

La medicina desde la perspectiva evolutiva

FERNANDO GOMOLLÓN

IIS Aragón. Hospital Clínico Universitario Lozano Blesa. Zaragoza. España. CIBEREHD.



Ilustración: Roger Ballabrera

Puntos clave

- La teoría de la evolución es absolutamente clave para entender la biología y, por lo tanto, la medicina.
- Lamentablemente, una enseñanza reglada de la biología evolutiva ha estado ausente de los planes de estudio en muchos centros y países.
- La teoría de la evolución permite comprender desde los macrofenómenos, en cuanto a la especie y a través de generaciones, hasta los microfenómenos, como la progresión de un cáncer individual.
- La aplicación de la medicina evolutiva permitirá diseñar estrategias de salud pública y salud colectiva con mayor probabilidad de éxito a largo plazo.
- La biología evolutiva debe integrarse en los planes de estudio desde la enseñanza primaria hasta la universitaria, muy especialmente en medicina.

Teoría de la evolución y medicina: todavía demasiado separadas

Cuando en 1859 Charles Darwin finalmente publicó su libro *The Origin of Species, by means of natural selection. The preservation of favoured races in the struggle for life*¹, la primera edición, de 1.250 ejemplares, se agotó en un solo día. En realidad, Darwin sabía que Wallace había desarrollado ideas muy similares, y ya había difundido sus conceptos fundamentales entre los científicos ingleses de la época. El concepto de «selección natural», como explicación fundamental de la evolución, era tan innovador y revolucionario que despertó una gran expectación y controversia². Al principio las discusiones se centraron en el ámbito científico, pero muy poco tiempo después se extendieron a toda la sociedad: ninguna otra teoría científica ha provocado y provoca un debate social tan intenso y permanente. Además, diversos grupos sociales, especialmente de inspiración religiosa, han conseguido dificultar la penetración de la biología evolutiva en la enseñanza y en el saber colectivo. El éxito de la falsa ciencia y del creacionismo se mantiene de forma sorprendente en los países más desarrollados culturalmente del planeta incluso hasta hoy mismo³. Por ejemplo, en muchas escuelas de Estados Unidos no se enseña biología evolutiva, básicamente porque los profesores de «biología» son, en un gran porcentaje, creacionistas⁴.

Por supuesto, la teoría de Darwin y Wallace no se desarrolló por generación espontánea. Las ideas de su abuelo (Erasmus Darwin) ya eran preevolucionistas; sus observaciones y experimentos directos sobre la selección de animales y plantas en las granjas; el extraordinario viaje en el HMS Beagle; la lectura del ensayo de Malthus sobre las poblaciones⁵; las ideas de Lyell, Lamarck y Huxley, y las conversaciones con Wallace son sólo algunos de los factores que llevaron a Charles Darwin a alcanzar, tras un prolongado proceso de reflexión, la idea que más influencia ha tenido en el desarrollo de la biología: la selección natural⁶. Resulta muy llamativo que Darwin y Wallace fueran capaces de desarrollar un concepto tan elaborado sin ningún conocimiento de genética, y más sorprendente aún, cómo los avances en genética y biología molecular no hacen sino matizar y desarrollar, a lo largo del tiempo, las teorías de Darwin y Wallace, que conservan sus fundamentos prácticamente indemnes⁷. No es mi objetivo en este breve artículo revisar la teoría de la evolución, para lo que remito a los lectores directamente a Darwin¹ o, si desean un análisis más actual, a un excelente texto reciente de referencia⁸, sino, más bien, transmitir una idea fundamental: una medicina científica no es comprensible, ni posible, sin un conocimiento adecuado de biología evolutiva. Lamentablemente, los programas de formación médica no incluyen de forma sistemática el estudio de la biología evolutiva. Desde mi perspectiva personal, he observado a lo largo del tiempo que la formación que recibí en la enseñanza secundaria, en la universidad y en el hospital tuvo grandes carencias. Entre ellas, la más importante fue, sin duda, no prestar la debida atención a la biología evolutiva. Puedo asegurar que nada ha sido más revelador para mí que descubrir, gracias,

sobre todo, a Jared Diamond^{9,10}, Stephen J Gould⁷, Richard Dawkins¹¹ y Ernst Mayr⁶, los fundamentos de la teoría de la evolución, que en realidad están ya contenidos en la obra *princeps*¹. Muchísimas observaciones clínicas del día a día, aparentemente incomprensibles, se tornan completamente lógicas desde una perspectiva evolutiva. Por ejemplo, un concepto simple: no es nada sorprendente que cuando actuamos sobre un solo punto del sistema inmunitario, la respuesta sea muy diferente según el individuo. Si el sistema inmunitario no tuviera variabilidad, la especie se extinguiría con gran rapidez. La variabilidad (biodiversidad) es otro concepto esencial en la evolución. Resulta curioso que la medicina haya tardado tanto en apreciar la importancia de la evolución, y que sólo en los últimos años la aparición de algunos libros, ahora ya en su segunda edición, como el de Stearns y Koella¹²; Trevathan, Smith y McKenna¹³, o el de Tessa Pollard¹⁴; otros textos, algunos *symposia*, y editoriales en las principales revistas científicas han puesto el tema de actualidad¹⁵. Se puede observar en la bibliografía que, no obstante, la difusión de este tema se lleva a cabo en revistas científicas generales mucho más a menudo que en las revistas profesionales médicas: la evolución no ha penetrado todavía en la medicina.

En (casi) todas las defensas de tesis doctorales hay una pregunta que se repite: ¿y de práctico qué? Asumiendo que una perspectiva evolutiva nos proporcione una mejor comprensión de los fenómenos que observamos, surge una pregunta: ¿realmente ello nos puede llevar a una mejor medicina, a una medicina más efectiva? Desde mi punto de vista, la respuesta no se queda sólo en un rotundo sí. Creo que el punto de vista evolutivo es indispensable para el avance de la medicina y necesario para acercarnos a la comprensión de los complejos fenómenos biológicos y ecológicos que observamos todos los días. Veamos por qué.

La evolución no es un concepto paleontológico: importa en el día a día, en el minuto a minuto

Uno de los errores más comunes es pensar que los cambios evolutivos sólo tienen importancia en escalas temporales grandes: que requieren miles de generaciones para ser perceptibles, y que, por lo tanto, desde un punto de vista médico práctico no resulta práctico conocer a fondo estos mecanismos. Este tipo de razonamiento se basa en tres errores previos muy comunes. En primer lugar, se asume que los cambios evolutivos se fundan siempre en la selección de caracteres genéticos, como si estos fenómenos se produjeran aislados de los factores ambientales: craso error, puesto que un fenotipo determinado es siempre resultado de la interacción entre ambos tipos de factores, y los ambientales pueden cambiar a gran velocidad, como se puede observar con los cambios que produce el ser humano, por ejemplo. En segundo lugar, ajustamos nuestros razonamientos a la

perspectiva temporal humana, pero una nueva generación de bacterias requiere sólo 20 minutos en muchas especies (lo que ha permitido demostrar empíricamente en el laboratorio la teoría de la evolución)¹⁶. Y en tercer lugar, se olvida que las especies no evolucionan aisladamente, sino que coevolucionan en un medio ecológico en el que los cambios en unos seres vivos afectan ineludiblemente a otros seres vivos, y los cambios evolutivos influyen en los cambios ecológicos y a la inversa¹⁷. Cuando se observan las diferentes realidades desde una perspectiva evolutiva, se pueden analizar de forma nueva fenómenos como el estrés, la eclampsia, la obesidad, el sueño, los trastornos psiquiátricos, las adicciones, la adaptación a la altura o el cáncer, por ejemplo¹³. En realidad, la biología y la medicina en su conjunto son totalmente diferentes cuando se aplica la perspectiva evolutiva. Citaremos como ejemplo un fenómeno curioso y llamativo: los genes del sistema mayor de histocompatibilidad (MHC) tienen relación con genes olfativos que pueden determinar la elección de la pareja. La influencia en el éxito evolutivo determinada por estos genes depende críticamente de su extraordinaria variabilidad y, de hecho, son genes con una enorme cantidad de polimorfismos. Su influencia en la elección de la pareja favorece una variabilidad mayor: compartir determinantes diferentes facilitaría la relación¹², algo que sólo encuentra explicación lógica desde una perspectiva evolutiva.

Cambios ambientales, evolución y enfermedad

Algunos fenómenos ambientales son muy potentes en su efecto en la selección, y sus consecuencias pueden apreciarse claramente usando escalas históricas. Así, ya hemos citado las observaciones de Diamond sobre el origen de las enfermedades infecciosas que más recientemente han influido en la humanidad¹⁰. Los dos ejemplos mejor conocidos y difundidos por el efecto selectivo que puede tener en las poblaciones humanas son la tolerancia a la lactosa y la resistencia a la malaria: los genes que facilitan la tolerancia a la lactosa confieren una gran ventaja evolutiva en las poblaciones de ganaderos, como puede observarse por la gran diversidad de la distribución de la intolerancia a la lactosa en el continente africano¹⁸, y la drepanocitosis protege de la malaria de forma suficiente para que una enfermedad pueda suponer una ventaja evolutiva, siendo esta una observación ya antigua¹⁹. Estaríamos hablando en ambos casos de algunos miles de años, pero hoy en día observamos cambios epidemiológicos todavía mucho más rápidos. Así, no es imposible que la altísima incidencia de artritis reumatoide en el siglo xx haya tenido relación con una selección poblacional inducida por la tuberculosis en el siglo xix²⁰: cada vez más estudios confirman que algunos genes relacionados con la defensa frente a la tuberculosis podrían estar relacionados con varias de las enfermedades inmunológicas comunes en la segunda mitad del siglo xx y el siglo xxi. Es muy posible que estos mismos cambios genéticos, combinados con otras

modificaciones ambientales que influyen poderosamente en la microbiota intestinal (como la refrigeración de los alimentos), estén tras la incidencia de la enfermedad de Crohn²¹. También es muy probable que la epidemia de obesidad y diabetes mellitus tenga su sustrato en la rapidez de un cambio ambiental: la gran disponibilidad de calorías por persona. Debemos tener en cuenta que este fenómeno es evolutivamente muy reciente puesto que durante milenios el acceso a la comida era muy aleatorio y ocasional. La selección natural ha favorecido la capacidad de acumular reservas en forma de grasa corporal para los tiempos de escasez²². Pero estos cambios no afectarán a todas las zonas geográficas por igual. Es bastante posible que los cambios graduales, como los que han tenido lugar en Europa durante centurias, tengan consecuencias muy diferentes que los cambios bruscos que se han producido en sólo unos decenios en los países emergentes, con tasas de crecimiento que superan los dos dígitos: la diabetes mellitus es un problema endémico de enorme gravedad en China²³. Y una de las razones del aumento de la incidencia del cáncer de mama es el drástico cambio en los ciclos reproductivos de la mujer en el mundo moderno, con una exposición muy aumentada a concentraciones muy altas de estrógenos durante años¹⁴. Son estos sólo algunos ejemplos de cambios relacionados con el ambiente que producen una presión adaptativa muy intensa sobre genes sujetos a selección, y las enfermedades citadas serían, desde un punto de vista evolutivo, los esperados fenómenos de inadaptación transitorios mientras la especie se adapta al ambiente.

Utilidad directa de la medicina evolutiva

La comprensión de los fenómenos evolutivos es más clave ahora que nunca porque en los últimos decenios la especie humana ha desarrollado herramientas muy poderosas, que modifican el medio ambiente de forma rápida y radical. Además de los cambios generales⁹ relacionados sucesivamente con la agricultura, la urbanización, la deforestación, la industrialización y la globalización²⁴, las medidas de salud pública (el alcantarillado y la higiene; las vacunaciones) o las intervenciones terapéuticas directas (como el uso de antibióticos) tienen, sin duda, consecuencias directas en el patrón de enfermedades al que nos enfrentamos en la actualidad y que, sobre todo, nos enfrentaremos en el futuro. Quizá el punto más claro para citar como ejemplo es el de las resistencias bacterianas a los antibióticos. Los cambios evolutivos pueden observarse con inusitada rapidez cuando se aplican nuevos métodos terapéuticos, como se ha demostrado recientemente con una bacteria de tanta importancia patógena como el neumococo²⁵, y la vida media útil de los nuevos antibióticos se está acortando peligrosamente. Cualquier clínico con mediana experiencia debería haberse sorprendido por la impresionante capacidad adaptativa de las bacterias. Para tener éxito a medio y largo plazo, las políticas antibióticas

tendrán que diseñarse con un conocimiento profundo de la evolución previsible de las bacterias ante semejante presión adaptativa.

Algunas decisiones clínicas pueden ser arriesgadas si sólo se tiene en cuenta la perspectiva individual y no la colectiva. Así, tal vez pueda demostrarse que erradicar *Helicobacter pylori* del estómago de una persona concreta con dispepsia funcional es coste-efectivo, a pesar de la escasa ganancia terapéutica demostrada, pero si esa especie cohabita y coevoluciona con los homínidos desde hace millones de años: ¿no es probable que eliminar la infección se siga de efectos negativos?, ¿no podría ocurrir que parte de la epidemia de obesidad que vivimos sea consecuencia de un desequilibrio en mecanismos en parte controlados por *H. pylori*? ¿No sería posible, también, que parte de la verdadera epidemia de asma y alergia se debiera a la desaparición de *H. pylori* del estómago de muchas personas?²⁶. En este contexto, resulta cuando menos curioso observar que, probablemente, la esofagitis por reflujo sea en realidad una enfermedad inflamatoria muy ligada a la obesidad o el sobrepeso, aunque requiera como cofactor del ácido gástrico²⁷. Una visión ecológica y evolutiva permite contemplar las interrelaciones entre la microbiota y el ser humano no sólo como inevitables, complejas o ligadas a la posibilidad de enfermedad, sino también como una relación de mutuo beneficio cuyo conocimiento más profundo puede ayudarnos a conocer, prevenir y tratar mejor las enfermedades²⁸. Nos queda mucho por aprender de *H. pylori* antes de recomendar su erradicación general.

Por otra parte, el cáncer (los cánceres) es la enfermedad cuyos cambios han sido más importantes en los países desarrollados en los últimos decenios. No es posible comprender este fenómeno global sin una explicación evolutiva ligada a cambios ambientales y al cambio en la duración de la vida del ser humano medio. Un cambio, el de la duración media de la vida, que liga la evolución biológica y la evolución cultural de una forma muy característica de *Homo sapiens*. Pero el propio fenómeno biológico del cáncer resultaría inexplicable sin atender a mecanismos evolutivos, y el diseño de tratamientos efectivos en el futuro requerirá, sin duda, de un mayor conocimiento de los fenómenos evolutivos dentro del propio tumor. Algunos estudios recientes proporcionan información muy valiosa sobre los modelos evolutivos de los tumores y su expansión en el organismo, como en el caso del cáncer de páncreas: sin duda constituirán la base de unas nuevas aproximaciones terapéuticas a un tipo tan complejo de tumor²⁹.

Necesitamos aprender biología evolutiva

No es posible otra cosa en un breve artículo que despertar el interés del lector por un conocimiento más profundo. Estoy plenamente convencido de que la biología evolutiva debe integrarse en los planes de estudios desde la enseñanza primaria, y que un conocimiento

avanzado de la disciplina debería formar parte en el futuro de la formación médica³⁰. Pero no sólo de la formación médica: la biología evolutiva proporciona modelos que contribuyen a explicar los cambios en el lenguaje, los cambios políticos, los cambios sociales y los cambios culturales. Y es más que probable que los cambios culturales influyan también sobre los procesos evolutivos. Richard Dawkins propuso denominar «meme» a una unidad de información transmitida por el lenguaje, cuyo valor teórico sería similar al de «gen» en biología. Los análisis matemáticos demuestran que la indicación de Dawkins no es, en absoluto, descabellada. Podría ocurrir incluso que el lenguaje fuera un sistema replicador que, al transmitir la información de generación en generación, tuviera más potencia que los genes³¹.

La teoría de la evolución es, sin duda, la esencia de la biología, y tratar de avanzar en la comprensión de los mecanismos evolutivos no sólo es una obligación, es algo maravilloso y apasionante que nos permite redescubrir el mundo que nos rodea y nos debería enseñar a no estropearlo³². Quizá nuestro principio médico *primum non nocere* tendrá su máxima expresión sólo cuando hayamos integrado el neodarwinismo en nuestras mentes, y sería bueno que el mismo principio fuera una máxima de nuestra sociedad y nuestros políticos.

Bibliografía



● Importante ●● Muy importante

- Darwin C. *The origin of species*. London: John Murray; 1859.
- Pardos F, editor. La teoría de la evolución de las especies. Madrid: Crítica; 2009.
- Curry A. Creationist belief persist in Europe. *Science*. 2009;323:1159.
- Berkman MB, Plutzer E. Defeating creationism in the courtroom, but not in the classroom. *Science*. 2011;331:404-5.
- Malthus T. An Essay on the Principles of Population, as it affects the future improvement of society with remarks on the speculations of Mr Dodwidge, Mr Condorcet and other writers. London; 1798.
- Mayr E. Por qué es única la biología. Consideraciones sobre la autonomía de una disciplina científica. Buenos Aires: Katz; 2006.
- Gould SJ. *La estructura de la teoría de la evolución*. Barcelona: Tusquets; 2004.
- Barton NH, Briggs DEG, Eisen JA, Godstein DB, Patel NH. *Evolution*. New York: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2007.
- Diamond J. Armas, gérmenes y acero. Barcelona: Random House Mondadori; 2006.
- Wolfe ND, Dunavan CP, Diamond J. *Origins of major infectious diseases*. *Nature* 2007;447:279-83.
- Dawkins R. El gen egoísta: las bases biológicas de nuestra conducta. Barcelona: Salvat Ciencia; 2002.
- Stearns SC, Koella JC. *Evolution in health and disease*. 2.ª ed. London: Oxford University Press; 2008.
- Trevathan WR, Smith EO, MacKenna JJ. *Evolutionary medicine and health: new perspectives*. New York: Oxford University Press; 2008.
- Pollard TM. *Western Diseases: an evolutionary perspective*. Cambridge: Cambridge University Press; 2008.
- Stearns SC, Nesse RM, Govindaraju DR, Ellison PT. *Evolutionary perspectives on health and medicine*. *PNAS*. 2010;107 Suppl 1:1691-5.
- Herring C, Raghunathan A, Hosnich C, Patel T, Applebee MK, Joyce AR, et al. Comparative genome sequencing of *Escherichia coli* allows observation of bacterial evolution on a laboratory timescale. *Nat Genetics*. 2006;38:1406-12.

17. Schoener TW. The newest synthesis: understanding the interplay of evolutionary and ecological dynamics. *Science*. 2011;331:426-9.
18. Check E. How Africa learned to love the cow. *Nature*. 2006;444:994-6.
19. Allison AC. The distribution of the sickle-cell trait in East Africa and elsewhere, and its apparent relationship to the incidence of subtertian malaria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*. 1954;48:312-8.
20. Mobley JL. Is rheumatoid arthritis a consequence of natural selection for enhanced tuberculosis resistance? *Medical Hypothesis*. 2004;62:839-43.
21. Hugot JP, Alberti C, Berrebi D, Bingen E, Cézard JP. Crohn's disease: the cold chain hypothesis. *Lancet*. 2003;362:2012-5.
22. Neel JV. Diabetes mellitus: a "thrifty" genotype rendered detrimental by "progress"? *Am J Hum Genet*. 1962;14:353-62.
23. Diamond J. The double puzzle of diabetes. *Nature*. 2003;423:599-602.
24. Smith KF, Sax DF, Gaines SD, Guernier V, Guegan JF. Globalization of human infectious disease. *Ecology*. 2007;88:1903-10.
25. Croucher NJ, Harris SR, Fraser C, Quail MA, Burton J, Van der Linden M, et al. Rapid pneumococcal evolution in response to clinical interventions. *Science*. 2011;331:430-4.
26. Blaser MJ, Chen Y, Reibman J. Does *Helicobacter pylori* protect against asthma and allergy? *Gut*. 2008;57:561-6.
27. Nam SY, Choi IJ, Ryu KH, Park BJ, Kim HB, Nam BH. Abdominal visceral adipose tissue volumen is associated with increased risk of erosive esophagitis in men and women. *Gastroenterology*. 2010;139:1902-11.
28. Dethlefsen L, McFall-Ngai M, Relman DA. An ecological and evolutionary perspective on human-microbe mutualism and disease. *Nature*. 2007;449:818.
29. Campbell PJ, Yachida S, Mudie LJ, Stephens PJ, Pleasance ED, Stebbings LA, et al. The patterns and dynamics of genomic instability in metastatic pancreatic cancer. *Nature*. 2010;467:1109-13.
30. Nesse RM, Bergstrom CT, Ellison PT, Flier JS, Gluckman P, Govindaraju DR, et al. Making evolutionary biology a basic science for medicine. *PNAS*. 2010;107 Suppl 1:1800-7.
31. Pagel M. Human language as a culturally transmitted replicator. *Nat Rev Genetics*. 2009;10:405-15.
32. ● Dawkins R. **The greatest show on earth. The evidence for evolution. London: Transworld Publishers; 2009.**