haciendo subdivisiones en los cinco intervalos propuestos por un

trabajo previo similar (15), encontramos que la prevalencia de malignidad fue mínima en sujetos con TSH sérica 0,40-0,99 μUI/mL (3,6%) y aumentaba a medida que lo hacía la concentración de TSH, siendo de 5% con concentraciones de TSH 1-1,79 μUI/mL; de 9,6% con concentraciones de TSH 1,80-5,50 μUI/mL y de 13,3% con TSH >5,50 μUI/mL. El intervalo de TSH más baja (<0,40 μUI/mL) presentaba una tasa de malignidad intermedia (6,3%).

En cuanto a las características ecográficas, comparados con los nódulos benignos, los nódulos malignos presentaron con una frecuencia significativamente mayor microcalcificaciones (32,6% vs. 19,1%,  $p < 0,001$ ), bordes irregulares (20,3% vs. 9,9%,  $p < 0,001$ ) y un diámetro ventro-dorsal mayor que el diámetro latero-lateral (20,8% vs. 12,1%,  $p = 0,004$ ).

El índice de masa corporal medio de los pacientes con nódulos malignos fue  $27,4 \pm 5,2$  kg/m<sup>2</sup> y el de los pacientes con nódulos benignos fue  $27,9 \pm 6,5$  kg/m<sup>2</sup> ( $p=0,445$ ). Analizando el IMC por cuartiles tampoco observamos diferencias significativas



**Figura 1. A. Prevalencia de malignidad en relación con la edad del paciente (años). B. Prevalencia de malignidad en relación con la concentración de TSH (µU/mL).**

en la prevalencia de malignidad tiroidea entre los mismos: 8,4% en el Q1 ( $\leq 24,1$  kg/m<sup>2</sup>), 7,1% en el Q2 (24,2-27,2 kg/m<sup>2</sup>), 7,7% en el Q3 (27,3-30,7 kg/m<sup>2</sup>) y 6,3% en el Q4 ( $\geq 30,8$  kg/m<sup>2</sup>) (p=0,260).

Para determinar cuáles de estos factores pueden ser considerados predictores independientes de malignidad tiroidea se llevó a cabo un análisis de regresión logística multivariante (Tabla 2), que reveló la existencia de asociación significativa con la edad (OR 0,97 [IC 95% 0,96-0,99]; p=0,000), la concentración de TSH (OR 1,08 [IC 95% 1,006-1,116]; p=0,034) y la presencia de microcalcificaciones (OR 2,15 [IC 95% 1,43-3,24]; p=0,000), bordes irregulares (OR 1,86 [IC 95% 1,13-3,03]; p=0,014) y diámetro ventrodorsal mayor que el latero-lateral (OR 1,98 [IC 95% 1,24-3,16]; p=0,004).

Además, evaluamos por separado el subgrupo de nódulos de categoría citológica indeterminada (Bethesda III-

IV). En esta cohorte, conformada por 190 nódulos, el análisis comparativo (Tabla 3), mostró diferencias significativas en la prevalencia de malignidad tiroidea según el sexo del paciente y la presencia de hipertiroidismo; sin embargo, en un ulterior análisis multivariante solamente el sexo femenino se mantuvo como factor de riesgo independiente de malignidad (OR 4,46 [IC 95% 1,47-13,53]; p=0,008).

## DISCUSIÓN

Los resultados de malignidad observados en nuestro medio se aproximan a los estimados por el sistema Bethesda en 2017, con la salvedad de que en las categorías III y IV el riesgo observado es superior al previsto. En base a los altos índices de malignidad obtenidos, en los nódulos de categoría III nosotros indicamos generalmente cirugía (tiroidectomía total) (18).

La literatura disponible hasta la fecha muestra resultados contradictorios en cuanto a la relación de determinadas variables clínicas, bioquímicas y ecográficas con el riesgo de malignidad de un nódulo tiroideo.

Una de las más estudiadas en las últimas dos décadas es el valor de TSH. Aunque el papel de esta hormona en la patogenia del cáncer de tiroides no está claro, podría tener relación con su efecto trófico sobre la glándula. En 2012 una revisión de la literatura concluyó que existe una fuerte relación directa entre los niveles de TSH y el riesgo de carcinoma papilar de tiroides y propuso reconsiderar el tratamiento supresor con levotiroxina para disminuir el riesgo de cáncer de tiroides en los pacientes con patología nodular (19), si bien esta actitud no se recomienda actualmente por ninguna de las principales sociedades científicas por insuficiente evidencia a su favor (5, 20). La mayor parte de los estudios publicados desde entonces reflejan que tanto el riesgo de malignidad de un nódulo

**TABLA 2: FACTORES DE RIESGO INDEPENDIENTES DE CÁNCER DE TIROIDES EN LA COHORTE GLOBAL SEGÚN ANÁLISIS DE REGRESIÓN LOGÍSTICA MULTIVARIANTE**

CARACTERÍSTICA	OR	IC 95%	P
Edad	0,97	0,96-0,99	0,000
Nivel de TSH, por incremento de 0,1 µU/mL	1,08	1,01-1,12	0,034
Bordes irregulares	1,86	1,13-3,03	0,014
Microcalcificaciones	2,15	1,43-3,24	0,000
Proporciones patológicas	1,98	1,24-3,16	0,004

**TABLA 3: ESTUDIO DE FACTORES DE RIESGO DE CÁNCER DE TIROIDES EN LOS NÓDULOS BETHESDA III Y BETHESDA IV**

CARACTERÍSTICA	HISTOLOGÍA		SIG. ESTADÍSTICA
	MALIGNA	BENIGNA	P
Sexo (n=190), n (%) Femenino (161)	65 (92,9%)	96 (80,0%)	0,017
Edad (n= 88), media ± DE (años)	52,7 ± 15,5	55,3 ± 13,9	0,176
Nodularidad tiroidea (n=190), n (%) Única (108)	38 (54,3%)	70 (58,3%)	0,587
Nivel de TSH (n=181) mediana (rango intercuartílico) (μU/mL)	2,4 (1,5-3,6)	2,0 (1,1-3,4)	0,220
Hipotiroidismo (n=189), n (%) Sí (37)	14 (20%)	23 (19,3%)	0,910
Hipertiroidismo (n=189), n (%) Sí (19)	3 (4,3%)	16 (13,4%)	0,043
IMC (n=188), media ± DE (kg/m <sup>2</sup> )	26,9 ± 4,9	26,9 ± 4,8	0,953
Proporciones patológicas (n=184), % Sí (26)	10 (15,2%)	16 (13,6%)	0,766
Microcalcificaciones (n=189), % Sí (38)	15 (21,4%)	23 (19,3%)	0,728
Bordes irregulares (n=181), % Sí (22)	8 (12,3%)	14 (12,1%)	0,962
Hipoecogenicidad (n=183), % Sí (98)	36 (55,4%)	62 (52,5%)	0,712

tiroideo como la probabilidad de un estadio más avanzado de cáncer diferenciado de tiroides aumentan con los incrementos de TSH, incluso dentro del rango de eutiroidismo (13, 14); pese a esto, también existen trabajos que reportan resultados opuestos (21). Por último, en un metaanálisis publicado en 2020 se demostró de nuevo esta asociación y se recomendó el empleo de este parámetro en la determinación del riesgo de malignidad de un nódulo tiroideo (22).

En el presente estudio se observa que por cada incremento de 0,1 μU/mL en el nivel de TSH el riesgo de que un nódulo tiroideo sea maligno aumenta un 8%. Cabe señalar que, a diferencia de otros estudios (15), el intervalo de TSH más baja (<0,40 μUI/mL) no es el que tiene la menor tasa de malignidad. En nuestra serie se encontraron cinco casos de carcinoma de tiroides en presencia de una concentración de TSH <0,40 μUI/mL. Tres de ellos eran pacientes con diagnóstico reciente de enfermedad de Graves-Basedow en los que la ecografía solicitada por bocio revelaba la existencia de nódulos tiroideos ecográficamente

sospechosos de malignidad, el cuarto fue un hallazgo histológico incidental de un microcarcinoma de 2 mm de diámetro mayor en un paciente tiroidectomizado por bocio multinodular tóxico, el último caso se trataba de un nódulo de 2 cm en una mujer con hipotiroidismo primario que en aquel momento presentaba un hipertiroidismo yatrogénico por sobredosificación con levotiroxina.

Aunque está bien establecido que la prevalencia de nodularidad tiroidea es mayor en mujeres que en varones, el sexo masculino aparece como factor de riesgo independiente de malignidad (evaluada mediante citología) en grandes series de pacientes sometidos a eco-PAAF de nódulo tiroideo (10). No obstante, el número de estudios publicados en esta línea es escaso, por lo que, aunque sus resultados son congruentes, la evidencia es limitada. En nuestra muestra, la prevalencia de malignidad tiroidea en varones y en mujeres no fue significativamente

diferente. Sin embargo, en la subpoblación de nódulos con citología Bethesda III y Bethesda IV, las mujeres presentaron una tasa de malignidad significativamente superior en comparación con los varones. Esto contrasta con un análisis reciente en el que el sexo masculino aparece como factor de riesgo de malignidad tiroidea en nódulos de citología indeterminada (23).

Aunque varios estudios han demostrado que existe asociación entre la malignidad tiroidea y la edad del paciente, los detalles de esta relación están mal definidos. Algunos grupos argumentaron hace años que la edad influye en el riesgo de cáncer de tiroides de forma bimodal (24), con un aumento del riesgo en edades extremas, pero esta idea ha sido cuestionada por investigaciones recientes, que encuentran menor prevalencia de malignidad según aumenta la edad (11), aunque reportan también que los cánceres de tiroides detectados en pacientes mayores son más agresivos. En nuestro análisis, la edad del paciente se confirma

como factor protector, disminuyendo progresivamente el riesgo de que un nódulo sea maligno un 3% por cada año (Figura 1A). Esta asociación no se reprodujo al analizar únicamente el subgrupo de nódulos con citología Bethesda III y Bethesda IV.

La obesidad es un factor de riesgo conocido para muchas enfermedades crónicas y cánceres, por lo que se ha postulado que el reciente aumento de la incidencia de nódulos y cánceres tiroideos puede deberse en parte a la epidemia de obesidad, tradicionalmente evaluada con el índice de masa corporal. Un metaanálisis reciente demuestra que el riesgo de cáncer de tiroides aumenta paralelamente con el IMC en ambos sexos (12), y varios estudios internacionales arrojan resultados similares (25, 26). Nuestros resultados contrastan con estos datos, pues no observamos influencia del índice de masa corporal en el riesgo de malignidad de un nódulo tiroideo.

Asimismo, diversos grupos han encontrado un incremento del riesgo de malignidad en nódulos considerados solitarios por palpación (6, 15), lo que se opone a los hallazgos de estudios antiguos, que reportaban tasas similares de malignidad al comparar lesiones solitarias y bocios multinodulares (24). En nuestro trabajo no hubo asociación estadísticamente significativa entre el tipo de nodularidad y la probabilidad de malignidad, sin embargo, sí una tendencia a la significación ( $p=0,057$ ) en la muestra global, que no se mantuvo en el análisis del subgrupo de nódulos con citología Bethesda III y Bethesda IV.

Por último, el aspecto ecográfico del nódulo se considera fundamental en la estimación del riesgo, y la presencia de determinados signos (hipoecogenicidad, microcalcificaciones, bordes irregulares y mayor altura que anchura en el corte transversal) se asocia con malignidad de forma consistente en la literatura (16, 17). No obstante, por separado, ninguna de estas características parece tener la capacidad de identificar con certeza las lesiones malignas, especialmente en el subgrupo de nódulos con citología indeterminada, donde sus valores predictivos son más bajos (27). Nuestro estudio corrobora que la presencia de microcalcificaciones, bordes irregulares o proporciones patológicas aumenta el riesgo de malignidad en la muestra global de nódulos sometidos a eco-PAAF, aunque en el subgrupo de nódulos con citología Bethesda III y Bethesda IV, esta asociación no fue significativa. Según nuestro trabajo, los nódulos tiroideos que presentan bordes irregulares tienen 1,86 veces más riesgo de ser

malignos que aquellos sin bordes irregulares; los nódulos tiroideos con microcalcificaciones tienen 2,15 veces más riesgo de ser malignos que aquellos que no las tienen, y los pacientes cuyo nódulo tiroideo presenta proporciones patológicas tienen 1,98 veces más riesgo de ser malignos que aquellos sin proporciones patológicas. Nosotros no encontramos asociación significativa entre malignidad tiroidea e hipoecogenicidad del nódulo, un factor ecográfico tradicionalmente asociado con malignidad, aunque poco específico (28).

Este estudio tiene una serie de limitaciones potenciales. En primer lugar, todos los pacientes de nuestra muestra fueron atendidos en el mismo centro. No obstante, se trata de un complejo hospitalario con una población de referencia de 600.000 habitantes, lo que constituye el área sanitaria más grande de la Comunidad Autónoma de Galicia, e incluye tanto zonas rurales como urbanas. Además, presentamos datos de vida real, obtenidos de la práctica clínica habitual, y la población incluida es similar a las reportadas previamente derivadas a consulta de eco-PAAF en otros trabajos (10, 11). Así, esta limitación podría ser menor.

Por otro lado, en el análisis estadístico solo se incluyeron los datos de nódulos sometidos a intervención quirúrgica, esto tiene el inconveniente de un potencial sesgo de selección. Sin embargo, el porcentaje de nódulos tiroideos intervenidos en nuestro centro es alto, superior al de otros centros, y nos otorga la ventaja de trabajar con diagnósticos de malignidad confirmados en la mayor parte de los casos (siendo la histología el *gold standard* para el diagnóstico de malignidad). En los pacientes con nódulos de categoría citológica Bethesda II el diagnóstico de benignidad tiroidea no se confirmó histológicamente, porque la práctica habitual ante los nódulos tiroideos con esta citología es el seguimiento ecográfico; debido a esto disponemos de escasos datos histológicos de este grupo, y consideramos más apropiado de cara al estudio estadístico asumir benignidad en todos ellos, conociendo que según la evidencia disponible el riesgo de malignidad estimado es muy bajo (0-3% según la Sociedad Americana de Citopatología), y teniendo en cuenta que los casos intervenidos probablemente no sean representativos de esta población.

La presente investigación no ha recibido ayudas específicas provenientes de agencias del sector público, sector comercial o entidades sin ánimo de lucro.

## CONCLUSIONES

Este estudio confirma que el valor de TSH, la edad del paciente y la presencia de signos ecográficos de malignidad (microcalcificaciones, bordes irregulares y diámetro ventrodorsal mayor que el diámetro laterolateral) son factores predictores independientes del riesgo de malignidad de un nódulo tiroideo, y revela que en los nódulos Bethesda III/IV el sexo femenino aumenta fuertemente el riesgo de malignidad.

Conocer estos datos puede ayudar en la toma de decisiones clínicas, especialmente ante nódulos tiroideos de citología indeterminada, donde resulta difícil reconocer la estrategia terapéutica más adecuada con las herramientas de las que disponemos en la actualidad, por lo que toda investigación en esta línea resulta particularmente relevante.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Durante, C.; Grani, G.; Lamartina, L.; Filetti, S.; Mandel, S. J.; Cooper, D.S., et al. The diagnosis and management of thyroid nodules: a review. *JAMA - J Am Med Assoc.* 2018; 319(9): 919-24.
2. Hegedüs, L. The Thyroid Nodule. *N Engl J Med [Internet].* 2004 Oct 21; 351(17): 1764-71.
3. Galofré, J. C. Incidencia de cáncer de tiroides: el descubrimiento del iceberg oculto. *Endocrinol Diabetes y Nutr [Internet].* 2017 Jun; 64(6): 285-7.
4. Brito, J. P.; Al Nofal, A.; Montori, V. M.; Hay, I. D.; Morris, J. C., et al. The Impact of Subclinical Disease and Mechanism of Detection on the Rise in Thyroid Cancer Incidence: A Population-Based Study in Olmsted County, Minnesota During 1935 Through 2012. *Thyroid [Internet].* 2015 Sep; 25(9): 999-1007.
5. Haugen, B. R.; Alexander, E. K.; Bible, K. C.; Doherty, G. M.; Mandel, S. J.; Nikiforov, Y. E., et al. 2015 American Thyroid Association Management Guidelines for Adult Patients with Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer: The American Thyroid Association Guidelines Task Force on Thyroid Nodules and Differentiated Thyroid Cancer. *Thyroid.* 2016; 26(1): 1-133.
6. Rago, T.; Fiore, E.; Scutari, M.; Santini, F.; Di Coscio, G.; Romani, R., et al. Male sex, single nodularity, and young age are associated with the risk of finding a papillary thyroid cancer on fine-needle aspiration cytology in a large series of patients with nodular thyroid disease. *Eur J Endocrinol.* 2010; 162(4): 763-70.
7. Cibas, E. S.; Ali, S. Z. The 2017 Bethesda System for Reporting Thyroid Cytopathology. *Thyroid.* 2017; 27(11): 1341-6.
8. Nou, E.; Kwong, N.; Alexander, L. K.; Cibas, E. S.; Marqusee, E.; Alexander, E. K. Determination of the optimal time interval for repeat evaluation after a benign thyroid nodule aspiration. *J Clin Endocrinol Metab.* 2014; 99(2): 510-6.
9. Moon, H. J.; Kwak, J. Y.; Choi, Y. S.; Kim, E.-K. How to Manage Thyroid Nodules With Two Consecutive Non-Diagnostic Results on Ultrasonography-Guided Fine-Needle Aspiration. *World J Surg [Internet].* 2012 Mar 7; 36(3): 586-92.
10. Bessey, L. J.; Lai, N. B. K.; Coorough, N. E.; Chen, H.; Sippel, R. S. The Incidence of Thyroid Cancer fine needle aspiration varies by age and gender. *J Surg Res.* 2013; 184(2): 761-5.
11. Kwong, N.; Medici, M.; Angell, T. E.; Liu, X.; Marqusee, E.; Cibas, E. S., et al. The Influence of Patient Age on Thyroid Nodule Formation, multinodularity, and thyroid cancer risk. *J Clin Endocrinol Metab.* 2015; 100(12): 4434-40.
12. Schmid, D.; Ricci, C.; Behrens, G.; Letzmann, M. F. Adiposity and risk of thyroid cancer: a systematic review and meta-analysis. *Obes Rev [Internet].* 2015 Dec; 16(12): 1042-54.
13. Zheng, J.; Li, C.; Lu, W.; Wang, C.; Ai, Z. Quantitative assessment of preoperative serum thyrotropin levels and thyroid cancer. *Oncotarget.* 2016; 7(23): 34918-29.

14. Golbert, L.; de Cristo, A. P.; Faccin, C. S.; Farenzena, M.; Folgieri, H.; Graudenz, M. S., et al. Serum TSH levels as a predictor of malignancy in thyroid nodules: A prospective study. *PLoS One*. 2017; 12(11): 1-12.
15. Boelaert, K.; Horacek, J.; Holder, R. L.; Watkinson, J. C.; Sheppard M. C.; Franklyn, J. A. Serum thyrotropin concentration as a novel predictor of malignancy in thyroid nodules investigated by fine-needle aspiration. *J Clin Endocrinol Metab*. 2006; 91(11): 4295-301.
16. Kwak, J. Y.; Han, K. H.; Yoon, J. H.; Moon, H. J.; Son, E. J.; Park, S. H., et al. Thyroid Imaging Reporting and Data System for US Features of Nodules: A Step in Establishing Better Stratification of Cancer Risk. *Radiology [Internet]*. 2011 Sep; 260(3): 892-9.
17. Papini, E.; Guglielmi, R.; Bianchini, A.; Crescenzi, A.; Taccogna, S.; Nardi, F., et al. Risk of malignancy in non palpable thyroid nodules: predictive value of ultrasound and color-Doppler features. *J Clin Endocrinol Metab*. 2002; 87: 1941-46.
18. López, Y.; Penín, M.; San Miguel, P.; Barragáns, M. Riesgo de malignidad de los nódulos tiroideos con atipia de significado incierto. *Endocrinol Nutr*. 2015; 62(10): 507-10.
19. Fiore, E.; Vitti, P. Serum TSH and risk of papillary thyroid cancer in nodular thyroid disease. *J Clin Endocrinol Metab*. 2012; 97(4): 1134-45.
20. Gharib, H.; Papini, E.; Garber, J. R.; Duick, D. S.; Harrell, M.; Hegedüs, L., et al. American Association of Clinical Endocrinologists, American College of Endocrinology, and Associazione Medici Endocrinologi Medical Guidelines for Clinical Practice for the Diagnosis and Management of Thyroid Nodules - 2016 Update Appendix. *Endocr Pract [Internet]*. 2016. May; 22: 1-60.
21. Rinaldi, S.; Plummer, M.; Biessy, C.; Tsilidis, K. K.; Østergaard, J. N.; Overvad, K., et al. Thyroid-stimulating hormone, thyroglobulin, and thyroid hormones and risk of differentiated thyroid carcinoma: The EPIC study. *J Natl Cancer Inst*. 2014; 106(6).
22. Su, A.; Zhao, W.; Wu, W.; Wei, T.; Ruan, M.; Li, Z., et al. The association of preoperative thyroid-stimulating hormone level and the risk of differentiated thyroid cancer in patients with thyroid nodules: A systematic review and meta-analysis. *Am J Surg [Internet]*. 2020 Sep; 220(3): 634-41.
23. Li, F.; Pan, D.; Wu, Y.; Peng, J.; Li, Q.; Gui, X., et al. Ultrasound characteristics of thyroid nodules facilitate interpretation of the malignancy risk of Bethesda system III/IV thyroid nodules and inform therapeutic schedule. *Diagn Cytopathol*. 2019 Sep; 47(9): 881-90.
24. Belfiore, A.; La Rosa, G. L.; La Porta, G. A.; Giuffrida, D.; Milazzo, G.; Lupo, L., et al. Cancer risk in patients with cold thyroid nodules: Relevance of iodine intake, sex, age, and multinodularity. *Am J Med [Internet]*. 1992 Oct; 93(4): 363-9.
25. Xu, L.; Port, M.; Landi, S.; Gemignani, F.; Cipollini, M.; Elisei, R., et al. Obesity and the risk of papillary thyroid cancer: A pooled analysis of three case-control studies. *Thyroid*. 2014; 24(6): 966-74.
26. Lai, X.; Zhang, B.; Wang, Y.; Jiang, Y.; Li, J.; Gao, L., et al. Adiposity and the risk of thyroid nodules with a high-suspicion sonographic pattern: a large cross-sectional epidemiological study. *J Thorac Dis [Internet]*. 2019 Dec; 11(12): 5014-22.
27. Brito, J. P.; Gionfriddo, M. R.; Al Nofal, A.; Boehmer, K. R.; Leppin, A. L.; Reading, C., et al. The accuracy of thyroid nodule ultrasound to predict thyroid cancer: Systematic review and meta-analysis. *J Clin Endocrinol Metab*. 2014; 99(4): 1253-63.
28. Remonti, L. R.; Kramer, C. K.; Leitão, C. B.; Pinto, L. C.; Gross, J. L. Thyroid Ultrasound Features and risk of carcinoma: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *Thyroid*. 2015 May; 25(5): 538-50.

# PROYECTO PASOS - PLAN DE ACCIÓN

## PARA LA PROMOCIÓN DE LA INVESTIGACIÓN E INNOVACIÓN RESPONSABLE EN EL ÁMBITO MARINO A TRAVÉS DE LAS ENTIDADES DE ECONOMÍA SOCIAL

M. Gómez<sup>1, 2</sup>; C. Vázquez Santos<sup>1</sup>; C. Quelle<sup>2</sup>; M. Caldeiro<sup>3</sup>; P. Leirós<sup>3</sup>; C. Costa<sup>4</sup>; Y. Molares<sup>4</sup>; C. Barañano<sup>4</sup>

<sup>1</sup> ECOBAS, Universidad de Vigo. Vigo. España.

<sup>2</sup> Centro de Investigación Marina. Universidad de Vigo. Vigo. España.

<sup>3</sup> FUNDAMAR, Fundación para la Pesca y el Marisqueo. Vigo. España.

<sup>4</sup> ICSEM, Instituto para el Crecimiento Sostenible de la Empresa. Vigo. España.

### RESUMEN

El proyecto PASOS, proyecto enmarcado en el ámbito de actuación de la Investigación e Innovación Responsables (RRI), surge como actividad de colaboración estratégica entre dos entidades de promoción de la Economía Social de Galicia pertenecientes a la Red EUSUMO relacionadas con el sector del mar: la *Fundación para la Pesca y el Marisqueo (FUNDAMAR)* y la *Universidad de Vigo* (a través de sus centros de investigación CIM y ECOBAS).

Este proyecto tiene como objetivo contribuir a la promoción de la economía social como estrategia para abordar los desafíos del sector marítimo, a través de la RRI. Así, mediante un proceso participativo se pretende co-diseñar un Plan de Acción que permita a los actores de la cuádruple hélice establecer iniciativas y crear herramientas orientadas a promover la investigación e innovación responsable en el ámbito marino. Este proyecto y sus resultados tienen como destinatarias principales a todas aquellas entidades que forman parte de la Economía Social de Galicia en el ámbito marítimo, profesionales del sector pesquero y ámbito marino, la comunidad educativa e investigadora, la administración pública y la sociedad en general.

### INTRODUCCIÓN

La historia de Vigo y Galicia siempre ha estado fuertemente ligada al mar como parte de su identidad social y cultural, representando una fuente de riqueza y nuevos retos. Las actividades relacionadas con el mar siempre han sido importantes motores de nuestra economía, lo que ha llevado a Galicia a ocupar posiciones de importante liderazgo en el sector productivo marino, destacando tanto al sector de la acuicultura y al pesquero como pilares estratégicos de la economía gallega.

Teniendo en cuenta factores socioeconómicos, ambos sectores juegan un papel fundamental vertebrando todo el territorio gallego a través del empleo de más de 22.000 trabajadores (ARDAN, 2018). La pesca, el marisqueo y el sector transformador de los productos suponen en nuestra comunidad, de forma directa o indirecta, el 52% del empleo total pesquero en España y el 10% en el conjunto de la UE (349 empresas), y generan una riqueza de unos 1.161 millones de euros, cifra que representa el 3,74% de la riqueza de Galicia (PIB) (ARDÁN, 2021). Esta importancia es aún mayor en algunos municipios costeros, donde la actividad extractiva, acuícola y transformadora son claves en la economía local. Esto ocurre en uno de cada cinco municipios costeros, donde el peso del sector aporta más del 10% de su PIB (Fuente: Consellería do Mar; datos del año 2012).

En el sector de la pesca están aconteciendo cambios importantes en los últimos años como consecuencia de los nuevos retos que impone la Política Común de Pesca (PCP), lo que convierten a este sector en un medio receptivo al estudio y análisis pormenorizado de campos en los que se puedan desarrollar iniciativas de investigación e innovación. Durante estos últimos años, el sector se ha visto beneficiado por importantes avances científicos que se han realizado en el ámbito marino, avanzando en el conocimiento de los recursos biológicos, la fisiología de los organismos cultivados, el control de sus enfermedades, la gestión pesquera, el estudio de los modelos biológicos marinos, el análisis del cambio climático y sus impactos, así como la gestión integrada del litoral, entre otros. Todas estas áreas de conocimiento se desarrollan en la *Universidade de Vigo*, a través de la investigación llevada a cabo en el *CIM* (Centro de Investigación Mariña) y *ECOBAS* (*Economics e Business Administration for Society*).

El proyecto PASOS pone en relieve la importancia de que esta relación entre investigación y sector marítimo-pesquero se realice desde el enfoque de la Investigación e Innovación Responsables (RRI). La RRI tiene como objetivo reducir la brecha que existe entre la comunidad científica y la sociedad, incentivando que distintos grupos de interés (entidades de la sociedad civil, comunidad educativa, comunidad científica, responsables de políticas y el sector empresarial e industrial), trabajen juntos en todo el proceso de investigación e innovación. Así pues, a partir de mecanismos de cooperación entre distintos actores, es posible alinear mejor el proceso de investigación y sus resultados con los valores, las necesidades y las expectativas de la sociedad actual. Aunque el término RRI se acuñó hace una década (Owen et al., 2012), recientemente, cobró notoriedad debido a su inclusión en el Programa *Science with and for Society* impulsado por la Comisión Europea en el marco del programa de I+D+i *Horizon 2020*, y mantiene un papel clave y transversal en el nuevo programa de financiación *Horizon Europe* (European Comisión 2020 ). Los proyectos basados en la RRI y centrados en cambios institucionales relacionados, por ejemplo, con la ética, la ciencia abierta, la participación ciudadana y la igualdad de género tienen más posibilidades de generar herramientas prácticas y de poner en relieve empíricas prometedoras que permitan el desarrollo de investigaciones, productos y servicios innovadores que aborden directamente las necesidades de la sociedad y contribuyan, al mismo tiempo, a la sostenibilidad ambiental y económica.

Por su parte, las iniciativas de Economía Social también vienen mostrándose como un formato de éxito que permite

desarrollar propuestas en múltiples sectores de actividad económica. En este sentido la Estrategia gallega de Economía Social procura el impulso de la investigación y la innovación, el fomento de la Responsabilidad Social Empresarial (RSE) y el fortalecimiento del tejido asociativo, con el fin de crear más empleo y de mayor calidad, garantizar una mejor redistribución de los recursos, favorecer la cohesión territorial y social, y prestar atención a las cooperativas, sociedades laborales, centros especiales de empleo y empresas de inserción laboral.

Tomando como punto de partida el estudio realizado por FUNDAMAR en el año 2018, en el que se identificaron los retos y oportunidades que supone el desarrollo de la Economía Social, el fomento del empleo y/o la inclusión de los valores y objetivos de la Economía Social dentro del sector pesquero (FUNDAMAR, 2018), el objetivo principal del proyecto PASOS es la promoción de la Economía Social a través de la generación de espacios de co-creación con profesionales de ese sector, agentes sociales y centros de investigación del ámbito marino. Para alcanzarlo se establecieron 3 objetivos específicos:

1. Consolidar la Investigación e Innovación Responsable (RRI) y los principios de la Economía Social como enfoque estratégico para afrontar los retos del sector marino.
2. Desarrollar herramientas y una metodología de aplicación de las mismas que permita la consolidación de la RRI como herramienta de impulso de la Economía Social de Galicia.
3. Diseñar de un Plan de Acción plurianual que identifique ejes, metas, indicadores y acciones a desarrollar y recursos en el corto y medio plazo, extrapolable a otras entidades del ámbito marino y otros sectores de actividad.

## PROYECTO PASOS

El proyecto PASOS surge como actividad de colaboración estratégica entre dos entidades de promoción de la Economía Social de Galicia pertenecientes a la *Red EUSUMO* y relacionadas con el sector del Mar: la Universidad de Vigo y *FUNDAMAR*. Ambas entidades, conscientes de la necesidad de unir fuerzas y establecer puentes entre los diferentes agentes sociales y económicos del territorio, consideran indispensable avanzar en la elaboración de un marco estratégico común que establezca un plan de acción plurianual de actividades conjuntas, en base a los principios

de la Investigación e Innovación Responsable (conocida como RRI) y de la Economía Social.

Este plan representa la consolidación del compromiso de colaboración contraído por ambas partes mediante un convenio de colaboración firmado por el rector de la Universidade de Vigo y el Presidente de FUNDAMAR a finales de 2020. Dicho convenio tiene como finalidad principal desarrollar actividades y proyectos de forma conjunta en asuntos que resulten de interés para las instituciones que representan, como proyectos de investigación y divulgación científica o la promoción de la igualdad entre hombres y mujeres, entendiéndose que solo desde la colaboración y la cooperación el conjunto de la comunidad marina será capaz de afrontar los retos a los que se enfrenta, haciendo partícipe a toda la sociedad.

El proyecto PASOS, de carácter plurianual (2021-2022), comprende el desarrollo de dos ACTIVIDADES claramente identificables:

#### **ACTIVIDAD 1. Plan de acción para el impulso de la Investigación e Innovación Responsable (RRI) en el ámbito marino a través de las entidades de Economía Social**

El diseño de este Plan de Acción se realiza a través de un proceso participativo que comienza con una identificación de las entidades de la Economía Social de la cuádruple hélice (entidades privadas, públicas, ámbito académico, y sociedad civil) relacionadas con el sector marino en Galicia. Una vez identificadas dichas entidades, se seleccionaron las personas específicas y relevantes en cada uno de los ámbitos de estudio para la realización de entrevistas en profundidad y la participación en dos mesas de trabajo. Esta elección se realizó tomando en consideración su especialización, la tipología de entidad y su contribución con los retos de la RRI y los valores de la Economía Social.

#### **ACTIVIDAD 2. Promoción y divulgación de la Investigación e Innovación Responsable a través de las entidades de la Economía Social en el ámbito marino**

Esta promoción se realiza a través de jornadas abiertas al público donde dar conocer el trabajo que se está realizando en este ámbito, el impacto generado en el sector marino y los beneficios que proporciona a nivel social, económico y ambiental, y las oportunidades para llevar a cabo acciones d innovación social con agentes sociales del entorno.

## **EQUIPO PASOS**

El equipo del proyecto PASOS está constituido por personal de entidades vinculadas al medio marino y al sector académico, como son FUNDAMAR y la Universidade de Vigo, con sus centros CIM y ECOBAS.

**FUNDAMAR - Fundación para la Pesca y el Marisqueo**, es una organización compuesta por la patronal, Cooperativa de Armadores de Pesca del Puerto de Vigo (ARVI), y los sindicatos *FESMC-UGT* y *FSC-CCOO* de Galicia, que conforman la mayoría de la representación en el ámbito social y económico de la pesca marítima y el marisqueo dentro de la Comunidad Autónoma de Galicia. Desde su constitución en 2010, desarrolla proyectos en muchos de los aspectos clave de la RRI como son la igualdad, la participación ciudadana, la divulgación y la ética. Además, es la primera organización del sector pesquero, a nivel europeo, que cuenta con representación paritaria entre patronal y sindicatos, como ejemplo de gobernanza, otro de los aspectos claves de la RRI. El peso y experiencia de estos 10 años lleva a la organización a dar un paso más tendiendo puentes entre la comunidad pesquera y la investigación, con el objetivo de atender las necesidades de los profesionales del sector pesquero.

La **Universidade de Vigo** participa en la presente propuesta a través de la alianza entre dos de sus Centros de Investigación: el Centro de Investigación Marina (CIM-UVigo) acreditado como Centro del Sistema Universitario Gallego(SUG) por la Xunta de Galicia, y el Centro de Investigación Interuniversitario ECOBAS.

El **Centro de Investigación Marina de la Universidade de Vigo (CIM-UVigo)** es un polo interdisciplinar de referencia a nivel local, estatal e internacional en el ámbito del conocimiento del mar. Su misión es la de generar conocimiento avanzado en las ciencias marinas, transferirlo a la sociedad, con especial énfasis en el ámbito territorial de Galicia, así como promover la internacionalización de la investigación marina de la UVigo para convertirse en un actor reconocido y un socio clave en la investigación marina a nivel internacional. El CIM está integrado por más de 240 personas distribuidas en los Campus de Vigo y Ourense. La investigación de excelencia, llevada a cabo por los 15 grupos investigación y 3 investigadores individuales que lo conforman, se estructura en torno a dos grandes **prioridades científicas** (cambio climático y biotecnología marina), cinco **ámbitos de especialización** (biodiversidad y servicios ecosistémicos, gestión integrada de la zona costera, acuicultura explotación sostenible de

los recursos, cambio global y contaminación, energías renovables y nuevos recursos), y dos **singularidades transversales** (perspectiva socio-ecológica e inteligencia de datos). Estas áreas de especialización se alinean con las estrategias y programas de financiación activos a nivel regional, nacional e internacional, en las que se apuesta por una economía azul, sostenible, responsable, resiliente y competitiva. Su posición como elemento central de la estrategia marina de la UVigo lo convierte en un importante elemento de transferencia a los sectores productivos y a la sociedad y permite: nutrir a los programas académicos marinos; establecer relación con Centros y Agrupaciones de otras áreas de conocimiento; representar a la Universidad en iniciativas autonómicas, estatales o internacionales de este ámbito, como la *Marine Board* o la Red Europea de Investigación Marina (*Euromarine*); liderar el Campus de Excelencia Internacional del Mar (Campus del Mar), y coordinar el nodo español del Centro Europeo de Recursos Biológicos Marinos (EMBRC).

**ECOBAS (Economics e Business Administration for Society)** es un Centro de Investigación Interuniversitario integrado por 84 académicos y académicas y más de 20 investigadores e investigadoras pre y posdoctorales, pertenecientes a las tres universidades gallegas. Trabaja, desde la óptica de las Ciencias Sociales (principalmente la Economía y la Empresa), en el campo de la **sostenibilidad** para tratar de dar respuesta a los grandes retos y desafíos de la sociedad a través de la investigación, la docencia, la innovación, y la transferencia de conocimiento. La agenda científica de ECOBAS se articula alrededor de tres pilares fundamentales: el ambiental (cómo medio de soporte de todas sus actividades y en el que se producen impactos a gran escala), el social (como marco de acción e interacción de los agentes público-privados), y el económico. Dentro de esos pilares se engloban **12 prioridades específicas de trabajo**, que abordan temas diversos como la innovación estratégica y empresarial, la economía circular, o la equidad, la inclusión social y el bienestar, entre otras; y **3 prioridades transversales**, entre las que se encuentra la Investigación Responsable y la Ciencia Ciudadana. Entre las misiones del Centro está la de aplicar los resultados de sus investigaciones a la sociedad, y el carácter transversal de las disciplinas en las que se trabaja en esta organización le permite participar en actividades de investigación, formación y transferencia enmarcadas en diversos ámbitos científicos, incluyéndose entre sus áreas de trabajo estratégicas la economía de la pesca y los recursos naturales, y el estudio del cooperativismo y la Economía Social.

El trabajo realizado en el proyecto PASOS ha contado con el apoyo técnico del **Instituto para el Crecimiento Sostenible de la Empresa (ICSEM)**, un Instituto privado de investigación y consultoría comprometido con el desarrollo y la armonización de la sociedad, con la economía y el medio ambiente -los tres pilares de la sostenibilidad- especializado en el ámbito del desarrollo local, en los sectores productivos, y servicios en el sector marítimo. Desarrolla la gobernanza ambiental integrando el componente socioeconómico, la evaluación de impacto, el emprendimiento y el desarrollo, y la organización sectorial, entre otros. Contribuye especialmente en la facilitación de procesos participativos en comunidades costeras del ámbito de la cooperación social e internacional y el desarrollo socioeconómico local, fundamentalmente vinculado a los sectores pesca, acuicultura, agricultura.

## METODOLOGÍA

Para alcanzar los objetivos propuestos en el proyecto se ha llevado a cabo un proceso de co-diseño participativo (co-creación), lo que implica asegurar la participación de entidades y personas representativas (grupos de interés) del sector marítimo desde la academia, la sociedad civil, la empresa y la administración. La interacción de estos actores logrará los siguientes resultados clave para la viabilidad y sostenibilidad del plan:

- Permitirá identificar los desafíos de investigación e innovación de forma integral al tomar en cuenta las visiones de cada uno de los grupos de interés.
- Incorporará la percepción de cada uno de los grupos de interés en relación a los desafíos, actuales y potenciales, para que la cooperación entre actores, en el marco de la RRI, sea posible y sostenible.
- Reforzará la apropiación del Plan de Acción por los diferentes grupos de interés, así como su participación en la implementación; ya que su compromiso con el proceso los hará responsables de su diseño.

Las herramientas y espacios de participación utilizados en este proceso (Figura 1), comenzaron con una identificación previa de los actores de interés, seguida de una selección estratégica de entidades o personas invitadas a participar en la elaboración del Plan de Acción a través de entrevistas, cuestionarios y talleres. La función del equipo de PASOS

fue establecer mecanismos y espacios en los que, tanto profesionales como personal investigador, se situarán en el mismo punto jerárquico para, juntos, generar conocimiento e innovación, basándose en los campos estratégicos y retos del ámbito marino actual, en la búsqueda de formas de colaboración basada en los valores, principios y fórmulas de la Economía Social.

### Entrevistas en profundidad y cuestionarios online

El objetivo de las entrevistas semi-estructuradas y preparadas con antelación, fue favorecer un clima abierto de conversación que permitiera recopilar información de interés de las diferentes entidades seleccionadas vinculadas al sector marítimo pesquero. Esta información fundamental fue utilizada como punto de partida para la preparación de los talleres posteriores, y para enriquecer el diseño del Plan.

Las **entrevistas** se realizaron de forma telemática a ocho personas de entidades pertenecientes a cinco sectores relacionados con el ámbito marino y la economía social (Tabla 1). La información recogida versa en torno a la percepción del estado actual de implementación de medidas de economía social en el sector pesquero y la aplicación de los principios de RRI como herramienta compartida para abordar los desafíos sociales del sector del mar, así como la identificación de barreras, fortalezas y debilidades, y futuras oportunidades compartidas/cruzadas de la RRI en los retos sociales.

**TABLA 1. LISTA DE LAS 8 ENTIDADES PARTICIPANTES EN LA FASE DE ENTREVISTAS EN PROFUNDIDAD**

SECTOR	ENTIDAD
<b>Pesca</b>	ARVI ACERGA Federación Nacional de Cofradías
<b>Economía social</b>	ANMUPESCA Federación Galega de Redeiras
<b>Academia/Investigación</b>	Universidade de Vigo
<b>Administración</b>	Parque Nacional das Illas Atlánticas
<b>Comunidad portuaria</b>	Autoridad Portuaria de Vigo

Para completar la recogida de información y tener un mayor alcance se elaboró un **cuestionario online específico para personal investigador**, en el que recogieron cuestiones relacionadas con el grado de conocimiento e implementación de la RRI, grado de colaboración con el sector del mar, conocimiento y aplicación de la Agenda 2030, así como

la disposición a participar en mesas de trabajo o talleres posteriores. Este cuestionario fue difundido a través de las listas de distribución de correo de la Universidade de Vigo y enviada al personal investigador de los centros participantes en el proyecto, así como de otros vinculados al sector marino de Galicia (ej. IEO, CSIC).

### Talleres o Mesas de trabajo

Los talleres o mesas de trabajo fueron realizadas en dos sesiones a las que fueron invitadas entidades del sector marítimo-pesquero y de la economía social, centros de investigación y administraciones. El objetivo de estos talleres fue crear espacios de diálogo donde identificar y poner en común los retos del sector, para realizar una posterior búsqueda de posibles mecanismos y acciones concretas de colaboración entre la investigación y el sector con el objetivo final de solucionar estos retos y reducir la brecha existente entre la academia y la industrias, siempre partiendo de las bases de la RRI.

### MESA 1 - Diagnóstico: análisis de la situación actual e identificación de debilidades y oportunidades.

Mediante una metodología innovadora conocida como “Escenarios futuros” se establecieron dos momentos: (1) *¿Dónde estamos?*, en el que se realizó una reflexión sobre el estado actual del sector desde la perspectiva particular de cada entidad, así como aquellos problemas y dificultades más relevantes a los cuales se enfrentan en el día a día; (2) *¿A dónde queremos ir?*, en el que se llevó a cabo una exposición sobre las mejoras deseables a medio y largo plazo por parte de las personas



**Figura 1. Etapas del proceso llevado a cabo en el marco del proyecto PASOS para la elaboración del plan de acción.**

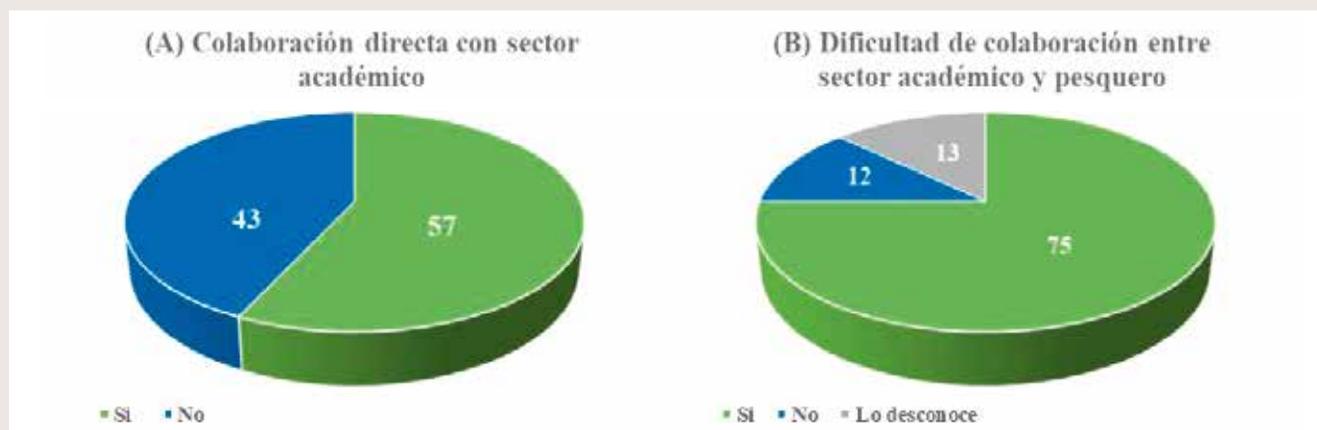


Figura 2. Datos de colaboración entre sector del mar y el académico. Información extraída de las entrevistas en profundidad.

participantes. Con estos dos escenarios se identificaron retos y se estableció una hoja de ruta que marca los pasos a seguir.

#### MESA 2 - Líneas de acción: Diseño participativo de ejes estratégicos y metas.

Se llevó a cabo una puesta en común de los retos y oportunidades identificados y su traducción en iniciativas y proyectos en el corto y medio plazo que puedan ser realizados por las diferentes entidades desde sus ámbitos de trabajo, proponiéndose acciones, conocimientos y/o prácticas para dar solución a los problemas identificados.

## RESULTADOS

A continuación, se resumen los principales resultados obtenidos del proceso consultivo-participativo de entrevistas y encuestas online, y en las mesas de trabajo con más de 50 representantes diferentes del sector del mar, de la Economía Social, de la Administración, del mundo académico y de la comunidad portuaria

#### Entrevistas en profundidad

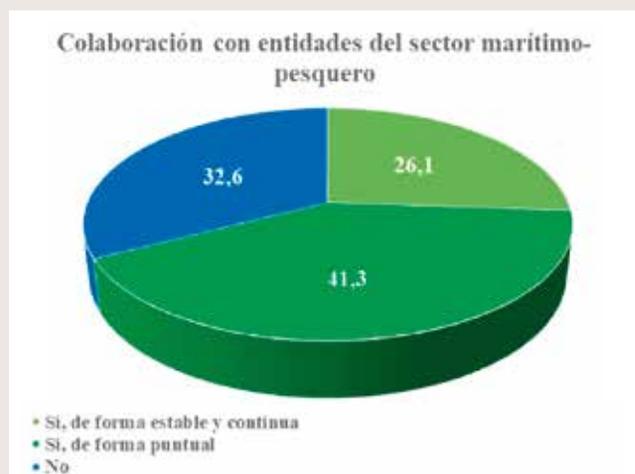
Fueron realizadas a ocho personas de entidades pertenecientes a cinco sectores relacionados con el ámbito marino y la economía social (Tabla 1). Respecto a la valoración de la relación existente entre los sectores de la cuádruple hélice (académico-científico, empresarial, administración y sociedad general), los resultados confirman que todas las entidades participantes tienen relación, al menos, con uno de los sectores de la cuádruple hélice. Sin embargo, en cuanto a

la relación específica con el sector académico, solo un 57% de las personas entrevistadas afirma tener o haber tenido experiencias de colaboración con la universidad o sus centros de investigación (Figura 2). Identifica la existencia de dificultades en la relación entre el sector del mar y las universidades, identificando como principales causas: la falta de diálogo y conexión, la percepción de tratarse de sectores muy cerrados, la falta de transferencia de conocimiento y tecnología y de vías para hacerlo; la rigidez del sistema educativo y dinamismo del sector empresarial.

Con el fin de hacer una valoración del estado actual del sector, se propuso una identificación de retos en el presente, entre los que destacaron: la adaptación a las exigencias europeas en cuanto a legislación y sostenibilidad, el proceso de transición ecológica y descarbonización, el relevo generacional, la igualdad de género y empoderamiento de la mujer, o la incorporación de aspectos de sostenibilidad social y ambiental para alcanzar la plena sostenibilidad, entre otros.

Sobre el conocimiento de la Agenda 2030 y sus metas, casi un 90% de los encuestados afirmaron conocerla, sin embargo, ninguno de ellos considera que el sector del mar esté cumpliendo con ellas. En cuanto a la Economía Social, todos los entrevistados aseguran que las entidades que representan realizan alguna actividad en el ámbito de la misma.

Respecto al conocimiento de las personas entrevistadas acerca de la RRI, así como su importancia para afrontar los retos en el sector, tan solo un 57% de las personas consultadas conocen la RRI y sus pilares. Sin embargo, una vez compartido el significado y sus objetivos fundamentales, todas coincidieron en la necesidad de fomentarla para poder afrontar los retos a los



**Figura 3. Datos de colaboración directa entre el sector académico y el sector del mar. Información extraída de los cuestionarios online al personal investigador.**

que se enfrenta hoy en día el sector del mar. Se identificaron varias propuestas para mejorar la colaboración entre la RRI y la economía social pesquera de Galicia: participación en proyectos conjuntos (universidad y sector del mar), formación y sensibilización, realización de jornadas de puertas abiertas de las Universidades con el sector del mar, la creación de espacios neutrales donde el conocimiento práctico o empírico del sector del mar pueda expresarse y tenga el mismo valor que el conocimiento académico/científico, el fomento de la democracia participativa, el impulso del Campus do Mar como un gran centro de conocimiento.

### Cuestionarios on-line

El cuestionario fue respondido por un total de 46 personal de las cuales el 90% pertenece a la Universidade de Vigo (17% personal del CIM y 4% de ECOBAS). El resto de participantes pertenece a la USC (2%) y al IEO-CSIC (8%). Los resultados obtenidos indican que existe un nivel considerable de desconocimiento sobre la RRI entre el personal investigador. A pesar de este desconocimiento teórico, existe una predisposición importante de los encuestados a participar en iniciativas que aboguen por la integración de valores éticos, de igualdad de género en el campo de la investigación, así como por la enseñanza y divulgación científica, la participación de los agentes sociales y el acceso abierto.

En cuanto a la colaboración con el resto de agentes, únicamente el 26% de los encuestados reconoce mantener una colaboración estable y continua con entidades del sector marítimo-pesquero

(Figura 3). Esta colaboración se lleva a cabo de forma presencial en un 39% de los casos, mientras que el resto identifica herramientas como el correo electrónico, encuestas, y demás métodos en remoto, que suponen medios impersonales.

### Mesas de trabajo

La **Mesa 1 - Diagnóstico** fue diseñada como un “espacio” de generación de conocimiento alrededor de la RRI vinculada a la Economía Social del sector marino. Esta sesión de trabajo, que tuvo lugar el 27 de abril de 2022, contó con la participación de 21 personas pertenecientes a 17 entidades (Tabla 2). La mesa de trabajo combinó una primera parte expositiva, en la que se contextualizó la sesión de trabajo (la RRI y los retos del sector del mar), y una segunda parte de debate donde se abordó en pequeños grupos de trabajo el estado actual del sector, los retos y las necesidades de éste, y se trató de definir una visión común a futuro para abordar esos retos y necesidades desde la RRI (ver Figura 4 y Tabla 3).

La **Mesa 2 - Líneas de actuación**, se organizó con los objetivos claros de reforzar el contacto entre las personas participantes para impulsar la colaboración en la ejecución del plan, validar los retos del sector marino identificados y priorizados en la primera mesa de trabajo, e identificar propuestas de acciones para cubrir las necesidades y los desafíos del sector del mar a través de la RRI. Esta jornada se realizó el pasado 9 de junio de 2022 y contó con la participación de 12 personas pertenecientes a 10 entidades diferentes (Figura 5 y Tabla 4). Las acciones y mecanismos concretos de colaboración entre la investigación y el sector marítimo pesquero identificados durante la celebración de esta jornada serán las líneas básicas de actuación propuestas en el documento final o Plan de Acción. Estos datos aún están procesándose.

### Promoción y divulgación

En cuanto a la actividad de promoción y divulgación de la Investigación e Innovación Responsable a través de las entidades de la Economía Social en el ámbito marino, el proyecto PASOS ha llevado a cabo dos eventos públicos: el encuentro *‘Investigación e innovación responsable en el ecosistema de I+D+i de Galicia. Ejemplo práctico en el ámbito marino’*, celebrada el 27 de mayo de 2021, y la *‘Jornada de promoción de la economía social en el sector marino’*, celebrada el 30 de marzo de 2022. Ambos eventos fueron retransmitidos en directo a través del canal audiovisual de la Universidad de Vigo (UVigo TV) con el objetivo de llegar a una audiencia lo más amplia posible. En estas jornadas se

**TABLA 2**  
**LISTA DE PARTICIPANTES EN LA 1ª MESA DE TRABAJO DEL PROYECTO PASOS - DIAGNOSIS**

	ENTIDAD	CARGO
1	Cofradía de pescadores de Vigo	Asistencia Técnica
2	Autoridade Portuaria de Vigo	Técnico
3	MarinnLeg	Asesora jurídica
4	Federación Nacional de Cofradías de Pescadores	Director de proyectos e innovación
5	Cofradía de Redondela	Pescador artesanal
6	Ephyslab (CIM-Uvigo).	Posdoc Juan de la Cierva-Incorporación
7	CIM-Uvigo	Coordinadora de gestión y apoyo a la investigación CIM
8	ARVI	Técnico I+D
9	ECOBAS - Uvigo	Investigadora posdoctoral
10	Diputación Pontevedra	Directora proyectos europeos
11	Instituto de Investigaciones Mariñas de Vigo	Colaborador / I+D+I
12	GALP Ría de Vigo - A Guarda	Gerenta
13	Stella Maris - Vigo	Directora
14	Consello Regulador do Mexillón de Galicia	Responsable I+D
15	ACCEM	Responsable de Proyecto
16	ANMUPESCA	Presidenta
17	Amartumar y Cofradía de Redondela	Gerente y mariscadora
18	B/P costa azul dos	Capitán
19	CIM-Uvigo	Director
20	EcoCost (CIM-Uvigo)	Gestora
21	ECOBAS - Uvigo	Postdoc Beatriz Galindo



**Figura 4. Fotografías tomadas durante la realización de la 1ª Mesa de trabajo del proyecto PASOS: plenaria y grupos de trabajo.**

presentó el proyecto, sus avances y los siguientes pasos, y en la segunda de ellas se hizo, además, una exposición de varios proyectos colaborativos llevados a cabo entre la Universidade de Vigo y otras entidades de economía social para ilustrar buenas prácticas en lo relativo a la aplicación de las directrices marcadas por la investigación y la innovación responsable (Figura 6).

## CONCLUSIONES

Una vez realizado el análisis de la información recopilada en el proceso de entrevistas con los representantes del sector de la pesca, la economía social, la administración, la academia y la comunidad portuaria, de los cuestionarios online del personal investigador y de la primera de las mesas de trabajo realizadas podemos extraer las siguientes conclusiones:

- A pesar de la existencia de una dinámica colaborativa entre las diferentes entidades vinculadas al sector del mar, se identifican dificultades en lo que se refiere a la relación directa con el sector académico.
- En Galicia, la forma de trabajar, tanto en el sector del mar como en el académico, no facilita el diálogo y la conexión entre ambos.
- En la actualidad, el sector del mar tiene grandes retos que abordar y un gran potencial de mejora no solo a nivel de competitividad, sino también en el ámbito social y ambiental.
- A pesar del desconocimiento concreto sobre el significado del concepto Investigación e Innovación Responsable, el sector del mar identifica la innovación, la responsabilidad y la economía social como pilares fundamentales desde los que afrontar sus retos adecuadamente.
- Entre el personal investigador existe un nivel considerable de desconocimiento sobre la RRI. Por tanto, la formación en RRI de las investigadoras e investigadores es un punto vulnerable en el que hay que poner el foco de actuación.
- Existe una predisposición notable de las personas encuestadas a participar en iniciativas que aboguen por la integración de valores éticos, de igualdad de género en el campo de la investigación, así como por la enseñanza y divulgación científica, la participación de los agentes sociales y el acceso abierto. Esto abre la posibilidad de evolución de la comunidad científica en esta dirección.
- La colaboración del personal investigador con el sector del mar es limitada e inestable. Por tanto, estamos ante otro punto débil que tiene amplio margen de mejora.
- Cambiar la forma de cooperación por otras que impliquen una mayor cercanía puede formar parte de las actuaciones a seguir para reducir la brecha existente entre investigación y sector.

Teniendo en cuenta estas conclusiones, y en base a la información obtenida sobre los retos del sector y escenarios futuros deseables identificados durante el primer taller de trabajo, se han definido las siguientes líneas básicas de actuación del plan de acción:

### Dimensión social:

1. Creación de espacios de diálogo y colaboración efectivos entre todos los actores.
2. Mejora del atractivo y la conciencia de las oportunidades profesionales en la economía azul (carreras azules, habilidades azules) y del rol de la mujer en el sector del mar.
3. Facilitar oportunidades de educación y capacitación en competencias específicas de la pesca, conocimientos sobre políticas (pesqueras, ambientales), conocimientos sobre soluciones innovadoras y evolución tecnológica.

### Dimensión económica/tecnológica:

1. Promover la digitalización y la implementación de nuevas tecnologías en el sector del mar.
2. Promover la vigilancia participativa de los profesionales del sector y la ciudadanía, en particular a la hora de detectar y reportar malas prácticas.
3. Mejora de la productividad a través de la innovación.

### Dimensión ambiental:

1. Optimización y valorización de los recursos.
2. Mejora del conocimiento sobre las interacciones entre las actividades económicas que conviven en el espacio marino-costero, así como las interacciones con los ecosistemas para mejorar su integración e sostenibilidad.
3. Promoción de la restauración y conservación de hábitats pesqueros imprescindibles para la pesca artesanal.

**TABLA 3. RETOS PRESENTES Y ESCENARIOS FUTUROS DEL SECTOR DEL MAR IDENTIFICADOS EN LA 1ª MESA DE TRABAJO DEL PROYECTO PASOS**

		GRUPO 1	GRUPO 2	GRUPO 3
NORMATIVOS	Retos	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Falta de normativa que integre intereses comunes.</li> <li>2. Incumplimiento igualitario de la normativa.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Falta de control en el cumplimiento de la normativa vigente.</li> <li>2. Gobernanza/Gestión integrada del litoral.</li> <li>3. Falta de coordinación entre políticas europeas y estatales.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Normativa compleja.</li> <li>2. Mala planificación espacial marina.</li> </ol>
	Escenarios futuros	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Normativa integradora.</li> <li>2. Cumplimiento efectivo de normativa-legislación.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Cumplimiento efectivo de la normativa, adecuación de sanciones para que sean efectivas.</li> <li>2. Disponer de un plan de gestión integrada de los recursos costeros (GALP).</li> <li>3. Regulación de las normativas desde la UE hasta las regiones.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Normativa adaptada a las necesidades particulares de cada zona. Actualización y adaptación basada en informes científicos.</li> <li>2. Aplicación de los principios de la RRI, implicando a todos los actores para llegar a una mejor planificación del espacio marino.</li> </ol>
SOCIALES	Retos	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Igualdad de género.</li> <li>2. Desconfianza entre el sector-investigación.</li> <li>3. Relevo generacional. Puesta en valor de las profesiones marisqueiras y pesqueras.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Integración de la perspectiva de género.</li> <li>2. Falta de colaboración del sector.</li> <li>3. Información transparente, accesible y comprensible. Acercamiento de la ciencia a la sociedad.</li> <li>4. Arraigar la industria al territorio y las familias.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dignificación del sector.</li> <li>2. Relevo generacional.</li> </ol>
	Escenarios futuros	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mecanismos de conciliación y corresponsabilidad.</li> <li>2. Colaboración entre sector del mar y la investigación basada en la transparencia.</li> <li>3. Transferencia efectiva de conocimiento entre el sector del mar y el académico.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Aumento de representación de la mujer en puestos directivos.</li> <li>2. Mecanismos regulados de intercambio de información.</li> <li>3. Desarrollo de industria arraigada en el territorio y la familia. Puesta en valor.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Conseguir un sector del mar dignificado, valorando su importancia en la economía social.</li> <li>2. Digitalización del sector para que pueda participar todo el mundo.</li> </ol>
ECONÓMICOS - TECNOLÓGICOS	Retos	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Equilibrio económico-ambiental (ej. zosfera-almeja).</li> <li>2. Falta de medios para canalizar los recursos.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Energía eólica: competencia vs convivencia.</li> <li>2. Presencia de actividades clave incompatibles en una misma zona (ej. acuicultura-turismo-tráfico portuario).</li> <li>3. Crecimiento del turismo marino.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Uso de tecnologías extranjeras en el sector del mar en detrimento de la local o nacional.</li> <li>2. Modernización de las PEMES y aumento de su competitividad frente a las grandes empresas.</li> </ol>
	Escenarios futuros	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Optimización de recursos para minimizar el impacto ambiental de las actividades económicas.</li> <li>2. Innovación para canalizar recursos financieros (ej. sinergias entre cofradías).</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Conocimiento profundo de los efectos de los parques eólicos y existencia de una normativa acorde.</li> <li>2. Planificación real de actividades para compatibilizarlas.</li> <li>3. Gestión del turismo acorde a la capacidad de carga del territorio.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Generar y emplear tecnología local en el sector. Necesario el compromiso por parte del sector y el apoyo de la administración.</li> <li>2. Compromiso del sector del mar para la modernización y el apoyo a la economía local y nacional.</li> </ol>
AMBIENTALES	Retos	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Equilibrio explotación/conservación de los recursos. Investigación especies autóctonas y mantenimiento.</li> <li>2. Falta de gestión de especies invasoras y revalorización de especies.</li> <li>3. Formación y sensibilización.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Incerteza sobre los efectos del cambio climático: migración y desaparición de especies.</li> <li>2. Compatibilidad de la actividad del mar con la protección de la biodiversidad marina.</li> <li>3. Falta de aplicación de un punto de vista transversal sobre las cuestiones ambientales.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Falta de concienciación y de control ambiental. Control no focalizado únicamente en actividad pesquera.</li> <li>2. Adaptación al cambio climático (ej. especies invasoras).</li> </ol>
	Escenarios futuros	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Análisis desde la investigación de los problemas que afectan al sector (cambio climático, contaminación, agua dulce, rellenos, puertos, etc.).</li> <li>2. Fomento de la formación, sensibilización y concienciación ambiental.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Conocimiento (real y actualizado) de los efectos y la evolución del cambio climático y desarrollo tecnológico alineado.</li> <li>2. Integración real del componente ambiental en la gestión de cualquier actividad ligada al sector.</li> <li>3. Certeza tecnológica y ambiental.</li> </ol>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Mayor control de los impactos ambientales no solo del sector pesquero sino de la industria y la ciudadanía (ej. control de vertidos).</li> <li>2. Acuerdos globales efectivos que se cumplan. Buena planificación.</li> <li>3. Mejorar el control del transporte de las especies invasoras.</li> </ol>

**TABLA 4. LISTADO DE PARTICIPANTES EN LA 2ª MESA DE TRABAJO DEL PROYECTO PASOS - LÍNEAS DE ACCIÓN**

	ENTIDAD	CARGO
1	MarinnLeg	Asesora jurídica
2	CINBIO- Uvigo	Gestora de innovación
3	Cofradía de Redondela	Pescador artesanal
4	ACERGA	Presidenta
5	Ephyslab (CIM-Uvigo)	Investigador
6	Amarturmar y Cofradía de Redondela	Gerente y mariscadora
7	Consellería do Mar	Jefa del Servicio de Apoyo y Relación con las Organizaciones Sectoriales
8	Energy Lab	Responsable Área de Industria y Edificación Sostenible
9	ECOBAS - Uvigo	Investigador
10	EcoCost (CIM-Uvigo)	Gestora
11	Future Oceans Lab (CIM-Uvigo)	Investigador
12	Cofradía Pescadores Ría de Vigo	Patrón mayor (presidente)



**Figura 5. Fotografías tomadas durante la realización de la 2ª mesa de trabajo del proyecto PASOS: Plenaria, puesta en común y participantes del taller.**



**Figura 6. Fotografías tomadas durante la realización de la segunda jornada de divulgación.**

## BIBLIOGRAFÍA

---

1. ARDAN. (2018). El sector de la pesca en Galicia. In *ARDÁN Galicia 2018. Informe económico y de competitividad 2021*. ARDÁN. <https://www.zfv.es/ardan/informe-economico.html>
2. ARDÁN. (2021). Estudio sectorial. In *ARDÁN Galicia 2021. Informe económico y de competitividad 2021*. ARDÁN. <https://www.zfv.es/ardan/informe-economico.html>
3. European Commission, Directorate-General for Research and Innovation, lagher, R.; Monachello, R.; Warin, C. (2020). *Science with and for society in Horizon 2020 : achievements and recommendations for Horizon Europe*, (N. Delaney, editor; Z. Tornasi, editor) Publications Office. <https://data.europa.eu/doi/10.2777/32018>
4. FUNDAMAR. (2018). *Estratexia para a promoción da Economía Social no sector da Pesca Industrial*. FUNDAMAR. <https://www.fundamar.org/eesopes/eesopesinfo/informe.html>
5. Owen, R., Macnaghten, P., & Stilgoe, J. (2012). Responsible research and innovation: From science in society to science for society, with society. *Science and Public Policy*, 39(6), 751–760. <https://doi.org/10.1093/scipol/scs093>

# ÁCIDO TRANEXÁMICO: QUÍMICA, MECANISMO DE ACCIÓN Y EL TRATAMIENTO DEL MELASMA. POSIBLE POTENCIAL PARA OTROS SINDROMES CUTÁNEOS

Javier Fidalgo<sup>1,2</sup>, Ana Barros<sup>1,2</sup> y Ana Casas<sup>1,2</sup>

<sup>1</sup> Mesosystem S.A. Oporto. Portugal.

<sup>2</sup> Mesosystem Investigaçã o & Investimentos by Spinpark, Barco, Guimarães, Portugal.

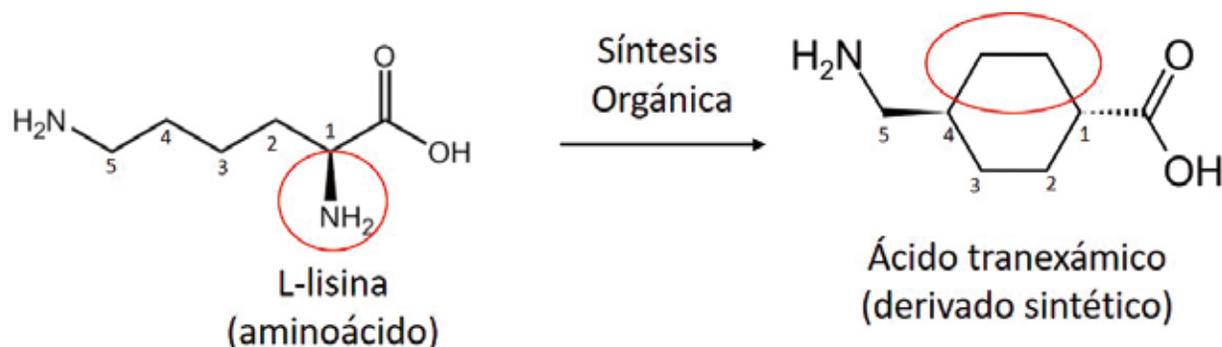
## RESUMEN

El ácido tranexámico (AT) es un agente antifibrinolítico que se utiliza en pacientes que padecen trastornos de la coagulación, como la hemofilia, que se someten a extracciones dentales, pero también en cirugía para prevenir hemorragias intensas. Mediante la inhibición de la activación del sistema plasminógeno/plasmina, el ácido tranexámico ha sido reportado como un tratamiento seguro y eficaz para la hiperpigmentación inducida por la radiación ultravioleta (UV) además de influir en procesos tales como la angiogénesis y la neovascularización. La eficacia de este compuesto se ha probado por vía oral y tópica para el tratamiento del melasma.

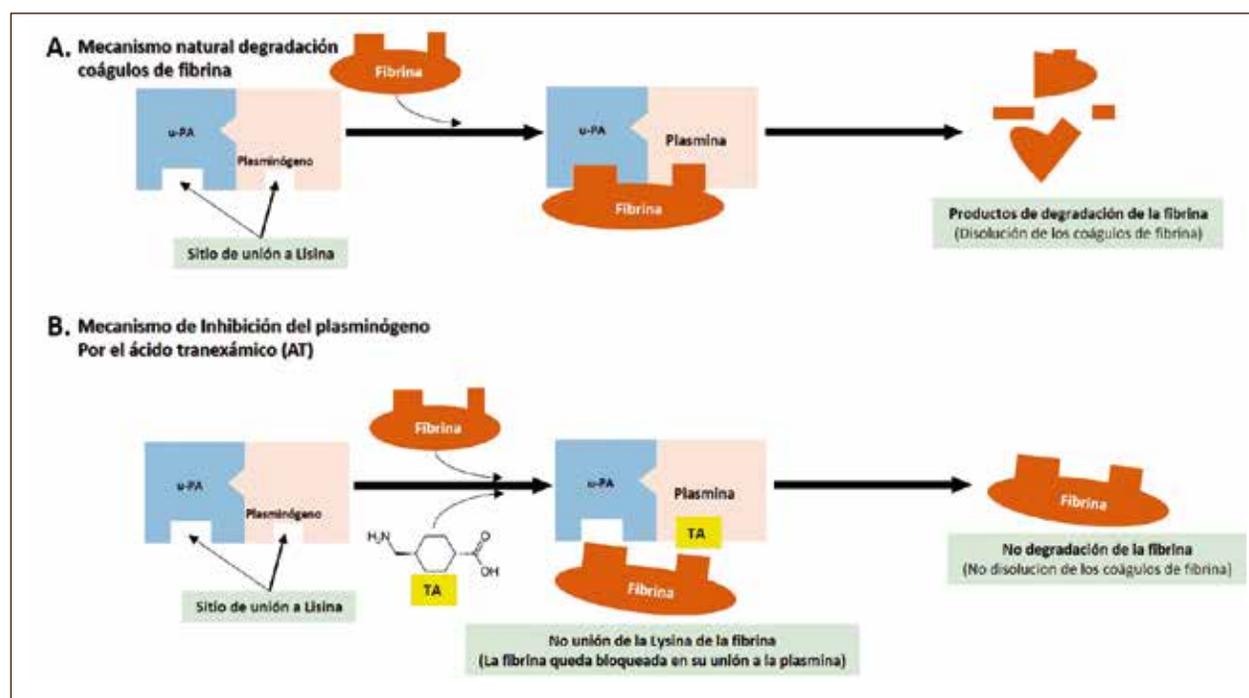
Esta revisión resume la química, el mecanismo de acción y la evidencia de su eficacia en el tratamiento de este trastorno de la piel y su potencial aplicación para otros trastornos relacionados con ésta.

## INTRODUCCIÓN

En cuanto a su estructura química, el ácido tranexámico (4-trans-aminomethyl cyclohexane carboxylic acid) viene siendo un análogo sintético del aminoácido lisina. Tal y como se observa en la Figura 1, se puede observar como la distancia



**Figura 1. Estructuras químicas de L-lisina y su análogo sintético, el Ácido tranexámico. Resaltadas en círculos rojos las diferencias entre ambas estructuras químicas. Numerados se pueden observar los 5 carbonos de distancia entre los grupos carboxilo (-CO<sub>2</sub>H) y amina secundaria (-NH<sub>2</sub>) terminales.**



**Figura 2. A. Mecanismo natural de degradación del coágulo de fibrina por la plasmina y B. mecanismo de inhibición de plasmina por AT bloqueando el sitio de unión de la lisina de la fibrina a la plasmina; t-PA, activador tisular del plasminógeno.**

en la longitud de carbonos entre la amina terminal ( $\text{NH}_2$ ) y el ácido carboxílico ( $\text{COOH}$ ) es la misma para ambos compuestos (5 carbonos de distancia). La única excepción, y diferencia entre ambos, es la eliminación de la amina de la lisina y la adición de un residuo de ciclohexano en la estructura química del ácido tranexámico.

El AT es conocido como un inhibidor de la actividad de la plasmina, una proteína de la familia de las serina proteasas que ha sido incluida en la lista de fármacos por la Organización Mundial de la Salud (OMS) en 2009. Como fármaco, esta sustancia ha sido ampliamente empleada a nivel mundial como antifibrinolítico, previniendo el sangrado de pacientes sometidos a cirugía o que padecen trastornos de la coagulación tales como hemofilia<sup>1</sup>.

Por un lado, el mecanismo de acción del AT mediante el cual inhibe la descomposición de los coágulos de sangre se debe a su unión de forma reversible al plasminógeno y la prevención de su interacción con la fibrina. Además de esta función, en los últimos años se ha demostrado que el AT es útil para el tratamiento del melasma tanto por vía oral<sup>2</sup> tópica<sup>3</sup> o mediante administración intradérmica<sup>4</sup>. El primer

uso de TA en el tratamiento del melasma fue informado por Nijor T. en 1979<sup>5, 6</sup>. El fármaco fue bien tolerado y resultó ser un abordaje terapéutico eficaz y seguro para este estado fisiopatológico tanto solo o como adyuvante<sup>7</sup>. Además, estudios recientes sugirieron que el ácido tranexámico es un fármaco eficaz para el melasma cuando se administra por vía tópica<sup>8-11</sup>.

Como agente antifibrinolítico, el TA actúa bloqueando de forma reversible los sitios de unión a la lisina que existen en el plasminógeno<sup>12</sup>. Este mecanismo de inhibición de la plasmina y la degradación natural de la fibrina se representan en la Figura 2. En una situación normal, el plasminógeno se convierte en plasmina en presencia del activador del plasminógeno (t-PA) uniéndose la lisina de la fibrina dando como resultado sus productos de degradación. Por el contrario, cuando el AT está presente, este se une al sitio de unión de la lisina del plasminógeno con alta afinidad<sup>12</sup>, evitando por lo tanto la unión de la fibrina y su consiguiente degradación. El AT finalmente se elimina del organismo por la orina sin apenas transformarse cuando es administrado por vía oral (recuperación urinaria > 95%), con una vida media de eliminación aparente de 2 horas<sup>13</sup>.

## USO POTENCIAL EN MELASMA

### Reducción de la pigmentación en el melasma

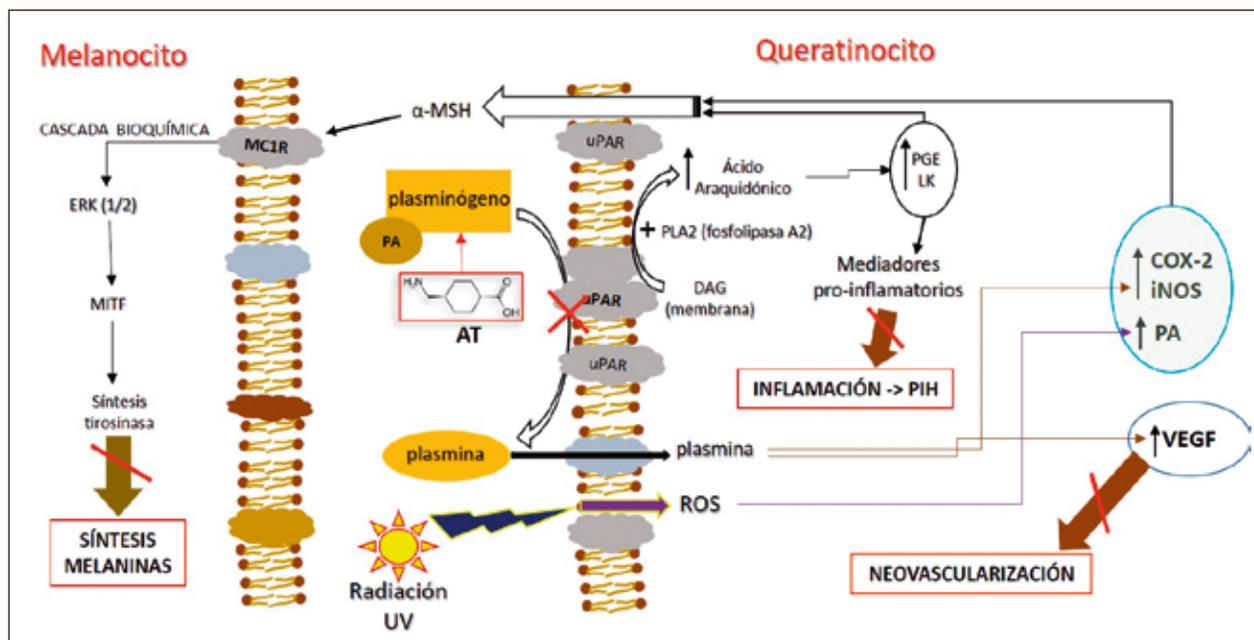
El melasma es un síndrome de hiperpigmentación causado por diferentes factores, como las hormonas sexuales, los antecedentes genéticos y la exposición solar, que se describieron como las principales causas de su etiopatogenia<sup>14</sup>. Entre estos factores causantes del melasma, la exposición de la piel a la radiación ultravioleta (UVR) es crucial en su patogenia<sup>15</sup>. La UVR induce tanto la síntesis del activador del plasminógeno tisular (tPA) como la de la ubiquitinina PA (uPA/tPA) que convierte el plasminógeno zimógeno en plasmina<sup>16,17</sup>, una serina proteasa que, según se reportó, mejora la liberación intracelular en los queratinocitos de ácido araquidónico (AA) mediante la conversión de diacilglicerol (DAG) mediada por fosfolipasa A2 (PLA-2)<sup>18</sup> y activando la melanogénesis por un incremento de prostaglandina E2 (PGE2) y leucotrienos (LK). Por otro lado, la plasmina intracelularmente también aumenta los niveles de la hormona estimulante de los melanocitos ( $\alpha$ -MSH) por parte de los queratinocitos<sup>19</sup>. Ya que tanto el AA como la  $\alpha$ -MSH pueden inducir la activación de la melanogénesis (véase Figura 3), y dado

que la exposición UVR aumenta el activador del plasminógeno (PA) en los queratinocitos, va a existir un aumento en la actividad de la plasmina cuando lugar posteriormente dando lugar a un incremento en la síntesis de pigmentos de melanina. Debido a la actividad inhibitoria del AT sobre la plasmina, se ha reportado en varios estudios que la melanogénesis inducida por la UVR se reduce significativamente, lo que demuestra que el AT agota la reserva de AA de los queratinocitos intracelulares<sup>20</sup>.

Además de esto, la liberación de AA aumenta con la plasmina en las células endoteliales. El aumento de la plasmina en sí eleva la  $\alpha$ -MSH, que activa la síntesis de melanina en los melanocitos. La plasmina también juega un papel en la liberación del factor de crecimiento de fibroblastos básico (b-FGF), que es un potente factor de crecimiento de melanocitos y promueve la proliferación de melanocitos.

### Reducción de la vascularización en el melasma

Otra característica histológica del Melasma es el aumento de vasos sanguíneos, o neovascularización, en la zona de



**Figura 3. Vista esquemática del sistema plasminógeno/plasmina y su implicación en la melanogénesis, neovascularización y los procesos de inflamación que derivarían en hiperpigmentación inflamatoria (PIH), las cuales son características clave en la aparición del melasma además de la intervención de la radiación UV y la generación de ROS. Las vías bloqueadas por inhibición de la plasmina por el ácido tranexámico (AT) se representan en líneas de color rojo así como la inhibición de la conversión de plasminógeno en plasmina mediante inactivación del sistema plasminógeno/plasmina mediante una cruz roja.**

la piel afectada. En el Melasma la aparición del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) se ve incrementada por la UVR en los queratinocitos<sup>21</sup>. Aparte del efecto sobre los melanocitos que ya vimos en la sección anterior, la actividad de la plasmina escinde el VEGF unido a la matriz extracelular para convertirlo en formas de libre difusión, aumentando así la angiogénesis o neovascularización. En este caso el AT, como inhibidor de la actividad de la plasmina que es, este reduce la neovascularización y la angiogénesis. También se ha descrito que la UVR estimula la producción de factores angiogénicos como el factor de crecimiento de fibroblastos básico (bFGF) y la interleucina 8. El AT se dirige a la actividad de los componentes vasculares de la piel y, por lo tanto, inhibe la neovascularización o angiogénesis<sup>22</sup>. Más detalladamente, en la Figura 3 se puede observar cómo la UVR inducen la síntesis del Activador de Plasminógeno (PA) convirtiendo el plasminógeno en plasmina dando lugar a la expresión de mediadores pro-inflamatorios y por otro lado, la plasmina también potencia los niveles de la hormona estimulante de los melanocitos alfa ( $\alpha$ -MSH) por parte de los queratinocitos<sup>19</sup>, la cual es inducida mediante el aumento de la expresión nuclear de COX-2 (cyclooxygenase) y NOS (nitric oxide synthase).

En conjunto, el AA (y sus derivados prostaglandina E2 (PGE2) y leucotrienos (LK)) y la  $\alpha$ -MSH pueden inducir la activación de la melanogénesis inducida por UVR en los melanocitos (Figura 2). Como el TXA actúa inhibiendo la actividad de la plasmina, una de sus acciones puede estar relacionada con la inhibición de la melanogénesis inducida por ultravioleta mediada por la activación de la plasmina<sup>20</sup>.

#### Otros beneficios ácido tranexámico en melasma y otros estados fisiopatológicos

También se ha demostrado la eficacia del AT para la hiperpigmentación post-inflamatoria o PIH (por sus siglas en inglés). Se ha observado que el aumento de los metabolitos AA está implicado en la hiperpigmentación posinflamatoria (PIH) en los melanocitos<sup>23</sup>, la cual puede ser activada por la UVR<sup>24</sup> donde el AT también ha demostrado ser eficaz en su tratamiento<sup>25</sup>. La PIH también está relacionada con el aumento de mediadores inflamatorios después de que la piel haya sufrido un daño (por ejemplo, después de la exposición prolongada a irradiación UV)<sup>23, 26</sup>. Ya que la plasmina está involucrada en el aumento de prostaglandinas (PGE) y Leucotrienos (LK) mediante la expresión de AA, que pueden activar la melanogénesis, hacen del AT un ingrediente activo con potencial interés para el tratamiento de la PIH después de una lesión o estrés producido en la piel, incluso después

de un tratamiento agresivo (por ejemplo, un peeling químico). Además se pudo comprobar que después de sufrir la piel un proceso inflamatorio (PIH) se observó un aumento de la Endotelina-1 (ET-1), proteína que se expresa en las células del músculo liso de los vasos sanguíneos, cuyos niveles se redujeron considerablemente después del tratamiento con AT, así como una reducción de la vasculatura en las lesiones de melasma después del análisis histológico e inmunohistoquímico en las áreas de piel afectadas después de su tratamiento<sup>27</sup> abriendo otra vía de reducción de la angiogénesis en el melasma.

Otra característica de la piel lesionada es la alteración en su función de barrera protectora<sup>28</sup>. En un estudio se ha demostrado que es posible acelerar la recuperación de la barrera cutánea después de esta haber sido dañado mediante RUV después de haberse tratado con AT<sup>29</sup>. En este estudio, una proteína importante relacionada con la recuperación de la barrera de la piel, la ocludina, se vio aumentada, reduciéndose así mismo los valores del índice de melanina, lo que resultó en una recuperación acelerada de la zona dañada de la piel. El AT por tanto puede ser de un gran interés como agente de renovación y recuperación de la piel después de haber esta sufrido tanto un daño químico como físico, indicando una nueva función para la reparación de la barrera cutánea.

#### ESTUDIOS DE ADMINISTRACIÓN CLÍNICA EN EL TRATAMIENTO DEL MELASMA

El uso de AT en el melasma fue descrito por primera vez por Nijo en 1979<sup>30</sup>. El descubrimiento de su uso para el tratamiento del melasma fue accidental y ocurrió en un paciente que estaba recibiendo AT por urticaria crónica. La AT se puede administrar como una preparación oral, una preparación tópica o un agente intralesional. Cuando se administra por vía oral, generalmente en dosis bajas (250 mg), se debe tener especial cuidado con las contraindicaciones, que incluyen visión defectuosa del color, coagulopatía, hipersensibilidad, enfermedad cardiovascular, accidente cerebrovascular y medicamentos anticoagulantes. Antes de comenzar el tratamiento oral con AT, es importante obtener el tiempo de protrombina, el tiempo de tromboplastina parcial activada y otros parámetros de coagulación de la sangre.

Aparte de la formulación oral, AT también está disponible en forma de emulsión al 2%, crema al 3% y solución al 5%. También se puede administrar mediante inyecciones intradérmicas a una concentración de 4 mg/ml. Hay varios

informes y estudios que respaldan la seguridad y utilidad del AT en el melasma.

En el análisis histológico realizado por Na et al.<sup>31</sup>, por ejemplo, demostró una reducción significativa en la pigmentación de melanina epidérmica, el número de vasos y el recuento de mastocitos. También se observó una reducción significativa en el índice de melanina lesional. Lee et al.<sup>32</sup> mostró una reducción significativa en la puntuación del índice de gravedad y de área del melasma (MASI, por sus siglas en inglés) a las 8 y 12 semanas en comparación con el valor inicial después de la inyección intradérmica semanal de AT (4 mg/ml). Las inyecciones se administraron con una separación de 1 cm y se inyectaron 0,05 ml de AT en cada sitio. En otro estudio de Wu et al.<sup>33</sup> por otra parte se demostró una mejora significativa en el 96% de las 74 mujeres que recibieron tabletas de AT en la dosis de 250 mg dos veces al día durante 6 meses para tratar el melasma. El 5,4% de la población del estudio presentó algún tipo de malestar gastrointestinal y el 8,1% desarrolló hipomenorrea. Sin embargo no se encontraron complicaciones graves. También notaron que las mujeres con múltiples lesiones pigmentadas junto con melasma, como pecas y lentigos, mostraron mejoría solo en el melasma y en ninguna otra lesión. Esto indicó diferentes acciones patogénicas de AT en el melasma además de observarse que la mejora durante el tratamiento comenzó a aparecer a las 4-8 semanas<sup>1</sup>.

En el trabajo de Cho et al. se comparó la eficacia del tratamiento con láser IPL y Q-switched Nd: YAG para el melasma con y sin administración oral de AT<sup>35</sup>. Se observó que la administración oral de 500 mg/día de AT es capaz de mejorar la eficacia clínica de los láseres y la IPL en el melasma. Esto es especialmente relevante y cierto durante los meses en que la exposición solar es relativamente alta.

En un estudio de Kim et al., se aplicó TXA tópico al 2% en 23 pacientes con melasma durante 12 semanas<sup>36</sup>. Se observó una mejora significativa en la puntuación MASI modificada (Índice de gravedad y área del melasma) en 22 de 23 participantes. La tinción de Fontana-Masson mostró una reducción significativa en el contenido de melanina de la epidermis. También se encontró que la ET-1 estaba regulada a la baja (Seo, S. J., et al., 2007)<sup>37</sup>. En un gran estudio de Lee et al. en 2016, se administró AT oral a 561 pacientes con melasma. El 89,7% mostró mejoría mientras que el 10% no mostró ninguna mejora. Entre los casos que respondieron, se observó una mejoría en 2 meses, y observándose una tasa de recaída del 27,2%. Un paciente desarrolló trombosis venosa profunda (TVP) y requirió

la interrupción de la terapia. Más tarde se descubrió que era un caso de deficiencia familiar de proteína S<sup>38</sup>.

Un estudio reciente de cara dividida realizado por Saki et al.<sup>39</sup> al comparar la administración de AT intradérmica mensual y la crema diaria de hidroquinona al 2 % (HQ), se observó una reducción significativa en el valor de melanina en cada lado. El AT mensual mostró una mejoría mayor al final de las 4 semanas, pero los resultados fueron comparables al final de las 20 semanas de estudio.

En otro estudio reciente de Atefi et al.<sup>40</sup> al comparar la crema AT al 5 % y la crema HQ al 2% en dos grupos de personas, encontraron una mejora significativa en las puntuaciones MASI en ambos grupos, pero ninguna diferencia significativa entre ellos. Sin embargo se observó un mayor nivel de satisfacción del paciente en el grupo al que se le administró el AT (33,3% frente al 6,7% en el grupo HQ). Por otra parte, el grupo al cual se le trató con la HQ sufrió una mayor incidencia de efectos adversos como irritación de la piel y eritema (10% frente a ningún efecto secundario importante en el grupo tratado con AT).

Aunque las evidencias clínicas demostraron el efecto beneficioso del AT en el tratamiento del melasma, especialmente cuando se administran en formulaciones de crema, su actividad farmacéutica en el melasma no se comprende completamente. Entre los factores causantes del melasma, la exposición de la piel a la radiación ultravioleta (UVR) parece ser crucial<sup>41</sup>.

Otra característica histológica del Melasma es el aumento de la microvascularización en la zona de la piel afectada. En el melasma la aparición del factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) se ve incrementada por la UVR como se ha comentado anteriormente<sup>21</sup>. Se ha demostrado clínicamente que el TXA reduce significativamente la microvascularización presente en las lesiones de melasma; esta acción puede estar mediada, al menos en parte, por su actividad inhibidora de la plasmina. (ver Figura 3)<sup>22</sup>.

Es interesante la evidencia de que la endotelina-1 (ET-1) aumenta en pacientes con melasma. Se demostró que la endotelina-1 es secretada por las células endoteliales y estimula a los melanocitos a producir melanina, vinculando así el componente vascular del melasma con el fenotipo pigmentado observado. Se demostró que la crema con AT al 2% aplicada en toda la cara durante 12 semanas suprime completamente la producción de endotelina-1<sup>27</sup>.

## CONCLUSIÓN

El ácido tranexámico de muestra poseen un gran potencial para diferentes procesos biológicos los cuales presentan un gran interés terapéutico, incluyendo el melasma. Sus implicación en la reducción en la cantidad de macrófagos en tejido, la neovascularización, la PIH y la síntesis de melanina presentan un gran interés para el tratamiento del melasma. Del mismo modo, resulta muy interesante y de gran potencial para la ayuda de recuperación de la barrera cutánea en procesos donde la piel ha sufrido una agresión, siendo esto de utilidad en el mundo de las aplicaciones estéticas y médicas, en las cuales los pacientes se podrían ver altamente beneficiados. Por ejemplo, pacientes que han recibido un peeling químico agresivo y profundo, se podrían beneficiar de un tratamiento con ácido tranexámico (pre- y post- tratamiento).

Por otro lado, más estudios sobre otras propiedades biológicas en la piel del ácido tranexámico deben ser evaluadas, por ejemplo, si existe una relación entre el tratamiento cutáneo del ácido tranexámico y una posible mejora de enfermedades o síndromes con manifestaciones cutáneas en las cuales un tratamiento con este compuesto y algún coadyuvante resulte beneficioso rebajando el número de interleucinas en el caso del Síndrome de Sapho cutáneo en su forma cutánea.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Dunn, C. J.; Goa, K. L. Tranexamic acid: a review of its use in surgery and other indications. *Drugs*. 1999, 57(6); 1005-1032.
2. Karn, D.; Kc, S.; Amatya, A.; Razouria, E. A.; Timalsina, M. Oral tranexamic acid for the treatment of melasma. *Kathmandu Univ Med J (KUMJ)*. 2012, 10(40); 40-43.
3. Therapeutic Effects of Topical Tranexamic Acid in Comparison with Hydroquinone in Treatment of Women with Melasma. *Dermatol Ther (Heidelb)*. 2017, 7(3); 417-424.
4. Lee, J. H.; Park, J. G.; Lim, S. H.; Kim, J. Y.; Ahn, K. Y.; Kim, M. Y.; Park, Y. M. Localized intradermal microinjection of tranexamic acid for treatment of melasma in Asian patients: a preliminary clinical trial. *Dermatol. Surg.* 2006, 32(5); 626-631.
5. Nijor, T. Treatment of melasma with Tranexamic acid. *Clin. Res.* 1979, 13, 3129-3135.
6. Kim, H. J.; Moon, S. H.; Cho, S. H.; Lee, J. D.; Kim, H. S. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Melasma: A Meta-analysis and Systematic Review. *Acta. Derm. Venereol.* 2017, 97(7); 776-781.
7. Hyun Jung KIM, Seok Hoon MOON, Sang Hyun CHO, Jeong Deuk LEE and Hei Sung KIM. Efficacy and Safety of Tranexamic Acid in Melasma: A Meta-analysis and Systematic Review. *Acta Derm. Venereol.* 2017, 97; 776-781.
8. S. J. Kim, J.-Y. Park, T. Shibata, R. Fujiwara and H. Y. Kang. Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma. *Clinical and Experimental Dermatology*. 2016, 41; 480-485.
9. Bahareh Ebrahimi and Farahnaz Fatemi Naeini. Topical tranexamic acid as a promising treatment for melasma. *J. Res. Med. Sci.* 2014, 19(8); 753-757.
10. Xu, Y.; Ma, R.; Juliandri, J.; Wang, X.; Xu, B.; Wang, D.; Lu, Y.; Zhou, B., and Luo D. Efficacy of functional microarray of microneedles combined with topical tranexamic acid for melasma: A randomized, self-controlled, split-face study. *Medicine (Baltimore)*. 2017, 96(19); e6897.
11. Hsiao, C.-Y.; Sung, H.-C.; Hu, S., and Huang C.-H. Fractional CO<sub>2</sub> Laser Treatment to Enhance Skin Permeation of Tranexamic Acid with Minimal Skin Disruption. *Dermatology*. 2015, 230; 269-275.
12. Paul, L.; McCormack. Tranexamic Acid A Review of its Use in the Treatment of Hyperfibrinolysis. *Drugs*. 2012; 72 (5); 585-617.
13. Pilbrant, A.; Schannong, M.; Vessman, J. Pharmacokinetics and bioavailability of tranexamic acid. *Eur. J. Clin. Pharmacol.* 1981, 20(1); 65-72.
14. Lee, J. H.; Park, J. G.; Lim, S. H.; Kim, J. Y.; Ahn, K. Y.; Kim, M. Y., et al. Localized intradermal microinjection of tranexamic acid for treatment of melasma in Asian patients: A preliminary clinical trial. *Dermatol. Surg.* 2006, 32; 626-631.

15. Passeron, T. Melasma pathogenesis and influencing factors - an overview of the latest research. *JEADV*. 2013, 27 (1); 5-6.
16. Munisamy Malathi, Devinder M. Thappa. Systemic skin whitening/lightening agents: What is Systemic skin whitening/lightening agents: What is the evidence? *Indian. J. Dermatol. Venereol. Leprol.* 2013, 79(6); 842-846.
17. Miralles, F.; Parra M.; Caelles C.; Nagamine, Y.; Félez, J.; Muñoz-Cánoves, P. UV Irradiation Induces the Murine Urokinase-Type Plasminogen Activator Gene via the c-Jun N-Terminal Kinase Signaling Pathway: Requirement of an AP1 Enhancer Element. *Mol. Cell. Biol.* 1998, 18(8); 4537-4547.
18. Wen-Chang; ChangWei-Juin; ShyuGuey-Yueh; ShiMing, T.; LinChauying, J.; JenLih-Yuh, C. WingMing-Jer TangHua-Lin Wu. Characterization of Phospholipase A2 Activation by Plasmin in Cultured Bovine Endothelial Cells. *J. Biomed. Sci.* 1996, 3; 59-66.
19. Tulika Rai. Role of Tranexamic Acid in Management of Melasma. *Cosmetol. J.* 2017, 1(1); 000102.
20. Maeda, K.; Naganuma, M. Topical trans-4-aminomethyl cyclohexanecarboxylic acid prevents ultraviolet radiation-induced pigmentation. *J. Photochem. Photobiol. B: Biol.* 1998, 47; 136-141.
21. Kim, E. H.; Kim, Y. C.; Lee, E. S., and Kang, H. Y. The vascular characteristics of melasma. *J. Dermatol. Sci.* 2007, 46(2); 111-116.
22. Tsz Wah Tse and Edith Hui. Tranexamic acid: an important adjuvant in the treatment of melasma. *Journal of Cosmetic Dermatology*. 2013, 5(1); 57-66.
23. Tomita, Y.; Maeda, K.; Tagami, H. Melanocyte-stimulating properties of arachidonic acid metabolites: possible role in postinflammatory pigmentation. *Pigment. Cell. Res.* 1992, 5(5 Pt 2); 357-361.
24. Myoung Shin Kim, Seung Hyun Bang, Jeong-Hwan Kim, Hong-Ju Shin, Jee-Ho Choi, Sung Eun Chang. Tranexamic Acid Diminishes Laser-Induced Melanogenesis. *Ann. Dermatol.* 2015, 27(3); 250-256.
25. Li, D.; Shi, Y.; Li, M.; Liu, J.; Feng, X. Tranexamic acid can treat ultraviolet radiation-induced pigmentation in guinea pigs. *Eur. J. Dermatol.* 2010, 20(3); 289-292.
26. J. G. Morelliand, D. A. Norris. Influence of inflammatory mediators and cytokines on human melanocyte function. *J. Invest. Dermatol.* 1993, 100(2): S191-S195.
27. S. J. Kim, J.-Y. Park, T. Shibata, R. Fujiwara ,H. Y. Kang. Efficacy and possible mechanisms of topical tranexamic acid in melasma. *Clinical and experimental dermatology*. 2016, 41(5); 480-485.
28. Lee, D. J.; Lee, J.; Ha, J.; Park, K. C.; Ortonne, J. P., and Kang, H. Y. Defective barrier function in melasma skin. *J. Eur. Acad. Dermatol. Venereol.* 2012, 26(12): 1533-1537.
29. Yuan, C.; Wang, X. M.; Yang, L. J., and Wu, P. L. Tranexamic acid accelerates skin barrier recovery and upregulates occludin in damaged skin. *Int. J. Dermatol.* 2014, 53 (8): 959-965.
30. Nijo, T. Treatment of melasma with tranexamic acid. *Clin Res.* 1979, 13:3129-3131.
31. Na, J. I.; Choi, S. Y.; Yang, S. H.; Choi, H. R.; Kang, H. Y.; Park, K. C., et al. Effect of tranexamic acid on melasma: A clinical trial with histological evaluation. *J Eur Acad Dermatol Venereol.* 2013; 27:1035-9.32.
32. Lee, J. H.; Park, J. G.; Lim, S. H.; Kim, J. Y.; Ahn, K. Y.; Kim, M. Y., et al. Localized intradermal microinjection of tranexamic acid for treatment of melasma in Asian patients: A preliminary clinical trial. *Dermatol Surg* 2006, 32:626-631.
33. Wu, S.; Shi, H.; Wu, H.; Yan, S.; Guo, J.; Sun, Y., et al. Treatment of melasma with oral administration of tranexamic acid. *Aesthetic Plast Surg.* 2012; 36:964-70.AB
34. Cho, H. H.; Choi, M.; Cho, S.; Lee, J. H. Role of oral tranexamic acid in melasma patients treated with IPL and low fluence QS nd: YAG laser. *J Dermatolog Treat.* 2013, 24:292-6.
35. Kim, E. H.; Kim, Y. C.; Lee, E. S., and Kang, H. Y. The vascular characteristics of melasma. *J. Dermatol. Sci.* 2007, 46(2): 111-116.
36. Seo, S. J.; Cho, S. H.; Cho, W. I.; Jung, M. S.; Ro, S. W.; Kim, M. N., et al. Effect of trans-4-aminomethylcyclohexanecarboxylic acid on the proliferation and melanization in cultured normal human melanocytes. *Ann Dermatol.* 2007, 19:60-67.
37. Lee, H. C.; Thng, T. G.; Goh, C. L. Oral tranexamic acid (TA) in the treatment of melasma: A retrospective analysis. *J Am Acad Dermatol.* 2016, 75:385-92.
38. Saki, N.; Darayesh, M.; Heiran, A. Comparing the efficacy of topical hydroquinone 2% versus intradermal tranexamic acid microinjections in treating melasma: A split-face controlled trial. *J Dermatolog Treat.* 2017, 9:1-6.
39. Atefi, N.; Dalvand, B.; Ghassemi, M.; Mehran, G.; Heydarian, A. Therapeutic effects of topical tranexamic acid in comparison with hydroquinone in treatment of women with melasma. *Dermatol Ther (Heidelb).* 2017, 7:417-424.
40. Passeron T. Melasma pathogenesis and influencing factors - an overview of the latest research. *JEADV*. 2013, 27 (1); 5-6.

# MATRICES INCOMPLETAS

Francisco Tugores Martorell, Laia Francina Tugores Blanco

Departamento Matemáticas. Universidad de Vigo. Campus Ourense. Vigo. España.

## 1. INTRODUCCIÓN

Una matriz de números reales es cualquier disposición de un conjunto de estos números en filas y columnas, de forma que todas las filas tengan el mismo número de elementos y todas las columnas, también. Suelen escribirse entre paréntesis. La idea de matriz se remonta por lo menos al año 650 a.C., cuando en la ancestral literatura china se menciona una distribución en forma de cuadrado mágico de tres filas y tres columnas, en la que la suma de las cifras (sin repetir) de cada fila, columna y diagonal es igual a quince (es conocida como *cuadrado Lo Shu* y se representa en la figura 1).

4	9	2
3	5	7
8	1	6

Figura 1.

Las matrices en su forma actual fueron introducidas por J. J. Sylvester (a quien se le debe el nombre), W. R. Hamilton y A. Cayley, entre otros, a mediados del siglo XIX y con diferentes objetivos. El teorema de Cayley-Hamilton (“toda matriz es solución de su ecuación característica”) y el criterio de Sylvester sobre formas cuadráticas son una buena muestra de su largo recorrido. Del tratamiento operacional de las matrices se encargan las Matemáticas, pero constituyen, sin duda, una herramienta útil, y hasta necesaria, en muchas ramas del saber. En cuanto a su relevancia académica, el Álgebra

matricial es parte fundamental de los currículums de todas las asignaturas de Matemáticas de Bachillerato (muy enfocada a la clasificación y resolución de sistemas de ecuaciones lineales) y sus contenidos se estudian en los primeros cursos de los Grados de ámbito científico, técnico y social.

En este artículo, nos interesamos por aquellas matrices en las que, por la razón que sea, se desconoce el valor de por lo menos uno de sus términos. Llamamos *incompletas* a esas matrices tipo “emmental” y ponemos un asterisco en todas las posiciones que faltan (para no delimitar agujeros ni serpentear los paréntesis de la notación). Por ejemplo, son incompletas las matrices:

$$A = \begin{pmatrix} -3 & 7 & 2 \\ 4 & * & 0 \end{pmatrix}, \quad B = \begin{pmatrix} * & 3 \\ * & -4 \\ * & 6 \end{pmatrix}, \quad C = \begin{pmatrix} * & 1 & 5 \\ -2 & * & * \\ 0 & -1 & * \end{pmatrix}.$$

No se debe identificar el desconocimiento de un término de una matriz con la arbitrariedad de la posición que ocupa; dicho de otro modo, los asteriscos no hacen la función de parámetros.

Si las matrices del ejemplo representasen aplicaciones lineales entre dos espacios vectoriales (en las bases canónicas y por columnas), no se sabría cuál es la segunda componente de la imagen del vector (0,1,0) por la aplicación asociada a la matriz A (sería un punto del plano sobre la recta vertical  $x=7$ ) y se desconocería por completo la imagen del vector (1,0) por la aplicación de la matriz B.

Las matrices incompletas pueden aparecer en muchas situaciones de la vida real. Consideremos, por ejemplo, el siguiente supuesto. Cuatro fábricas ubicadas en: León,

Zaragoza, Ourense y Córdoba, elaboran tabletas de chocolate con tres ingredientes: cacao, azúcar y leche. La primera fila de la siguiente matriz  $F$  corresponde a la fábrica de León; la segunda, a la de Zaragoza; la tercera, a la de Ourense, y la cuarta, a la de Córdoba. La primera columna recoge la cantidad trimestral de cacao que necesita cada fábrica para su producción (en Tm); la segunda, la de azúcar (en Tm), y la tercera, la de leche (en Kl):

$$F = \begin{pmatrix} 15 & 9 & 6 \\ 17 & 9 & * \\ 16 & * & 5 \\ 14 & 10 & 4 \end{pmatrix}.$$

Los asteriscos indican, en este caso, que no se sabe la cantidad de leche que necesita la fábrica de Zaragoza ni la cantidad de azúcar que precisa la de Ourense; digamos, por ejemplo, porque estas fábricas no hacen públicos tales datos o, simplemente, porque no los están controlando.

## 2. ESTRUCTURA ALGEBRAICA

Pongamos  $M_{m \times n}$  para el conjunto de todas las matrices de números reales, de  $m$  filas y  $n$  columnas (llamadas  $m \times n$ ). Dada una matriz  $A$ , escribimos  $a_{ij}$  para el elemento que ocupa la fila  $i$  y columna  $j$ . Denotemos con  $M_{m \times n}\{i_1 j_1, \dots, i_k j_k\}$  el conjunto de las matrices incompletas  $m \times n$  en las que se desconocen los elementos que ocupan las posiciones: fila  $i_1$  y columna  $j_1, \dots$ , fila  $i_k$  y columna  $j_k$ . Notamos que toda matriz  $m \times n$  admite:

$$\binom{mn}{1} + \binom{mn}{2} + \dots + \binom{mn}{mn} = 2^{mn} - 1$$

matrices incompletas distintas.

Es razonable convenir los siguientes resultados al operar con asterisco. Para cualquier número real  $r$ , se tiene  $r+**+r=*$ ; si  $r$  es distinto de cero,  $r**+r=*$ , y  $0**+0=0$ . Así mismo,  $**+**+**=*$ .

La suma de dos matrices de  $M_{m \times n}\{i_1 j_1, \dots, i_k j_k\}$  y el producto de una matriz de este conjunto por un escalar se definen de la misma forma que para  $M_{m \times n}$  (ver [1]) y confieren a  $M_{m \times n}\{i_1 j_1, \dots, i_k j_k\}$  la estructura de espacio vectorial sobre el cuerpo de los números reales (la misma estructura que la de las matrices  $m \times n$ ). La matriz nula de este espacio es aquella cuyos elementos diferentes de  $*$  son todos iguales a cero. Como la dimensión de  $M_{m \times n}$  es  $mn$ , resulta que la dimensión de  $M_{m \times n}\{i_1 j_1, \dots, i_k j_k\}$  es  $mn-k$ , ya que éste es el número de términos conocidos que tienen sus matrices. Para construir la base canónica de  $M_{m \times n}\{i_1 j_1, \dots, i_k j_k\}$ , tomamos la base canónica

de  $M_{m \times n}$ , sustituimos en cada matriz los elementos de las posiciones:  $i_1 j_1, \dots, i_k j_k$  por  $*$ , y eliminamos todas las matrices nulas que se hayan formado.

## 3. PRODUCTO DE MATRICES

Dadas dos matrices incompletas  $A$  y  $B$  con el número de columnas de  $A$  igual al número de filas de  $B$ , la matriz producto  $A \cdot B$  se calcula de la forma consabida (filas de  $A$  por columnas de  $B$ ) y teniendo en cuenta las operaciones con  $*$  anteriormente indicadas.

Suponemos, en lo que sigue, que las dos matrices que se multiplican carecen de un único término. Así, si  $A \in M_{m \times n}\{i_1 j_1\}$  y  $B \in M_{n \times p}\{i_2 j_2\}$ , se presentan dos casos:

1.º La matriz  $A$  no tiene ningún cero en una posición  $i_1 j_1$ , con  $i_1 \neq i_2$ , ni la matriz  $B$  en una posición  $i_2 j_2$ , con  $j_2 \neq j_1$ .

Si esto ocurre, la matriz  $A \cdot B$  tiene asteriscos en todos los elementos de la fila  $i_1$  y columna  $j_2$ , es decir, pertenece al espacio

$$\mathcal{M}_{m \times p}^*\{i_1 j_2\} = \mathcal{M}_{m \times p}\{i_1 1, \dots, i_1 p, 1 j_2, \dots, i_1 j_2, \dots, m j_2\}.$$

Notamos que a la matriz  $A \cdot B$  le faltan  $m+p-1$  términos. En particular, si  $A \in M_n\{ij\} = M_{n \times n}\{ij\}$  y no tiene ningún cero en las demás posiciones de la fila  $i$  y la columna  $j$ , entonces a la matriz  $A^2$  le faltan  $2n-1$  posiciones de las  $n^2$  que tiene, por lo que esta "no completitud" es tanto menos significativa, cuanto mayor es el orden de la matriz ( $\frac{2n-1}{n^2}$  tiende a 0, cuando  $n \rightarrow \infty$ ).

2.º Alguna de las dos matrices tiene al menos un cero en una de las posiciones excluidas en el caso anterior.

Ahora, al producirse productos del tipo 0 por  $*$ , los asteriscos no cubren todas las posiciones indicadas en el caso anterior. Más aún, si  $A \in M_{m \times n}\{ij\}$  tiene ceros en las demás posiciones de la columna  $j$  y  $B \in M_{n \times p}\{ij\}$  los tiene en las otras posiciones de la fila  $i$ , entonces  $A \cdot B \in M_{m \times p}\{ij\}$ . Por ejemplo,

$$\begin{pmatrix} * & 2 \\ 0 & -1 \\ 0 & 3 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} * & 0 & 0 \\ 1 & -2 & 4 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} * & -4 & 8 \\ -1 & 2 & -4 \\ 3 & -6 & 12 \end{pmatrix}.$$

En el caso particular de que  $A$  y  $B$  tengan ceros en la fila y columna donde está situado el asterisco, la matriz producto, también, de manera que se pueden multiplicar prescindiendo de esa fila y esa columna. Por ejemplo,

$$\begin{pmatrix} * & 0 \\ 0 & -1 \\ 0 & 3 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} * & 0 & 0 \\ 0 & -2 & 4 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} * & 0 & 0 \\ 0 & 2 & -4 \\ 0 & -6 & 12 \end{pmatrix}.$$

Llamamos matriz *totalmente incompleta*, y la denotamos con  $[*]$ , a la que tiene todos sus elementos desconocidos.

Observamos que para que el producto  $A \cdot B$  sea la matriz totalmente incompleta, es necesario que la matriz  $A$  tenga por lo menos un asterisco en cada fila o la matriz  $B$ , en cada columna. Así, si  $A \in M_{m \times n}\{i_1 j_1\}$  y  $B \in M_{n \times p}\{i_2 j_2\}$ , entonces una de las dos matrices debe ser la totalmente incompleta  $1 \times 1$ . Por ejemplo:

$$(*) \cdot (*3) = (***) = [*], \begin{pmatrix} 2 \\ * \\ 0 \end{pmatrix} \cdot (*) = (*) = [*].$$

En particular, el producto de dos matrices  $A \in M_2\{i_1 j_1\}$  y  $B \in M_2\{i_2 j_2\}$  no puede ser igual a la matriz totalmente incompleta, pero si multiplicamos  $A \cdot B$  por otra matriz  $C \in M_2\{i_3 j_3\}$ , entonces ya sí. Por ejemplo,

$$\begin{pmatrix} * & 0 \\ 1 & 2 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} * & -1 \\ 0 & 3 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} 1 & -2 \\ 4 & * \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} * & * \\ * & 5 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} 1 & -2 \\ 4 & * \end{pmatrix} = [*].$$

Puede comprobarse que el producto de matrices incompletas hereda las propiedades del producto de matrices. Así, verifica la propiedad asociativa:

$$(A \cdot B) \cdot C = A \cdot (B \cdot C),$$

y la propiedad distributiva respecto a la suma:

$$A \cdot (B + C) = A \cdot B + A \cdot C \quad (A + B) \cdot C = A \cdot C + B \cdot C$$

La matriz traspuesta del producto también satisface:  $(A \cdot B)^T = B^T \cdot A^T$ .

El producto de matrices incompletas tampoco es conmutativo, aun cuando ambas matrices estén en el mismo espacio. Por ejemplo, en  $M_2\{11\}$ :

$$\begin{pmatrix} * & 5 \\ -3 & -1 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} * & 4 \\ 1 & -2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} * & * \\ * & -10 \end{pmatrix} \neq \begin{pmatrix} * & * \\ * & 7 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} * & 4 \\ 1 & -2 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} * & 5 \\ -3 & -1 \end{pmatrix}.$$

Finalmente, el espacio  $M_n\{ij\}$ , al igual que  $M_n := M_{n \times n}$ , no tiene divisores de cero, es decir: si  $(0)$  denota la matriz nula de  $M_{n \times n}\{ij\}$ , puede ocurrir que  $A \cdot B = (0)$  sin que  $A$  ni  $B$  sean la matriz nula de  $M_n\{ij\}$ . Por ejemplo,

$$\begin{pmatrix} * & -2 \\ 1 & -3 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} * & 6 \\ -1 & 2 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} * & * \\ * & 0 \end{pmatrix} = (0).$$

¿Cómo se puede evitar que al multiplicar tres matrices incompletas vayamos a parar a la matriz totalmente incompleta? En el caso de que se conozcan o puedan conocerse valores aproximados de algunos términos desconocidos, contemplamos la posibilidad de cambiar los correspondientes asteriscos por tales aproximaciones. No planteamos sustituirlos todos, porque entonces dejaríamos de lado la no completitud que estamos abordando. Veamos, con un ejemplo, qué podemos hacer para matrices en el espacio  $M_2\{22\}$ . Ponemos una tilde tanto a los valores aproximados (para diferenciarlos de los que no lo son), como a las matrices que los contienen. Sean

$$A = \begin{pmatrix} -2 & 3 \\ 1 & * \end{pmatrix}, \quad B = \begin{pmatrix} -1 & 4 \\ 2 & * \end{pmatrix}, \quad C = \begin{pmatrix} -3 & 1 \\ -2 & * \end{pmatrix}, \quad a_{22} = \tilde{6}, \quad b_{22} = \tilde{2}, \quad c_{22} = \tilde{3}.$$

Examinamos las siguientes opciones:

- Aproximar  $a_{22} \rightarrow (\tilde{A} \cdot B) \cdot C = [*]$
- Aproximar  $b_{22} \rightarrow (A \cdot \tilde{B}) \cdot C = \begin{pmatrix} 8 & -\tilde{2} \\ * & * \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} -3 & 1 \\ -2 & * \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\tilde{20} & * \\ * & * \end{pmatrix}$
- Aproximar  $c_{22} \rightarrow (A \cdot B) \cdot \tilde{C} = [*]$
- Aproximar  $a_{22}$  y  $b_{22} \rightarrow (\tilde{A} \cdot \tilde{B}) \cdot C = \begin{pmatrix} 8 & -\tilde{2} \\ \tilde{11} & \tilde{16} \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} -3 & 1 \\ -2 & * \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\tilde{20} & * \\ -\tilde{65} & * \end{pmatrix}$
- Aproximar  $a_{22}$  y  $c_{22} \rightarrow (\tilde{A} \cdot B) \cdot \tilde{C} = [*]$
- Aproximar  $b_{22}$  y  $c_{22} \rightarrow (A \cdot \tilde{B}) \cdot \tilde{C} = \begin{pmatrix} 8 & -\tilde{2} \\ * & * \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} -3 & 1 \\ -2 & \tilde{3} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} -\tilde{20} & \tilde{2} \\ * & * \end{pmatrix}$

Observamos que, con esta estrategia, necesitamos aproximar  $b_{22}$ , y que la aproximación a mayores de  $a_{22}$  o  $c_{22}$  determina el espacio al que pertenece la matriz incompleta que se obtiene.

Superponiendo las matrices  $(\tilde{A} \cdot \tilde{B}) \cdot C$  y  $(A \cdot \tilde{B}) \cdot \tilde{C}$ , podríamos escribir (en sentido aproximado):

$$(A \cdot B) \cdot C = \begin{pmatrix} -20 & 2 \\ -65 & * \end{pmatrix}.$$

Esta matriz coincide con la que resulta de suprimir el término de la segunda fila y segunda columna en el producto  $(\tilde{A} \cdot \tilde{B}) \cdot \tilde{C}$ , de forma que si se conocieran los valores aproximados de todos los asteriscos, se multiplicarían las tres matrices con dichos valores y se convertiría la matriz obtenida en una matriz del espacio  $M_2\{22\}$ .

Podemos comprobar que este resultado es general para matrices en  $M_n\{ij\}$ , en el sentido de que para no dar con la matriz totalmente incompleta, hace falta aproximar el término  $b_{ij}$ ; en tal caso, se obtiene que el producto de las tres matrices está en  $M_{n \times n}\{ij\}$ . Si a mayores se aproxima  $a_{ij}$ , el producto está entonces en  $M_{n \times n}\{1j, \dots, nj\}$ , y si se aproxima  $b_{ij}$ , en  $M_{n \times n}\{i1, \dots, in\}$ .

Por otro lado, al calcular una potencia de una matriz incompleta, puede darse el caso de que conozcamos el valor de algún asterisco en una o varias de las matrices intermedias. De ser así, procedería sustituirlo; sobre todo, para no caer rápidamente en la matriz totalmente incompleta. Como ejemplo, supongamos que la siguiente matriz  $G$  representa la matriz de adyacencia de un grafo dirigido (ver figura 2):

$$G = \begin{pmatrix} 0 & 1 & 0 & 1 & 0 \\ 1 & 0 & 1 & 0 & 1 \\ 1 & 1 & 0 & * & 0 \\ 0 & 0 & 0 & 0 & 1 \\ 0 & 1 & 1 & 0 & 0 \end{pmatrix}.$$

Recordemos que  $g_{ij}=1$ , si existe una flecha desde el vértice  $i$  al vértice  $j$ , y  $g_{ij}=0$ , si no. Notamos que se desconoce si existe flecha desde el vértice 3 al vértice 4 (en la figura no la hemos dibujado).

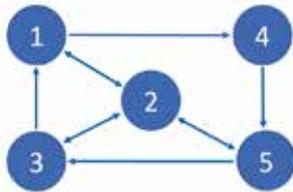


Figura 2.

Supongamos que queremos obtener  $G^3$  para saber cuántos caminos de tres aristas existen para ir de un vértice a otro, y que hay dos caminos de dos aristas para llegar al vértice 5 desde el vértice 3. Esta información permite sustituir el correspondiente asterisco en la tercera fila y quinta columna de  $G^2$ , antes de calcular la matriz  $G^3$ :

$$G^2 = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 1 & 0 & 2 \\ 1 & 3 & 1 & * & 0 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & * \\ 0 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 2 & 1 & 1 & * & 1 \end{pmatrix} \rightarrow G^3 = \begin{pmatrix} 1 & 4 & 2 & * & 0 \\ 4 & 2 & 3 & * & * \\ 2 & * & * & * & 2 \\ 2 & 1 & 1 & * & 1 \\ 2 & 4 & 2 & * & * \end{pmatrix}$$

$$G^2 = \begin{pmatrix} 1 & 0 & 1 & 0 & 2 \\ 1 & 3 & 1 & * & 0 \\ 1 & 1 & 1 & 1 & 2 \\ 0 & 1 & 1 & 0 & 0 \\ 2 & 1 & 1 & * & 1 \end{pmatrix} \rightarrow G^3 = \begin{pmatrix} 1 & 4 & 2 & * & 0 \\ 4 & 2 & 3 & * & * \\ 2 & 4 & 3 & * & 2 \\ 2 & 1 & 1 & * & 1 \\ 2 & 4 & 2 & * & * \end{pmatrix}$$

Tras la sustitución, sabemos, adicionalmente, que hay cuatro caminos de dos aristas para llegar al vértice 2 desde el vértice 3, y tres, para llegar al vértice 3 desde el mismo vértice.

Puede suceder que tengamos que multiplicar una matriz incompleta por otra que no lo sea. Retomemos, por ejemplo, el

supuesto de la Introducción. Supongamos ahora que el precio medio de una Tm de cacao durante cada trimestre del año 2021 ha sido el siguiente: 2.250 €, 2.350 €, 2.275 € y 2.200 €; el de una Tm de azúcar: 7.200 €, 7.150 €, 7.275 € y 7.225 €, y el de un Kl de leche: 500 €, 490 €, 475 € y 480 €. Recogemos estos precios en forma de matriz:

$$P = \begin{pmatrix} 2.250 & 2.350 & 2.275 & 2.200 \\ 7.200 & 7.150 & 7.275 & 7.225 \\ 500 & 490 & 475 & 480 \end{pmatrix}.$$

Como es sabido, si multiplicamos la matriz  $F$  de la Introducción por ésta, obtenemos la matriz con lo gastado por las empresas durante cada trimestre de 2021:

$$\begin{pmatrix} 15 & 9 & 6 \\ 17 & 9 & * \\ 16 & * & 5 \\ 14 & 10 & 4 \end{pmatrix} \cdot P = \begin{pmatrix} 101.550 & 102.540 & 102.450 & 100.905 \\ * & * & * & * \\ * & * & * & * \\ 105.500 & 106.360 & 106.500 & 104.970 \end{pmatrix}.$$

Así, por fijarnos en una cantidad, el término 106.500 de la matriz producto indica que la empresa de Córdoba ha gastado un total de 106.500 € durante el tercer trimestre de 2021. Por otra parte, los asteriscos de la segunda y tercera filas ponen de manifiesto que se desconocen los valores de los gastos trimestrales de las fábricas de Zaragoza y Ourense; de manera que saber las cantidades de los otros dos ingredientes que necesitan dichas fábricas (filas segunda y tercera de  $F$ ) no proporciona información sobre esos gastos.

Puede haber elementos desconocidos de una matriz que guarden ciertas relaciones entre ellos, de forma que el conocimiento de unos podría implicar el conocimiento de otros. Supongamos, por ejemplo, que las empresas A y B tienen el duopolio de la comercialización de un producto en un país, y cada mes que pasa, la empresa A retiene el 90% de sus clientes, no sabiendo qué le ocurre a la empresa B. La llamada matriz de transición  $T$  es, entonces:

$$T = \begin{pmatrix} 0.9 & * \\ 0.1 & * \end{pmatrix},$$

donde, por principio, la suma de los asteriscos debe ser igual a 1. Este requisito contradice lo acordado ( $*+*=1$ ), de forma que las excepciones impuestas por el contexto prevalecerán sobre los convenios de tipo general. Si ahora aplicamos la matriz de transición al vector cuyas componentes son las actuales cuotas de mercado, por ejemplo,  $v_1=(0.4, 0.6)$ , sabremos las cuotas de mercado de cada empresa para el próximo mes:  $v_2=T(v_1)=(*,*)$ , también con la condición:  $*+*=1$ , y a mayores, con el primer asterisco siendo un número real mayor o igual

que 0.36, y el segundo, mayor o igual que 0.04. Observamos que es inevitable caer en el vector "totalmente incompleto", pues la opción de tomar una aproximación para un asterisco de la matriz  $T$ , supondría tomarla también para el otro y renunciar, consecuentemente, al leitmotiv de la no completitud.

Para tres empresas, tomemos, por ejemplo:

$$T = \begin{pmatrix} c & c & c \\ c & c & * \\ c & c & * \end{pmatrix} \text{ y } v_1 = \begin{pmatrix} c \\ c \\ c \end{pmatrix},$$

donde  $c$  indica que se trata de un número real conocido. Ahora,  $v_2 = T(v_1) = (c, *, *)$ , con la restricción:  $* + * = 1 - c$ ; o sea, solo sabemos la cuota de mercado, al mes siguiente, de la primera empresa, por ser ésta la única de la que conocemos qué porcentaje de sus clientes emigra a las otras dos y qué porcentaje de clientes recibe de ellas (los valores  $t_{21}$ ,  $t_{22}$ ,  $t_{31}$  y  $t_{32}$  de la matriz de transición son irrelevantes).

#### 4. EL ESPACIO $M_n\{ij\}$

Es inmediato comprobar que  $(M_n\{ij\}, +)$  tiene estructura de grupo conmutativo o abeliano. Sin embargo, como el producto de matrices ni siquiera es una operación interna en  $M_n\{ij\}$ , este conjunto no tiene estructura de anillo, tal como sucede con  $M_n$ , que, con las operaciones suma y producto, es un anillo unitario (ver [2]).

Si  $M_n\{ij\} (0)$  denota el subconjunto de  $M_n\{ij\}$  formado por las matrices con ceros en los elementos de la fila  $i$  y la columna  $j$  no ocupados por el asterisco, entonces, como ya apuntamos, el producto matricial es una operación interna en  $M_n\{ij\} (0)$ . Por otra parte, este conjunto puede identificarse con  $M_{n-1}$ , sin más que suprimir esa fila y columna, de manera que  $M_n\{ij\} (0)$  también tiene estructura de anillo unitario.

Llamamos matriz *pseudo-identidad por la derecha* (resp. *pseudo-identidad por la izquierda*) para  $M_n\{ij\}$  a toda matriz que resulta de la matriz identidad de  $M_n$ , escribiendo un asterisco en la posición  $ij$  y números reales arbitrarios en la columna  $j$  (resp. fila  $i$ ); las denotamos, sin diferenciarlas, con  $I_n^+(ij)$  (resp.  $I_n^-(ij)$ ). Por ejemplo, son matrices pseudo-identidad:

$$I_3^+(11) = \begin{pmatrix} * & 0 & 0 \\ 2 & 1 & 0 \\ 5 & 0 & 1 \end{pmatrix}, \quad I_3^-(12) = \begin{pmatrix} 3 & * & -1 \\ 0 & 1 & 0 \\ 0 & 0 & 1 \end{pmatrix}.$$

Las matrices pseudo-identidad hacen la función de elementos neutros laterales para el producto de matrices, en el sentido

de que reproducen todos los términos posibles de cualquier matriz en  $M_n\{ij\}$ . Por ejemplo,

$$\begin{pmatrix} * & 3 & 1 \\ -2 & -1 & 4 \\ 0 & 2 & -3 \end{pmatrix} \cdot I_3^+(11) = \begin{pmatrix} * & * & * \\ * & -1 & 4 \\ * & 2 & -3 \end{pmatrix}$$

$$I_3^-(12) \cdot \begin{pmatrix} 5 & * & 1 \\ -2 & -1 & 4 \\ 0 & 2 & -3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} * & * & * \\ -2 & * & 4 \\ 0 & * & -3 \end{pmatrix}$$

Denotemos ahora con  $I_n^*(ij)$  la matriz de  $M_n^* \times M_n\{ij\}$  formada por todos los elementos posibles de la matriz identidad de  $M_n$ . Por ejemplo:

$$I_3^*(11) = \begin{pmatrix} * & * & * \\ * & 1 & 0 \\ * & 0 & 1 \end{pmatrix}, \quad I_4^*(32) = \begin{pmatrix} 1 & *0 & 0 \\ 0 & *0 & 0 \\ * & ** & * \\ 0 & *0 & 1 \end{pmatrix}.$$

Dada una matriz  $A$  en  $M_n\{ij\}$ , llamamos matriz *pseudo-inversa por la derecha* (resp. *pseudo-inversa por la izquierda*) de  $A$  a toda matriz  $A_+^{\dagger} \in M_n\{ij\}$  (resp.  $A_-^{\dagger} \in M_n\{ij\}$ ) tal que:  $A \cdot A_+^{\dagger} = I_n^*(ij)$  (resp.  $A_-^{\dagger} \cdot A = I_n^*(ij)$ ).

Por ejemplo, sea  $A \in M_3\{11\}$  la matriz:

$$A = \begin{pmatrix} * & 2 & -1 \\ -3 & 1 & 4 \\ 2 & -2 & -3 \end{pmatrix}.$$

Las matrices pseudo-inversas por la derecha de  $A$  se obtienen de  $A \cdot A_+^{\dagger} = I_3^*(11)$ :

$$\begin{pmatrix} * & 2 & -1 \\ -3 & 1 & 4 \\ 2 & -2 & -3 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} * & a & d \\ \circ & b & e \\ \circ & c & f \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} * & * & * \\ * & 1 & 0 \\ * & 0 & 1 \end{pmatrix},$$

donde hemos escrito  $\circ$  en las posiciones que no intervienen en las operaciones (sus valores pueden ser cualesquiera). Así, los términos de  $A_+^{\dagger}$  satisfacen los sistemas de ecuaciones:

$$\begin{cases} -3a + b + 4c = 1 \\ 2a - 2b - 3c = 0 \end{cases} \begin{cases} -3d + e + 4f = 0 \\ 2d - 2e - 3f = 1 \end{cases}$$

Claramente, si las filas segunda y tercera de la matriz  $A$  son proporcionales, estos sistemas de ecuaciones no tienen solución y la matriz  $A$  no tiene ninguna pseudo-inversa por la derecha; en cambio, no sucede lo mismo si son proporcionales la segunda y tercera columnas.

Las soluciones de los sistemas son:

$$\begin{cases} (a, b, c) = \left( \frac{5c - 2}{4}, -\frac{c + 2}{4}, c \right) \\ (d, e, f) = \left( \frac{5f - 1}{4}, -\frac{f + 3}{4}, f \right) \end{cases}$$

Así, una posible matriz pseudo-inversa por la derecha de  $A$  ( $c=2, f=1$ ) es:

$$A_{\mp}^{-1} = \begin{pmatrix} * & 2 & 1 \\ \circ & -1 & -1 \\ \circ & 2 & 1 \end{pmatrix}.$$

Análogamente, puede comprobarse que una posible pseudo-inversa por la izquierda es:

$$A^{-1} = \begin{pmatrix} * & \circ & \circ \\ 9 & -3 & 7 \\ 6 & -2 & 5 \end{pmatrix}.$$

En este contexto de las matrices incompletas, se dan circunstancias peculiares, como que dos matrices distintas pueden compartir pseudo-inversa, o que una matriz puede tener infinitas pseudo-inversas o ninguna, pero nunca una sola, a diferencia de lo que ocurre en  $M_n$ , donde si una matriz tiene inversa, es única.

Si decimos que  $A, B$  en  $M_n\{ij\}$  son semejantes cuando existe una matriz  $P$  en  $M_n\{ij\}$  tal que  $A \cdot P = P \cdot B$ , resulta que dos matrices siempre serán semejantes y, además, con infinitas matrices  $P$  cumpliendo la igualdad.

Con respecto a la diagonalización, cualquier número real es valor propio de una matriz  $A$  en  $M_n\{ij\}$ . Consecuentemente, tendremos que hablar de “pseudo-diagonalización” asociada a una elección hecha de valores propios y escribiremos:

$$A \cdot P = P \cdot D,$$

donde  $D$  es la matriz diagonal,  $P$  es la matriz que contiene los vectores propios y  $P^*$  es la matriz incompleta de los vectores propios, convenientemente tomada para que se verifique la igualdad.

Por ejemplo, sea  $A = \begin{pmatrix} 2 & 1 \\ -1 & * \end{pmatrix} \in M_n\{22\}$ . Si  $\lambda \in R$  es valor propio de  $A$  y  $(u, v)$  es vector propio de  $\lambda$ , entonces:

$$\begin{pmatrix} 2 & 1 \\ -1 & * \end{pmatrix} \begin{pmatrix} u \\ v \end{pmatrix} = \lambda \begin{pmatrix} u \\ v \end{pmatrix} \Rightarrow 2u + v = \lambda u.$$

Escojamos dos valores para  $\lambda$ ; por ejemplo:  $\lambda=3$  y  $\lambda=5$ . Si  $\lambda=3$  y  $u=1$ , la relación de arriba proporciona  $v=1$ ; si  $\lambda=5$  y  $u=1$ , entonces  $v=3$ . La pseudo-diagonalización de la matriz  $A$  es, entonces:

$$\begin{pmatrix} 2 & 1 \\ -1 & * \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ 1 & 3 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ * & * \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} 3 & 0 \\ 0 & 5 \end{pmatrix}.$$

Notamos que si se elige el valor  $\lambda=2$ , se obtiene el vector propio  $(u, 0)$ , con  $u$  arbitrario, no siendo posible una pseudo-diagonalización al no existir una base de vectores propios.

En algún caso, la matriz  $P^*$  se puede tomar en el mismo espacio que la matriz dada. Por ejemplo, sea  $A = \begin{pmatrix} 2 & * \\ 0 & 2 \end{pmatrix}$ . Ahora,  $2v = \lambda v$ . Escogemos  $\lambda=2$  y la base de vectores propios  $\{(1, 0), (1, 1)\}$ . Entonces,

$$\begin{pmatrix} 2 & * \\ 0 & 2 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} 1 & 1 \\ 0 & 1 \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} 1 & * \\ 0 & 1 \end{pmatrix} \cdot \begin{pmatrix} 2 & 0 \\ 0 & 2 \end{pmatrix}.$$

## 5. DETERMINANTES Y RANGOS

Como el cálculo del determinante de una matriz cuadrada requiere operar con todos sus términos, el valor del determinante de cualquier matriz incompleta será siempre “asterisco”.

Para obtener el rango de una matriz incompleta (número de filas o columnas linealmente independientes), deben tenerse en cuenta las filas o columnas que contienen \*. Así, por ejemplo, el rango de la matriz diagonal de orden  $n$  con asteriscos en todos los elementos de la diagonal puede ser cualquier número entero entre 0 y  $n$ . Decimos, entonces, que su rango es indeterminado. También es indeterminado el rango de la matriz totalmente incompleta (\*\*\*\*\*), pues sería 0, si todos los asteriscos fuesen iguales a 0, y 1, si no. Sean, por ejemplo:

$$A = \begin{pmatrix} * & 1 & 2 \\ 2 & 4 & 8 \\ -3 & -6 & -12 \end{pmatrix}, \quad B = \begin{pmatrix} 2 & * & 1 \\ 0 & 0 & * \\ 0 & 0 & 4 \end{pmatrix}, \quad C = \begin{pmatrix} 0 & 0 & -1 \\ 0 & 2 & 1 \\ 3 & 1 & * \end{pmatrix}.$$

El rango de la matriz  $A$  no es 3 (la tercera columna es el doble de la segunda), de manera que es 2 ó 1, según sea \*, y por tanto, indeterminado. El rango de  $B$  es 2, porque sean cuales fueren los valores de los asteriscos, la primera y segunda columnas son dependientes, y la primera y tercera, independientes. El rango de la matriz  $C$  es 3 (\* no influye).

## 6. SISTEMAS INCOMPLETOS

Los sistemas de ecuaciones lineales incompletos son aquellos en los que la matriz de coeficientes o/y el vector de términos independientes son matrices incompletas. Estos sistemas tienen solución desconocida, pero en algún caso se dispone de información acerca de la forma de la solución.

Nos fijamos en los sistemas compatibles de dos ecuaciones con dos incógnitas, que escribimos  $Ax=y$ , donde  $A$  es la matriz de los coeficientes,  $x=(x_1, x_2)$  es el vector de las incógnitas y  $y$  es el vector de los términos independientes. En virtud de las posiciones que ocupan los asteriscos, existen dos tipos de

sistemas incompletos compatibles: los que tienen solución de forma desconocida (SSFD) y los que tienen solución de forma conocida (SSFC). A continuación, examinamos los diferentes casos, excluyendo aquellos en que los asteriscos estén en toda una fila o columna de  $A$ , así como  $y = \begin{pmatrix} * \\ * \end{pmatrix}$ :

• SSFD.

La solución es:  $(x_1, x_2) = (*, *)$ . Por ejemplo:

$$A = \begin{pmatrix} 3 & 1 \\ 6 & * \end{pmatrix}, y = \begin{pmatrix} * \\ 1 \end{pmatrix}; \quad A = \begin{pmatrix} * & 1 \\ 6 & * \end{pmatrix}, y = \begin{pmatrix} * \\ 1 \end{pmatrix}; \quad A = \begin{pmatrix} * & 1 \\ * & * \end{pmatrix}, y = \begin{pmatrix} 4 \\ 1 \end{pmatrix}.$$

• SSFC.

El valor de una incógnita se puede expresar en función de la otra. Por ejemplo:

$$A = \begin{pmatrix} 3 & 1 \\ 6 & -2 \end{pmatrix}, y = \begin{pmatrix} 4 \\ * \end{pmatrix}; \quad A = \begin{pmatrix} 3 & 1 \\ * & * \end{pmatrix}, y = \begin{pmatrix} 4 \\ * \end{pmatrix}; \quad A = \begin{pmatrix} 3 & 1 \\ * & * \end{pmatrix}, y = \begin{pmatrix} 4 \\ 1 \end{pmatrix}.$$

En todos los casos, la solución tiene la forma:  $(x_1, x_2) = (*, 4 - 3x_1)$ .

De forma general, son SSFC aquellos sistemas en los que existe al menos una ecuación sin asteriscos (ni en los coeficientes de las incógnitas ni en el término independiente).

Como los determinantes de matrices incompletas no son números reales, no procede plantear la regla de Cramer para resolver sistemas incompletos. En cambio, el método de Gauss sí es adaptable, como puede verse en el siguiente ejemplo, que corresponde a un SSFC:

$$\left( \begin{array}{ccc|c} 1 & 2 & -1 & 2 \\ -1 & 1 & 2 & 7 \\ -2 & -1 & 3 & * \end{array} \right) \xrightarrow[\substack{F_2+F_1 \\ F_3-2F_1}]{\substack{F_2+F_1 \\ F_3-2F_1}} \left( \begin{array}{ccc|c} 1 & 2 & -1 & 2 \\ 0 & 3 & 1 & 9 \\ 0 & -5 & 5 & * \end{array} \right) \xrightarrow[\substack{F_3+\frac{5}{3}F_2}]{\substack{F_3+\frac{5}{3}F_2}} \left( \begin{array}{ccc|c} 1 & 2 & -1 & 2 \\ 0 & 3 & 1 & 9 \\ 0 & 0 & 20/3 & * \end{array} \right).$$

Entonces, la forma de la solución es:  $(x_1, x_2, x_3) = (-4 + 5x_3/3, 3 - x_3/3, *)$ . El orden en que se colocan las filas de la matriz ampliada no es arbitrario. Así, si permutásemos las filas segunda y tercera de la matriz del ejemplo, obtendríamos erróneamente:  $(x_1, x_2, x_3) = (2 - 2x_2 + x_3, *, *)$ .

**BIBLIOGRAFÍA**

1. Merino, L., y Santos, E. Álgebra Lineal con métodos elementales (2006). Thomson Ed. Madrid.
2. Moreno, J. M. Una introducción al Álgebra Lineal elemental (1988). Universitat Autònoma de Barcelona. Departament de Matemàtiques.

# LAS ESCLAVAS EN ROMA DESDE UNA PERSPECTIVA DE GÉNERO

Ana Vázquez Lemos

Doctora en Derecho por la Universidad de Vigo  
Abogada en Balms Abogados S.L.P.

## RESUMEN

Los esclavos son los grandes olvidados de la historia a pesar de su gran relevancia tanto desde el punto de vista de la vida cotidiana como desde el punto de vista jurídico.

Como veremos a lo largo del presente trabajo, el origen de la masa esclava era tan diverso como diversa era la sociedad romana, y por supuesto, incluía también a las mujeres.

Los esclavos no solo provenían de las guerras, sino que también provenían de la reproducción entre ellos o de la venta y el abandono si no podían demostrar su condición de hombres o mujeres libres.

La necesidad se alimentaba de la esclavitud, pero también de la ambición, de hecho, en cierta época los esclavos griegos gozaron de cierto prestigio social.

Así, habría que discernir entre los que se vendían para contar con la protección de un amo y un techo de los que se vendían para acceder a una buena posición como, por ejemplo, administradores de un noble.

El eje que vertebra esta investigación se centrará en los aspectos jurídicos y prácticos de la vida de los esclavos, causas de esclavitud, con una mención especial a las mujeres analizando las peculiaridades de esta institución para ellas desde una perspectiva de género.

**Palabras clave:** Roma, Género, Esclavas, Dominus, Ius Gentium, Ius Civile.

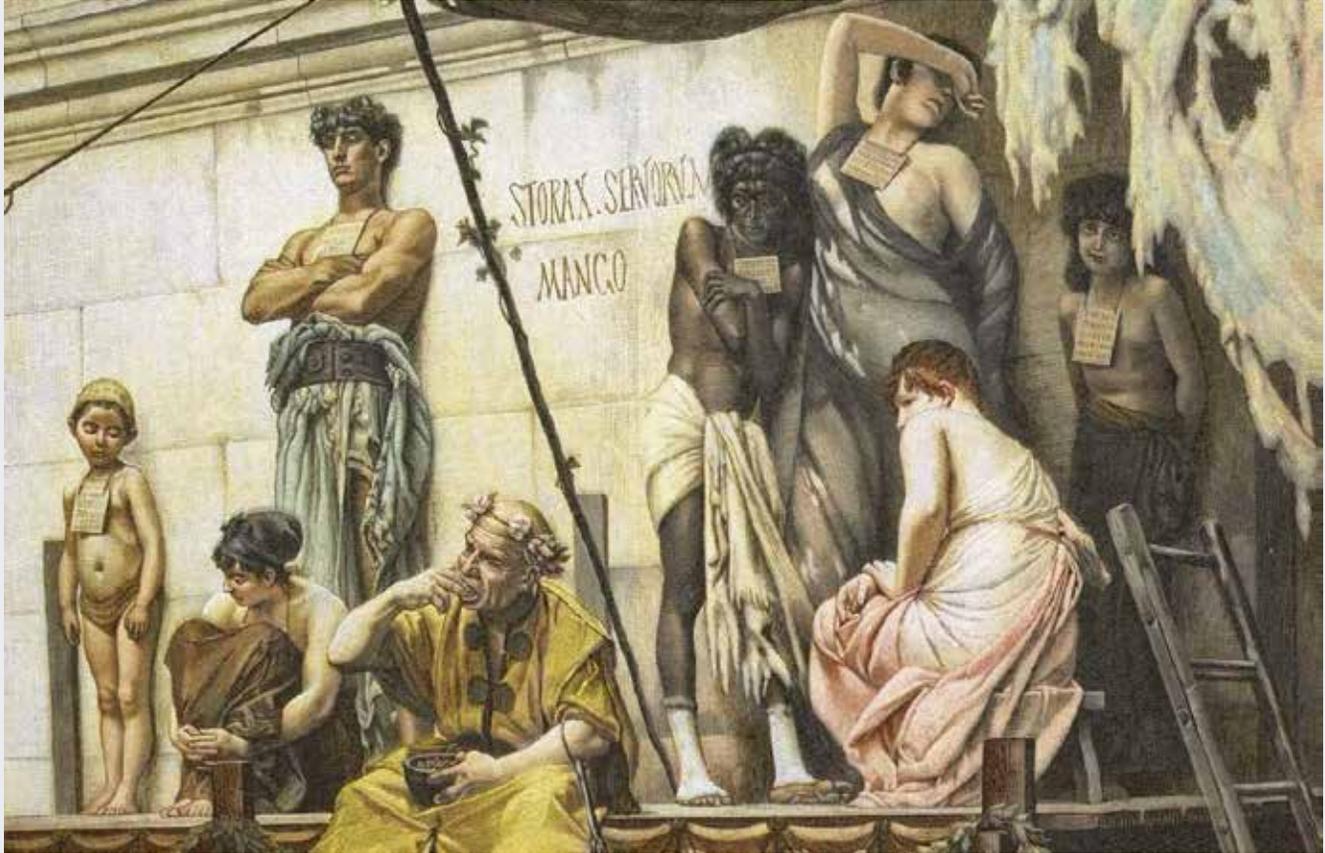
## 1. INTRODUCCIÓN

La esclavitud, esa institución que pervivió hasta hace apenas un par de siglos en lugares tan distantes como EE.UU. o La India, capaz de provocar guerras y de derrocar gobiernos ha constituido la base de la pirámide social de múltiples civilizaciones.

También era el sostén económico de familias enteras, fuente de prestigio social y en épocas pretéritas una sentencia intimidatoria para los adversarios caídos en desgracia tras una campaña de guerra.

En la Antigua Roma, los esclavos tenían una relevancia fundamental para la vida doméstica e incluso para determinar el status del *dominus*, cuantos más esclavos, mejor.

Para la sociedad romana la esclavitud constituyó uno de los pilares de su modelo económico, pero no solo eso, con el paso del tiempo terminó por convertirse en una institución social que se basaba en la relación entre el *servus* y el *dominus*. Los esclavos constituían no solo la fuerza bruta de trabajo para sus dueños, sino también un símbolo de su poder.



Jurídicamente las personas que terminaban en esta situación, o que ya habían nacido en ella, tenían para el Derecho Romano, la condición de cosa o res, al punto que se llegaron a establecer indemnizaciones para el propietario que perdiese un esclavo como consecuencia de la negligencia o de la mala fe de otro ciudadano o de otro esclavo.

Como se verá en páginas posteriores, la irrupción del cristianismo y su influencia en la nueva moral romana provocarían un cambio fundamental en la forma de entender la esclavitud y de ver a los esclavos, que a pesar de seguir siendo cosas para el Derecho, podían y debían protegerse frente a los abusos de los *domini* que sobrepasaran los límites de lo estrictamente razonable.

La esclavitud es un fenómeno complejo y la vida del esclavo podía ser más o menos penosa en función de la *pietas* de su

dueño, pudiendo dar incluso un giro radical tras su muerte, si éste decidía manumitirlo en su testamento.

Sea como fuere, lo cierto es que tal y como expresa Ulpiano en el D.50.16.40.<sup>1</sup> *servi appellatio etiam ad ancilla refertur.*

Determinar los orígenes de la esclavitud, sus causas y cuál fue el papel de la mujer dentro de esta institución constituyen los principales objetivos del presente escrito.

## 2. DESARROLLO

### Orígenes de la esclavitud romana: la jerarquía social

La sociedad romana era una sociedad fuertemente jerarquizada compuesta por distintas clases sociales. Simplificando la

<sup>1</sup> "La palabra esclavo se extiende también a la esclava."

situación, se puede afirmar que en la cúspide de la pirámide social se encontraban los patricios o terratenientes, propietarios de grandes latifundios y extensiones de tierra dedicados al cultivo, con abundante mano de obra esclava.

En el siguiente estrato se encontraban los plebeyos o la plebe que tenían sus propios negocios en los que también podían trabajar esclavos, tenían sus propios oficios e incluso formaban gremios<sup>2</sup>.

Y finalmente estarían los esclavos, carentes de todo *status civitatis* y que no tenían posición alguna dentro del Derecho Romano. Socialmente, formaban la base de la pirámide social, jurídicamente no eran sujetos de Derecho, sino objetos, estaban sometidos al poder absoluto del propietario y eran susceptibles de derechos reales y obligaciones.

Mención especial, merecen los libertos, que eran antiguos esclavos que habían sido liberados de su condición y se habían convertido en ciudadanos libres. Si bien es cierto, no tenían el mismo status ni los mismos derechos que un *ingenui*, alguien que nunca había caído en esclavitud.

En este sentido, señalan Daza Martínez y Rodríguez Ennes<sup>3</sup> que en el mundo antiguo los seres humanos se dividían en dos categorías: los individuos libres, miembros de la comunidad política de Roma o de otra comunidad jurídicamente organizada y los esclavos o *servi*, a los que el ordenamiento jurídico no reconocía personalidad jurídica alguna.

Así, según Florentino, en el D.1.5.4.1, la esclavitud es *constitutio iuris gentium qua quis domino alieno contra naturam subiicitur*, o lo que es lo mismo la esclavitud es

una institución del Derecho de gentes, por la cual alguien es sometido, contra naturaleza, al dominio del otro.

Pero hay que tener en cuenta una matización muy importante que introdujo Justiniano en sus Novelas, en concreto en la Nov.22, para ser esclavo no es *conditio sine qua non* tener dueño, es decir, existían los esclavos sin dueño o lo que es lo mismo *servi sine domino*, de tal forma que lo que determina la condición de esclavitud no es hallarse bajo la potestad de alguien, sino su destino a servir.

Finalmente, y como se ha dicho en páginas precedentes, la moral cristiana si bien mitigó la dureza la esclavitud no llegó a suprimirla. Los emperadores cristianos, como Constantino partieron de la idea de la igualdad de todos los hombres ante Dios, pero no sería hasta las *Novellae* cuando se afianzó el principio de que los hombres nacen naturalmente libres y que la condición de esclavos no es inherente a la persona.

### Causas de esclavitud

Se podía llegar a ser esclavo de distintas maneras:

- Por nacimiento (ser hijo de esclavos).
- Por ser prisionero de guerra (*Ius gentium*).
- Por exposición (abandono de un niño).
- Por condena judicial.
- Por venta.

Las causas de esclavitud se podían clasificar como de nacimiento o posteriores al nacimiento y como causas de esclavitud *del Ius Gentium* y *del Ius civile*<sup>4</sup>.

<sup>2</sup> En este sentido González Cobos Dávila, A. en las "Clases sociales hispano-romanas y sus relaciones dentro de la sociedad visigótica", en Memorias de historia antigua, Universidad de Oviedo, Servicio de publicaciones, Oviedo, 1989, pág. 172, señala que la sociedad con la que se encuentran los visigodos está dividida en clases. El grado más bajo lo ocupan los esclavos, y después de ellos los libertos. De ambos grupos unos pertenecen a los gremios artesanos y similares de la ciudad. Otros, bastante numerosos, están adscritos al mundo agrícola. Un grupo muy importante del círculo social estaba formado por empleados municipales que recibían la denominación de curiales.

<sup>3</sup> Dicen Daza Martínez, J.; Rodríguez Ennes, L.; en *Instituciones de Derecho Romano Privado*, Tirant, Valencia, 2009, págs. 47-48 que Platón y Aristóteles al describir la sociedad organizada como Estado, partían del presupuesto de que los hombres debían ser divididos en dos categorías los libres y los esclavos. Desde el punto de vista de los estoicos, autores tan relevantes como Séneca señalaban que la esclavitud no podía considerarse como fundamentada en la naturaleza humana. En cualquier caso, se negaban a concebir una sociedad que reconociera personalidad jurídica a todos los seres humanos.

<sup>4</sup> Sobre la distinción entre *Iure Gentium* y *Iure Civile* en Gayo 1,1: *Omnes populi qui legibus et moribus reguntur partim suo proprio, partim communi omnium... nam quod quis que populus ipse sibi ius constituit id ipsius proprium est vocatur que ius civile, quasi ius proprium civitatis... homines constituit... Populus itaque Romanus partim suo... partim communi omnium hominum utitur*. "Todos los pueblos que se rigen por leyes y costumbres utilizan en parte su propio Derecho y en parte el que es común a todos los hombres, de esta manera, el Derecho que un pueblo cualquiera establece para sí resulta propio del mismo y es llamado Derecho Civil, como si dijéramos el Derecho propio de aquella ciudadanía; en cambio el que la razón natural establece entre todos los hombres, ése se observa con carácter general por todos los pueblos y es llamado Derecho de gentes, es decir, como si fuera el Derecho que utiliza todo el mundo. Y así el pueblo romano utiliza en parte su propio Derecho y el que es común a todos los hombres".

A continuación pasamos a analizar cada una de ellas.

Por lo que respecta al nacimiento, en materia de esclavitud, rige el principio romano de que el hijo habido dentro de matrimonio legítimo sigue la condición del padre. Relevante es señalar que los matrimonios de los esclavos no tenían ningún tipo de validez (no eran *iusta nuptiae*) de modo que aunque el padre fuese libre, si la madre era esclava, el resultado sería el mismo, el hijo sería esclavo.

Por lo que respecta a las madres, el hijo puede nacer esclavo si la madre es esclava. El principio del favor *libertatis* permitió que el hijo naciera libre si la madre lo había sido en algún momento durante la gestación<sup>5</sup>. El motivo lo explica Gayo 1,4 *quia non debet calamitas matris ei nocere qui in utero*.

La cautividad por guerra constituye una de las principales causas de esclavitud posteriores al nacimiento. La *captivitas* era considerada por los romanos como una de las fuentes más antigua de la esclavitud.

En el mundo antiguo el prisionero de guerra se convertía en esclavo del enemigo. No solo adquirían la condición de esclavos los combatientes que habían sobrevivido a la guerra, sino también la población enemiga que no se había entregado al vencedor. La sumisión por las armas conllevaba la sumisión personal si lograban sobrevivir a la confrontación bélica.

Así Lucio Anneo Floro *“es más difícil contener una provincia que crear una nueva. De ese modo los generales fueron enviados por toda Hispania, de aquí a allá. Con más cansancio que sangre, enseñaron a la mayoría de la población salvaje (sic...) a ser esclavos”*<sup>6</sup>.

En este sentido, alguno de estos cautivos podían ser destinados a trabajos públicos, mientras que otros podían ser subastados a particulares.

Por otra parte, se pueden establecer distintas subdivisiones

o categorías de esclavos, una de las más importantes es la distinción entre esclavos públicos y privados.

Los esclavos públicos eran aquellos que pertenecían al Estado y desarrollaban trabajos públicos, como por ejemplo, el trabajo en las minas. En cambio los esclavos privados pertenecían a particulares y trabajaban en el servicio doméstico (fundamentalmente mujeres) o en el campo.

Era poco frecuente, que los cautivos que lo habían sido por caer en combate, fueran integrados en el ejército romano, a pesar de sus conocimientos bélicos.

En cualquier caso, la situación también podía darse a la inversa, es decir, la *captivitas* también podía aplicarse en contra de los ciudadanos romanos, de suerte que si un soldado romano caía en manos enemigas eran considerados *capite deminuti* y por lo tanto, esclavos.

Esta cautividad derivada del combate era considerada como una *servitus iniusta*, no conforme al *Ius civile*.

La conversión de un ciudadano romano en esclavo solo era admitido por el *Ius Gentium*, esto conllevaba que no se considerara como una situación permanente, de suerte que si el *cives romanus* conseguía escapar o decidía volver voluntariamente a territorio sujeto a la soberanía de Roma, recuperaba de pleno derecho su libertad. Pasaba a ser un libre *ingenuus* y un ciudadano romano, recuperando todos los derechos que le habían sido arrebatados con anterioridad<sup>7</sup>.

La situación la describe Gayo en 1,52-53<sup>8</sup>: *In potestate itaque sunt servi dominorum. Quae quidem potestas iuris gentium est; nam pudomnes para e que gentes animadvertere possumus domini in servos vitae necis que potestatem esse; et quodcum que per servum acquiritur, id domino acquiritur. Sed hoc tempore neque civibus Romanis nec ullis aliis hominibus qui sub imperio populi Romani sunt, licet supra modum et si ne causa in servos suos saevire.*

<sup>5</sup> Esta práctica se inició en el siglo II d.C como parte del *Ius Gentium* y posteriormente formaría parte del *Ius Civile*.

<sup>6</sup> Lavan, M. *Slaves to Rome. Paradigms of Empire in Roman Culture*, Cambridge University Press, 2013, pág. 103.

<sup>7</sup> Según Daza Martínez, J.; Rodríguez Ennes, L.; en “Instituciones (...)”, *op. cit.*; 52 este instituto se llama *postliminium iuspostliminii*.

<sup>8</sup> G.1,52-53: *“Están bajo la potestas los esclavos respecto de sus dueños. Y este poder es de Derecho de gentes, pues en todos los pueblos podemos advertir que los dueños tienen derecho de vida y muerte sobre los esclavos y todo lo que se adquiere por el esclavo es adquirido por el dueño. Pero hoy en día ni a los ciudadanos romanos ni a las demás personas que se encuentran bajo el imperio del pueblo romano se les permite maltratar a sus esclavos de forma inmoderada y sin causa”*.

Si bien es cierto, que no tardaron en surgir los problemas testamentarios relacionados con la validez de los testamentos otorgados por los romanos en situación de cautiverio. Se decidió considerar que los ciudadanos romanos que habían sido capturados por el enemigo serían considerados automáticamente como muertos<sup>9</sup>.

Estas dos causas de esclavitud serían las propias del *Ius Gentium*, pero también existían causas de esclavitud posteriores al nacimiento del *Ius Civile*.

En cuanto a estas últimas, podían darse distintas hipótesis como la venta *Trans Tiberim* de una persona por deudas, el hijo por el padre o el deudor por el acreedor. Tras la Ley *Poetelia Pairia*, aquellos que se endeudaban podían ser vendidos por sus acreedores, en virtud de la facultad que le otorgaba la *manus iniectio*.

Por otro lado, los condenados a la pena capital o a los trabajos forzados en las minas (*ad metallum*) pasaban a ser considerados esclavos sin dueño (*sine domino, servus poenae*). Eran siervos de la pena que se les había impuesto.

También, según lo dispuesto en la *Lex Claudia* del año 52 d.C., la mujer libre y ciudadana romana que vivía en una relación de concubinato con un esclavo ajeno y en contra de la voluntad de su dueño se convertía en esclava de ese mismo dueño después de haber sido advertida tres veces para que cesase esa relación (*invito et denunciante domino*).

Otros supuestos de caída en desgracia o esclavitud de un hombre inicialmente libre comprendían la negativa a registrarse en el censo, tal y como se establece en las Instituciones de Gayo (I.160) o aquellos que desertaban del servicio militar o no respondían al llamamiento de la leva pues se consideraban traidores.



En este sentido, todavía debemos mencionar la *noxae deditio* o la entrega de un ciudadano romano hecha por el *pater*, a un pueblo extranjero que lo acepta para resarcir una responsabilidad internacional.

Sobre la *noxae deditio*<sup>10</sup> señala Fernández Prieto que si un esclavo cometía un delito, la parte lesionada podía ejercitar la acción contra el *dominus* que tuviera bajo su potestad al esclavo en el momento de los hechos.

También afirma esta autora<sup>11</sup> que la situación de un esclavo autor de un ilícito penal con daño a tercero implicaba necesariamente el reconocimiento de cierta personalidad al siervo.

En tiempos pretéritos, probablemente la sanción era de carácter personal e infligida por la propia persona afectada, aunque es posible que ya antes de las XII Tablas existiera la institución de la *noxae deditio*, que como se ha dicho en párrafos precedentes también se podía aplicar a ilícitos cometidos por personas libres que se encontraban sometidas a la autoridad del *pater familias* y al caso de *pauperies*<sup>12</sup> daños provocados por el comportamiento de algunos animales propiedad de una tercera persona.

<sup>9</sup> *Ídem* nota 6. En el año 81 a.C se publicó la *Lex Cornelia*, que estableció que la sucesión testamentaria en caso de cautividad se produciría como si la muerte hubiese acontecido en el momento de su caída en manos del enemigo. Posteriormente el *beneficium legis Corneliae* se extendió a todas las sucesiones. Se trataría de una suerte de *fictio legis Corneliae*, al suponer la existencia de la muerte del causante al tiempo de caer prisionero, aunque en realidad ésta no hubiera tenido lugar de inmediato.

<sup>10</sup> Fernández Prieto, M.; en *Fundamentos Romanísticos del Derecho contemporáneo*, "El esclavo en el delito de inuriae", vol. II, Derecho de personas, p. 171 y 172. [https://www.boe.es/biblioteca\\_juridica/anuarios\\_derecho/abrir\\_pdf.php?id=ANU-R-2021-20016500178](https://www.boe.es/biblioteca_juridica/anuarios_derecho/abrir_pdf.php?id=ANU-R-2021-20016500178).

<sup>11</sup> *Ídem* nota 9.

<sup>12</sup> La acción noxal solo se aplicaba para animales cuadrúpedos y no cuadrúpedos, para los daños ocasionados por las *ferae bestiae* los ediles *curulures* concedían una acción no noxal a través del *Edictum de Feris*, en este sentido vid. Rodríguez Ennes, L.; *Estudio sobre el Edictum de Feris*, Facultad de Derecho, Servicio de Publicaciones, Madrid, 1992.

El delito de *iniuria* estaba estrechamente ligado a esta institución de la *noxae deditio*, de tal forma que en el ámbito del procedimiento formulario, la fórmula de las acciones noxales, indicaba en la *demonstratio*, como autor del hecho, al sometido a la potestad, y en la *intentio*, como obligado, al que tiene la potestad, en tanto que la *codemnatio* se interpretaba como *tanta pecuniam aut noxae deditio*, permitiendo al demandado liberarse mediante la *noxae deditio*.

En etapa justiniana, estas causas individuales de esclavitud fueron derogadas y se mantuvieron dos, el fraude cometido por un adulto mayor de veinte años, de suerte que, éste, poniéndose de acuerdo con otra persona se deja vender como esclavo para engañar al comprador y reclamar después su libertad, participando de las ganancias obtenidas con su venta.

El otro supuesto era el de la ingratitud del manumitido (*revocatio in servitute propter ingratitudinem*) para con el dueño que lo liberó, después de comunicarlo a un magistrado, o lo que es lo mismo, el liberto podía ser reducido de nuevo por su patrón a la esclavitud si era condenado por ingrato.

### La esclavitud femenina a través de las fuentes

Debemos comenzar afirmando que, el estudio de la esclavitud femenina a través de las fuentes es harto difícil. La palabra esclavo o esclavos se utiliza de forma indiferente en algunos pasajes aludiendo tanto a hombres como a mujeres.

Señala Rubiera Cancelas<sup>13</sup>, que hablar de un sistema de género dentro de la esclavitud podría resultar extraño, toda vez que los esclavos son catalogados como *res corporae* (cosas corporales).

En definitiva, donde existía plena igualdad entre hombres y mujeres esclavos era en la afirmación de que tanto hombres como mujeres constituían un activo económico importante para sus dueños.

No obstante, bien es cierto que del estudio de las fuentes podemos extrapolar algunas conclusiones que nos llevarían

a pensar que determinados aspectos de la esclavitud solo se aplicarían a las mujeres.

Las limitaciones de las fuentes quedan patentes en el uso de terminología esencialmente neutra, es decir, en el Digesto, el esclavo o los esclavos eran mencionados de tal manera que podían desempeñar trabajos de establero, pintor, naviero, tabernero, trabajador de campo y un largo etcétera, pero ¿qué nos impide pensar que alguno de estos oficios no podían ser desempeñados por mujeres?

El uso de las palabras es crucial tanto desde el punto de vista histórico como desde el punto de vista jurídico. El Digesto señala que lo dicho para el esclavo vale también para la esclava, del mismo modo que lo mencionado para el hombre, servirá de manera general para la mujer.

En cualquier caso, si la vida del esclavo era ya de por sí dura, la vida de la *mulier* esclava era doblemente dura y estaba plagada de discriminación y desventajas, tanto desde el punto de vista social, como desde el punto de vista del género.

Pongamos por ejemplo dos pasajes, uno de Ulpiano que dice en D.2,13,4,3<sup>14</sup> *sed si servus argentariam faciat- potestem enim si quidem voluntate domini fecerit, comendendum dominum edere ec perinde in eum dandu messe iudicium, ac si ipse fecisset; sed si inscio domino fecit, satis esse dominum iurare eas se rationes non habere*. Y en otro dice Calístrato en D. 2, 13, 12 (Call. 1 ed. Monit)<sup>15</sup> *feminae remota evidentur ab officio argentarii, quumea opera virilissit*.

De estos pasajes se puede inferir, que las mujeres esclavas quedaban excluidas del oficio de banquero, no por una cuestión social, no importaba su pertenencia a la clase social más baja de la sociedad romana, lo determinante era su sexo.

Las esclavas aparecerán sobre todo en el ámbito estrictamente doméstico, aunque esto no quiere decir que no trabajasen en otras tareas. Simplemente, las fuentes no permiten deducir que llevasen a cabo otros oficios pero tampoco las excluyen de forma terminante.

<sup>13</sup> Rubiera Cancelas, C.; "Las esclavas en la regulación jurídica. Algunas notas desde el Digesto" en el *Futuro del Pasado*, nº 2, Oviedo, 2011, pág. 441.

<sup>14</sup> "Pero cuando un esclavo actúa como banquero, cosa posible, supuesto de que lo hiciese con la voluntad de su dueño, ha de ser obligado éste a comunicar la cuenta y ha de darse la acción contra él como si él mismo fuera el banquero."

<sup>15</sup> "Las mujeres se considera que quedan excluidas del oficio de banquero, pues es cosa de hombres."

Nos encontramos ante un problema de visibilidad, tanto las mujeres como los hombres esclavos eran al fin y al cabo fuerza bruta, mano de obra, si las necesidades de la producción lo requerían no hay razones para pensar que una mujer esclava no pudiera trabajar en otros oficios más duros con la finalidad de obtener el máximo beneficio económico<sup>16</sup>.

En este sentido, señala Rubiera Cancelas<sup>17</sup> que a través del Digesto solo es posible afirmar tajantemente que las mujeres realizaban aquellas tareas que en los textos latinos aparecen descritas en femenino, pero se puede intuir que también realizaban otras de distinta índole aunque no aparezca mencionado explícitamente.

Así las cosas, creemos que no resulta descabellado pensar que la razón por la cual algunas tareas aparecen mencionadas en femenino, no puede ser otra que el hecho de que tradicionalmente éstas estuvieran reservadas para las mujeres, que eran las que las realizaban con carácter general, quedando los varones excluidos o relegados a un segundo plano.

En el Digesto D 33.7.5 en el legado del fundo dotado con sus pertenencias y el legado de las pertenencias encontramos una mención explícita a la mujer esclava. Aquí tras leer sobre esclavos que desempeñan labores agrícolas, de capataces, porteros, mayores, barberos o panaderos, encontramos a la esclava que cuece el pan, a las que sirven en la casa, a las que trabajan en la lana y cuidan el fuego.

*Trebatius amplius etiam pistorem, et tonsorem, qui familiae rusticae causa parati sunt putat contineri; ítem fabrum, qui villae reficiendae causa paratus sit.; et mulieres, quae panem coquant, quae que villam servant; ítem molitores, si ad usum rusticum parati sunt; ítem focariam, et villicam, si modo aliquo officio virum diuvent, ítem lanificas, quae familiam rusticam vestiunt, et quae pulmentaria rusticus coquant*<sup>18</sup>.

La labor femenina por excelencia parece que debía ser el trabajo de la lana, porque aparece mencionado explícitamente a lo largo de varios pasajes del Digesto. Se ocupaban por lo tanto, del vestuario y de las ropas que debían llevar el resto de los esclavos que trabajaban en el fundo y que se entendía, por lo tanto, que era una labor, la de la ropa, propia del género femenino, con independencia de la clase social a la que pertenecían.

Así Columela en su libro 12, *Ille De re rustica*: “En los días lluviosos o cuando los fríos o las heladas no dejaren a las mujeres emplearse al raso en los trabajos rústicos, las lanas estarán empleadas y cardadas prestas a ser trabajadas y así pueda ella dedicarse con más facilidad a esa tarea y no echársela a otras. Pues nada perjudicará que su ropa, la de los aperadores y la de los otros esclavos que tengan alguna comisión particular se haya hecho en casa, y con esto tendrá menos gravamen el padre de familia<sup>19</sup>”.

Por otro lado, al margen de las tareas del trabajo de la lana o el cuidado del fuego, otras labores propiamente femeninas eran la confección de adornos y las labores de camareras y acompañantes.

Es realmente difícil determinar que hacían exactamente las mujeres esclavas que trabajaban en el ámbito doméstico, eran más bien esclavas que no tenían asignada una labor específica.

En las fuentes del Derecho Romano, nos encontramos con esclavas que desarrollaban sus labores en una propiedad agraria, por lo tanto, y todo ello en base a suposiciones y a raíz de otras lecturas, no queda otra que llegar a la conclusión de que estas mujeres quizás se dedicaron, entre otras labores, a las transformación de alimentos, al mantenimiento y a trabajos de agricultura y ganadería.

En cualquier caso, y a pesar de la igualdad en la calificación

<sup>16</sup> Martínez López, C.; “Las relaciones de género en las unidades campesinas domésticas de la Roma Antigua en Vivir en femenino. Estudio de las mujeres en la antigüedad, Universitat de Barcelona, Barcelona, 2002, págs. 66.97.

<sup>17</sup> Rubiera Cancelas, C.; “Las esclavas (...)”, op.cit.; 445.

<sup>18</sup> Además opina Trebacio, que también se comprenden el panadero, y el barbero que están destinados para el servicio de los esclavos campesinos, asimismo el operario que está destinado para reparar la casa de campo y las mujeres que cuezan el pan, y las que presten servicios en la casa de campo, también los molineros, si están destinados al servicio del campo, igualmente la que cuida del fuego, y la mujer del granjero, si en algún servicio le ayuda al marido, y también las trabajadoras de lana que visten a los esclavos campesinos, y las que cuecen la comida para los campesinos.

<sup>19</sup> Vid. Álvarez de Sotomayor y Rubio, J. M.; *Los doce libros de agricultura que escribió en Latín Lucio Junio Moderato Columela, Los Doce Libros Compilados*, Tomos I y II, Imprenta, D. Miguel de Burgos, Madrid, 1824 Libro duodécimo, III.



jurídica entre hombres y mujeres esclavos, podemos inferir, que en tanto los hombres tenían asignadas tareas específicas y de fuerza bruta, las mujeres a menudo parecían ocupadas en labores distintas sin llegar a concretar alguna en particular. Es decir, los hombres podían dedicarse a una sola cosa, las mujeres a muchas.

En definitiva, tal y como sucede a día de hoy, aunque cada vez menos, existía en la Antigua Roma, una división sexual del trabajo en la que las mujeres esclavas se dedicaban a las tareas del hogar, como podía dedicarse también una mujer libre, aunque con *status* jurídicos distintos.

### La maternidad y la fertilidad para las esclavas

En páginas precedentes, hemos hecho referencia a las causas de esclavitud, siendo una de ellas el nacimiento. Se podía nacer esclavo.

Resulta evidente que la maternidad está íntimamente ligada al tema que nos ocupa, por cuanto estamos hablando de mujeres, mujeres que no eran libres y que, tal y como señala Rubiera Cancelas<sup>20</sup>, podía considerarse que llevaban a cabo una doble labor en la sociedad romana, una labor eminentemente productiva, y otra reproductiva, el célebre *partus ancillae*.

Partiendo de la base de que los esclavos eran cosas para el Derecho, el valor del cuerpo de un esclavo era un activo económico en sí mismo, directamente ligado a su capacidad para el trabajo y a su estado de salud.

En el caso de las mujeres, esta cuestión cobraba una importancia esencial para determinar su valor económico, su capacidad reproductiva estaba íntimamente relacionada con su valía desde el punto de vista del dueño.

Como ya se ha dicho, una de las principales fuentes de esclavitud era la procreación, los hijos de los esclavos. Desde la perspectiva de los roles de género, la mayor parte de las menciones a las mujeres en las fuentes del Derecho están relacionadas con su descendencia.

Teniendo en cuenta que el nacimiento de niños en el seno de una familia esclava incrementaba el patrimonio del dueño, consecuencia lógica fue el fomento del *contubernium* que no era otra cosa que la única forma de unión válida admitida para los esclavos, puesto que estos no tenían derecho a contraer matrimonio.

La fecundidad era un valor añadido a la hora de concertar la compraventa de una mujer, así se refleja en el Digesto, en concreto en pasajes como D.19.1.21<sup>21</sup> *si sterilis ancillasit, cuius partis venit, vel maior quinquaginta, quum id emto ignoraverit, ex empto tenetur venditor*.

<sup>20</sup> RUBIERA CANCELAS, C.; "Las esclavas (...)", op.cit.:447

<sup>21</sup> "Si resulta estéril aquella esclava de la que se vende el parto, o mayor de cincuenta años, y el comprador lo hubiese ignorado, el vendedor queda obligado por la acción de compra".

<sup>22</sup> "Se pregunta si es enferma la esclava que siempre da a luz a criaturas muertas, y Sabino dice que si es por defecto de la vulva, es enferma. Si se vendiese una esclava embarazada, admiten todos que está sana, pues la primera y principal función de la mujer es aceptar y preservar la concepción. Asimismo en el puerperio se considera sana a la mujer, siempre que nada extraño le acontezca, que le provoque una enfermedad corporal. Respecto a la esclava estéril dice Celio que Trebacio distingue si es estéril por naturaleza y entonces es sana y si lo es por defecto del cuerpo, entonces no."

Se establece aquí, una compensación económica para el comprador que hubiese adquirido una esclava que por su infertilidad o su madurez había sido incapaz de perpetuar el sistema esclavo.

En esta línea también D.21,1,14 (Ulp., 1 ed, Aed. Curul)<sup>22</sup> *quaeritur de ea muliere, quae semper mortuos parit, an morbosa sit; et sit Sabinus si vulvae vitio hoc, contigiunt, morbosam esse. Puerperam quoque sanam esse, si modo nihil extrin secus accidit, quod corpus eius in aliquam valetudinem immiteret. De sterili Caelius distinguere Trebatium dicit, ut, si natura sterilissit, sana sit, si vitio corporis, contra.*

En este pasaje, en relación con el anterior, se condiciona el valor de la mujer a su fertilidad y a su estado de salud general, al tiempo que se señala que la principal función de la mujer es preservar la concepción. Función ésta, que podemos entender que era compartida tanto por mujeres esclavas como por mujeres libres.

Por otro lado, en D. 21.1.15 (Paul. 11. Sab)<sup>23</sup> *Quae bis in mense purgatur, sana non est; ítem quae non purgatur, nisi per aetatem accidit.* Aquí se hace referencia a la menstruación como síntoma de salud, de nuevo, la capacidad reproductiva de la mujer esclava era fundamental.

Y por último también según D. 21.14.7 (Ulp. 1 ed, Aed Curul)<sup>24</sup> *muliere mita marctam, ut mulier fieri non possit, sanam non videri constant,* la mujer tiene que ser apta para ser madre.

Se están protegiendo, con estos pasajes, los intereses económicos del poseedor de la esclava, surgen así cuestiones entre los juristas clásicos acerca de si es libre el hijo de una mujer esclava, que en algún momento de su vida fue libre o el de la mujer que habiendo sido esclava da a luz a un hijo como mujer libre o que pasa con la mujer que antes de ser manumitida tiene un hijo.

La posesión de la descendencia de las mujeres en situación de esclavitud fue un tema altamente controvertido y debatido en el Digesto, al punto de que fue celeberrimo el debate de si

el hijo era o no un “fruto”, discusión que se dio por terminada cuando los juristas estipularon que una mujer esclava no era una cosa fructífera y por lo tanto, el *partus ancillae* era propiedad del *dominus*.

Realmente lo que importaba era el hijo de la esclava, no la mujer en sí, volvemos a la consideración de los esclavos como cosas o *res* para el Derecho y a la distinción entre sexos, de suerte que los hombres esclavos tenían determinada su valía o beneficio económico en función de su capacidad para el trabajo, en cambio para las mujeres, era fundamental ser fértiles para poder perpetuar el sistema esclavista e incrementar el patrimonio de su señor.

### 3. CONCLUSIONES

De todo lo expuesto en páginas precedentes, podemos concluir que la estructura piramidal situaba en la cúspide a los patricios y en la base a los esclavos. Estas personas que no eran consideradas como tal para el Derecho, tenían la consideración a efectos legales de “cosa”, no eran sujetos de Derecho, ni siquiera de los más elementales.

No podían contraer matrimonio civil válido y sus hijos pasaban a integrar el patrimonio de su señor, tampoco podían ejercer el comercio.

Por otro lado, existía un sesgo de género dentro de la masa esclava, toda vez que determinados oficios eran realizados por los hombres, en tanto que determinadas tareas estaban reservadas para las mujeres.

La capacidad de trabajo y la especialización en determinados oficios de un hombre esclavo determinaba su valía desde el punto de vista económico, en cambio para las mujeres esclavas lo fundamental era la fertilidad y la maternidad.

Como se ha dicho en párrafos precedentes, el fruto del parto de una esclava quedaba integrado dentro del patrimonio de su dueño, al punto que para los juristas romanos tenían más

<sup>23</sup> “La que menstrúa dos veces al mes no es sana, como tampoco la que no menstrúa, salvo que esto se deba a la edad.”

<sup>24</sup> “Tampoco se considera sana a la mujer tan estrecha de pelvis que no puede ser madre.”

importancia los hijos de las esclavas como activo económico, que las propias mujeres.

En cualquier caso, no se pueden extraer grandes revelaciones acerca del trabajo de las mujeres esclavas más allá de que se dedicaban a labores domésticas.

Las fuentes relegan el trabajo de estas mujeres a un segundo plano y no pocas veces utilizan el masculino neutro para referirse a ellas, más teniendo en cuenta que lo que se aplicaba al hombre esclavo, era aplicable también a la mujer, salvo las evidentes diferencias por razón de sexo que existían entre unos y otros y que los hacían objeto de un trato distinto desde el punto de vista subjetivo.

La decadencia de esta institución se produjo paulatinamente a partir de la crisis romana del siglo III d.C. Los esclavos habían surgido en Derecho romano porque éste originariamente era un derecho personalista, esto es, que se aplicaba al ciudadano romano. Y el que no era ciudadano romano podía ser o bien esclavo, o bien extranjero (*peregrinus*). Pero una vez que el Derecho romano se aplicó como derecho territorial, esto es, como un ordenamiento jurídico que se aplicaba a todo el territorio que abarcaba el imperio romano, y esto sucedió a partir de la *Constitutio Antoniana* de Caracalla del año 212 d. C., la esclavitud perdió su significado.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Álvarez de Sotomayor y Rubio, J. M. *Los doce libros de agricultura que escribió en Latín Lucio Junio Moderato Columela, Los Doce Libros Compilados*, Tomos I y II, Imprenta, D. Miguel de Burgos, Madrid, 1824.
2. Betancourt, F.; *Derecho Romano Clásico*, Publicaciones de la Universidad de Sevilla, Sevilla, 2007.
3. Bradley, K.; *Esclavitud y Sociedad en Roma*, Península, Barcelona, 1998.
4. Carbó García, J. R. *Esclavitud y Diplomacia en la Carta LXXIV de Plinio el Joven ¿Sumisión o resistencia?* Estudios de Historia Antigua, Universidad de Salamanca, Salamanca, 2007.
5. Daza Martínez, J.; Rodríguez Ennes, L. En *Instituciones de Derecho Romano Privado*, Tirant, Valencia, 2009.
6. D'Ors, A.; Hernández de Tejero, F.; Fuenteseca, P.; García-Garrido, Burillo, J. *Digestum: el Digesto de Justiniano*, Aranzadi, Pamplona, 1975.
7. Fernández de Buján, A. *Derecho Privado Romano*, Iustel, Madrid, 2009.
8. Fernández Prieto, M. En *Fundamentos Romanísticos del Derecho contemporáneo*, "El esclavo en el delito de *inuriae*", Anuario de Derecho, León, 1997.
9. García del Corral, I. *Cuerpo de Derecho Civil Romano*, Jaime Molinas Editor, Barcelona, 1889.
10. González Cobos Dávila, A. En las "Clases sociales hispano-romanas y sus relaciones dentro de la sociedad visigótica", en *Memorias de historia antigua*, Universidad de Oviedo, Servicio de publicaciones, Oviedo, 1989.
11. Hernández-Tejero, F. (Coord.). Trad. Abellán Velasco, Arias Bonet, J. A.; Iglesias Redondo, J.; Roset Esteve, J.; *Instituciones de Gayo*, Marcial Pons, Madrid, 1990.
12. LAVAN, M. *Slaves to Rome. Paradigms of Empire in Roman Culture*, Cambridge University Press, 2013.
13. López Barja de Quiroga, L.; *Historia de la manumisión en Roma: de los orígenes a los Severos*, Universidad Complutense de Madrid, Madrid, 2007.
14. Martínez López, C.; "Las relaciones de género en las unidades campesinas domésticas de la Roma Antigua en *Vivir en femenino. Estudio de las mujeres en la antigüedad*", Universitat de Barcelona, Barcelona, 2002.
15. Miquel, J. *Derecho Privado Romano*, Marcial Pons, Madrid, 1992.
16. Montañana Casaní, A. *Situación Jurídica de los hijos de los cautivos de guerra*, Universitat Jaume I, Castellón, 1994.
17. Rabinowitz, J. *Manumission of Slaves in Roman Law and Oriental Law*, *Journal of Near Eastern Studies*, Vol.19, nº 1, University of Chicago, 1960.
18. Rodríguez Ennes, L. *Estudio sobre el Edictum de Feris*, Facultad de Derecho, Servicio de Publicaciones, Madrid, 1992.
19. Rubiera Cancelas, C.; *La esclavitud en la sociedad romana antigua*, Guillermo Escolar Editor, Madrid, 2019.
20. Rubiera Cancelas, C. *La esclavitud femenina en la Roma Antigua. Famulae, ancillae et servae*, Grupo Deméter, Editorial Trabe, Oviedo, 2014.
21. Rubiera Cancelas, C. "Las esclavas en la regulación jurídica. Algunas notas desde el Digesto" en el *Futuro del Pasado*, nº 2, Oviedo, 2011.

